

de palabras en inglés). Reconoció que lo que le movió a abordar los primeros estudios sobre organización biológica fueron los experimentos de replicación del RNA del bacteriófago Q β llevados a cabo por el grupo de Sol Spiegelman y una discusión mantenida durante un desayuno con Francis Crick.

Una de las palabras clave de sus trabajos es "información". El origen de la vida debe entenderse como una transición entre "no información" e "información". La transición debió cimentarse en moléculas de RNA (o parecidas al RNA) de baja complejidad, organizadas a nivel poblacional en forma de distribuciones de mutantes denominadas *cuasiespecies*. Ello les proporcionaría capacidad de replicación y adaptación, así como la posibilidad de interactuar con otras distribuciones macromoleculares formando unas organizaciones heredables más estables que él denominó *hiperciclos*. La teoría de las cuasiespecies y la organización hipercíclica representa una integración de conceptos de la teoría de la información y de la evolución darwiniana. Fue desarrollada con su estudiante y colaborador Peter Schuster, actualmente Profesor de la Universidad de Viena y miembro del Instituto Santa Fe en Estados Unidos (Eigen, M. y Schuster, P. *The hypercycle. A principle of natural self-organization*. Springer, Berlin, 1979, que es una recopilación de varios trabajos publicados en la revista *Naturwissenschaften* durante la década de los 1970). La información debe mostrar capacidad de conservación, proliferación, variación y selección, y el factor común que enlaza los cuatro requerimientos se conoce como "replicación propensa al error" ("*error-prone replication*"), término profusamente empleado en la virología actual.



Manfred Eigen (a la izquierda) sentado al lado de **Peter Schuster** y con **Jan Vasbinder** durante una reunión en Doesburg (Países Bajos) en 2006 [Imagen proporcionada por el autor].

Fue precisamente su afán de aunar teoría y experimento lo que le hizo responder con entusiasmo a la evidencia experimental de las cuasiespecies cuando Charles Weissmann le explicó los resultados que Donna Sabo y yo obtuvimos en Zürich durante los años 1976 a 1978 con el bacteriófago Q β . La conexión cuasiespecies-virus se hizo en el seminario de invierno (*Winter seminar*) de 1978, que el Instituto Max-Planck celebraba anualmente en Klosters (Suiza) desde 1966. Participé en varios seminarios de invierno en los años 1980 y 1990, lo que me permitió mantener el contacto con Eigen y con su brillante colaborador Christof Biebricher (1941-2019). Christof cuantificó en Göttingen los parámetros replicativos del fago Q β y de la replicación de su RNA en el tubo de ensayo. Fue un abordaje importantísimo que complementó tanto los desarrollos teóricos de Eigen y Schuster como los resultados de dinámica de cuasiespecies con virus. Fruto de las colaboraciones con John Holland, de la Universidad de California en San Diego, y del grupo de Göttingen, fue el primer libro en el que se abordaron las cuasiespecies víricas (Domingo, E., Biebricher, C. K., Eigen, M., Holland, J. J. *Quasispecies and RNA virus evolution: principles and consequences*. Landes Bioscience, 2001).

Cabe destacar el impulso que Eigen nos dio a Pedro R. Lowenstein (entonces en la Universidad de Manchester y, actualmente, en la Universidad de Michigan) y a mí, para emprender estudios experimentales sobre la transición de virus a catástrofe de error, con participación de la Dra. Ana Grande-Pérez, actualmente Profesora de la Universidad de Málaga (Grande-Pérez *et al.* "Molecular

indetermination in the transition to error catastrophe: systematic elimination of lymphocytic choriomeningitis virus through mutagenesis does not correlate linearly with large increases in mutant spectrum complexity". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **99**: 12938-12943, 2002), trabajo que fue comunicado por el propio Eigen a la revista de la Academia de Ciencias de Estados Unidos acompañado de un artículo suyo (Eigen, M. "Error catastrophe and antiviral strategy". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **99**: 13374-13376, 2002). La entrada en catástrofe de error (extinción) de los virus por exceso de mutaciones era una de las predicciones de la teoría de las cuasiespecies, cuya primera evidencia experimental habíamos obtenido con John Holland en San Diego (Holland *et al.* *J. Virol.* **64**: 3960-3962, 1990). Estos trabajos representaron el inicio de lo que ahora se denomina *mutagénesis letal de virus* (término acuñado por Lawrence A. Loeb, también asistente a los *Winter seminar*), un nuevo capítulo de la farmacología antiviral actualmente en franca expansión.

La influencia de Eigen alcanzó varios dominios de la ciencia y fue extraordinariamente positiva para las instituciones con las que estaba asociado. Como prueba de ello, merece la pena revisar el índice del [volumen 47 número 4, año 2018, del *European Biophysics Journal*](#), dedicado a Manfred Eigen con ocasión de su 90 cumpleaños, con un abanico de artículos que se extienden de la física a la biología, escritos por discípulos y colaboradores suyos. El éxito del Max-Planck de Biofísica Química de Göttingen-Nikolausberg se refleja en la concesión de los Premios Nobel de Medicina o Fisiología a Erwin Neher y Bernd Sackmann en 1991 y el de Química a Stefan Hell, Eric Betzig y William Moerner en 2014. Tanto en Alemania como en el Scripps Research Institute de La Jolla (California), donde mantuvo su actividad durante los últimos años, Eigen fue un impulsor incansable de la investigación básica e innovadora. En una ocasión, dijo: "Todo lo nuevo debe salir de la investigación básica; si no, no es nuevo". Su último libro, que refleja la amplitud de sus intereses y capacidades, lo escribió recluido en su casa de La Jolla, sin atender al correo electrónico y en perfecto aislamiento con sus pensamientos. En este libro, que es un fascinante recorrido desde la física a la biología en forma de comentarios a 50 preguntas ([From strange simplicity to complex familiarity](#), Oxford University Press, Oxford, 2013), reconoce que falta una continuación hacia cuestiones adicionales de neurobiología, particularmente sobre los orígenes del pensamiento y de la consciencia, que sabe ya no podrá abordar, pero con la esperanza de que algún día lo emprendan otros. Por lo que me ha explicado Peter Schuster, uno de los últimos textos que escribió Eigen (quizás el último) fue una breve introducción al volumen 392 de la serie "Current Topics in Microbiology and Immunology" del año 2016 que yo edité con él ([Quasispecies: from theory to experimental systems](#)), y que, una vez más, refleja la influencia de Manfred Eigen en la biología actual y en la virología.

