

Marina Núñez. *Sin título*, 2006. Serie «Ciencia ficción». Infografía en caja de luz, 70 x 100 cm.

VIDA EN EL LABORATORIO

BIOLOGÍA SINTÉTICA: DE LA BIOLOGÍA NATURAL A LA ARTIFICIAL

Andrés Moya

Life in the Laboratory. Synthetic Biology: From Natural to Artificial Biology.

Synthetic Biology is an applied research program that, nevertheless, is rationally anchored to Biological Science. The program aims to synthesize life. Here, the author gives an overview of current conceptions about this branch of Science, paying attention to its notorious ethical and philosophical implications.

En la dinámica interna de la ciencia es habitual encontrarse con la formulación de nuevos temas alrededor de los cuales se amontonan conceptos, métodos y resultados en suficiente cantidad y cualidad como para que aquellos que los proponen sugieran que estamos frente a una nueva ciencia. No obstante, también suele ocurrir, cuando el tema en cuestión es analizado en su contexto histórico, que buena parte de lo que se pretende con la nueva ciencia ya esté implícito en otras materias ya existentes que, con diferente denominación, pretendían lo mismo. La biología sintética es un ejemplo paradigmático. Pero aún hay más, porque todavía andamos tras la elaboración de una definición de consenso e incluso de un lenguaje común que permita delimitar lo más nítidamente posible qué es y qué no es biología sintética.

Jacques Loeb, uno de los fundadores de la química de proteínas, allá por 1908, sugiere que el verdadero objetivo de la biología como ciencia era la producción de vida en el laboratorio. Es más, y en buena premonición de lo que sería la disciplina un siglo después, manifiesta que podemos entender las cosas si las fabricamos. Nos deja con ello ante la duda de si esa es la única manera que nos permite sostener que entendemos algo. En 1912 el biólogo francés Stéphane Leduc escribe un libro que lleva por título *La biologie synthétique*. Consciente de los logros de la síntesis química de moléculas orgánicas, Leduc se pregunta, de forma análoga, en qué medida puede ser menos admisible hacer una célula que una molécula. No hay duda, y son

sólo dos ejemplos, de que existen precedentes a considerar cuando hablamos de biología sintética. J. Peretó y J. Catalá (2007) sostienen, muy apropiadamente, que más bien a lo que asistimos es a una especie de renacimiento de la materia. De hecho cabe preguntarse en qué medida la ciencia no consiste precisamente en una actividad en continuo renacimiento. Pero, ¿qué se aporta de nuevo en los tiempos que corren a esa vieja aspiración de sintetizar la vida en el laboratorio?

**«LA BIOLOGÍA SINTÉTICA
ES UNA CIENCIA QUE
INTERVIENE O DISEÑA
LO VIVO, UNA ESPECIE
DE INGENIERÍA BIOLÓGICA
DE GRAN ALCANCE EN LA
MEDIDA EN QUE PRETENDE
HACER ESTA INTERVENCIÓN
BASÁNDOSE EN EL
CONOCIMIENTO DE LOS
SISTEMAS BIOLÓGICOS»**

■ SOBRE DEFINICIONES

La biología sintética del momento es ingeniería genética y metabólica que se puede desarrollar a partir del conocimiento de los genomas. Las ciencias *ómicas* (genómica, transcriptómica, metabolómica, etc.) nos brindan de forma creciente un conocimiento que a la vez es global y profundamente detallista. La biología sintética es una ciencia que interviene o diseña lo vivo y, por lo tanto, es una especie de ingeniería biológica de amplio alcance en la medida que pretende tal intervención o diseño sobre la base de un conocimiento bien fundado de los

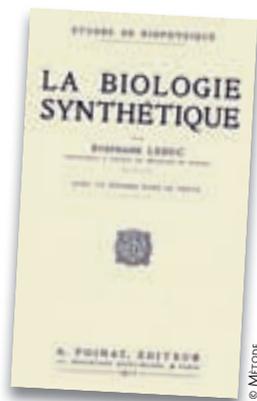
sistemas biológicos. Con respecto a la ingeniería genética clásica, la biología sintética parte de un conocimiento de conjunto más amplio y, por lo tanto, la naturaleza de su intervención puede ser de mayor calado. La biología sintética requiere del conocimiento de la estructura de los genomas, pero también de la expresión y regulación de sus genes, de las redes metabólicas, del funcionamiento de sus proteínas y del mapa de las interacciones entre



ellas. Otro elemento que se añade a este conglomerado de conocimiento es el de la simulación computacional, puesto que cualquier construcción que pudiera llevarse a cabo se simula, se evalúan sus propiedades y, en todo caso, tratan de establecerse o averiguarse sus límites o umbrales. Por lo tanto, la modelización cuantitativa o cualitativa es otra de las señas de identidad de la biología sintética.

¿Existe, pues, algún problema definicional? Los ingenieros del Massachusetts Institute of Technology (MIT) han formulado una visión un tanto diferente a la aquí expuesta sobre lo que se entiende por biología sintética. Es una visión con una componente más fuerte de ingeniería de la que aquí se presenta. Los conceptos clave que manejan son los de estandarización y catalogación de las llamadas partes intercambiables o *BioBricks*,¹ partes que se puedan combinar para diseñar nuevos circuitos genéticos y metabólicos, muchos de ellos constituyendo entidades nuevas que, apropiadamente introducidas en las células receptoras, van a permitir llevar a cabo funciones nuevas, a la carta. La diferencia fundamental entre la concepción sistémica y la ingenieril de la biología sintética es que la primera pone un énfasis importante en conocer los detalles de los componentes biológicos, mientras que la segunda más bien hace un esfuerzo por controlarlos.

Se esperaría, según la concepción ingenieril, que las *partes* biológicas (sean proteínas, factores de transcripción, secuencias promotoras u otros elementos) tuvieran un comportamiento totalmente fiable y predecible en cualquier contexto, que fueran totalmente intercambiables, lo que es más que dudoso bajo la concepción sistémica. Por ejemplo, puede que una proteína actúe de una determinada manera en un contexto en el que la hemos caracterizado y manifestar otras propiedades o funciones en un contexto diferente. ¿Podemos prever o controlar todas sus posibles manifestaciones o evitar que su función franquee unos márgenes de-



Portada del libro de Stéphane Leduc *La biologie synthétique*, impreso en París en 1912 y seguramente la primera obra científica en la que se usó este término.

terminados? Esta acepción de control es la que prevalece en la visión ingenieril. Pero si algo está emergiendo con fuerza en la era de las ciencias genómicas aplicadas a la vida celular es que muchas proteínas tienen más de una función (*moonlighting* o pluriempleo) y, en la mayoría de los casos, apenas si les atribuimos sólo una. Por tanto, no se puede descartar que emerjan nuevas e inesperadas propiedades al reunir partes que fueron caracterizadas en otro contexto diferente.

■ CÉLULAS MÍNIMAS

De la concepción ingenieril está excluida la noción de la síntesis artificial de vida que, como se comentaba, nos llevaría de nuevo a los objetivos de Loeb o Leduc. El carácter pragmático e hiperaplicado de esta visión minimiza este objetivo que, por otro lado, conecta con la investigación biológica del pasado. Nos podemos aproximar a la idea de dos formas. Con la primera, más contundente, se pretende conseguir la síntesis química de un organismo elemental. Bajo la segunda se minimiza o reduce el genoma y la complejidad de un microorganismo que ya existe. Ambas aproximaciones tienen muy presente la noción de simplicidad, no sólo para lograr una forma elemental viva, sino también porque será más fácil comprenderla y modificarla en la dirección deseada. La simplicidad, en cualquier caso, depende del contexto ambiental y de los recursos que alimenten al organismo simple. En otras palabras, la dependencia de la complejidad de la red metabólica con la complejidad del entorno hace que realmente

no exista *una célula* mínima, sino tantas como ambientes se puedan imaginar. La idea de célula mínima, cuya simplicidad es función de la complejidad ecológica, fue introducida por Harold J. Morowitz (1992).

El grupo de Craig Venter ha determinado los genes esenciales de una de las bacterias cultivables de genoma más pequeño que existe, *Mycoplasma genitalium*, y ha presentado una patente sobre la lista de 381 genes. Por otro lado, el mismo grupo ha conseguido sintetizar químicamente el genoma completo de dicha bacteria

«LA NATURALEZA DE ESTAS NUEVAS CONSTRUCCIONES, ARTIFICIALES, Y EL EVENTUAL CONTROL QUE SE HAGA DE ELLAS, NOS SITÚA EN EL ÁMBITO DEL DEBATE, YA LARGO, SOBRE LA INGENIERÍA GENÉTICA Y LA LIBERACIÓN AL MEDIO DE ORGANISMOS MODIFICADOS GENÉTICAMENTE»

¹ <http://www.biobricks.org>

de 582.970 pares de bases. Como podrá apreciarse, su aproximación combina las dos formas de entender la síntesis de una célula mínima a la que se hacía referencia en el párrafo anterior.

¿Qué más hay que hacer? No sólo hay que fabricar un genoma, suponiendo que conocemos la lista de genes, sino que debemos saber en qué orden hay que disponerlos, qué secuencias reguladoras debe contener, cómo van a interaccionar todas sus proteínas, qué metabolismo es el que va a sostener la vida celular mínima, etc. Si el objetivo es una célula natural minimizada, ya podemos decir que hemos dado grandes pasos. Pero si el objetivo es la síntesis química de una célula, todavía nos queda un trecho.

■ BIOLOGÍA SINTÉTICA Y ORIGEN DE LA VIDA

Conviene hacer mención a la relación que la biología sintética tiene con los estudios sobre el origen de la vida, otra de las tradiciones de investigación que podrían caber dentro de este campo si el concepto de biología sintética se entendiese en una dimensión más amplia. En efecto, existe una larga tradición científica que ha reflexionado y experimentado sobre un asunto de tanta trascendencia. Sin entrar en detalles hemos de apreciar que la síntesis química en biología sintética va a servirse del conocimiento que ya tenemos sobre la biología molecular de las células existentes. Otra cuestión diferente, aunque relacionada, es la naturaleza del proceso que dio lugar al origen de la vida con unos componentes forzosamente más sencillos y, por lo tanto, probablemente mucho más difíciles de poder determinar a los efectos de poder aproximarnos experimentalmente a ella.

La biología sintética es una disciplina que nace con una vocación claramente aplicada. Si al final disponemos de una célula que admita y exprese genomas sintetizados químicamente, se podrían diseñar circuitos que confieran a la célula artificial propiedades de interés biotecnológico o biomédico. Temas tales como células fijadoras del dióxido de carbono, biorremediadoras de contaminación ambiental, o vectores vivos dirigidos a determinadas células o sistemas dañados de nuestro organismo son proyectos que están ahora mismo en marcha y que tienen un horizonte de realización de unos pocos años.

Convendría hacer una matización, en todo caso, sobre la complejidad de los fenómenos biológicos, con independencia de si perseguimos o no la *síntesis* de un ser vivo

«LOS PRODUCTOS DE LA VIDA LO SON DE LA EVOLUCIÓN BIOLÓGICA, PERO AQUÍ EVALUAMOS LA NATURALEZA DE PRODUCTOS SINTETIZADOS POR UN SER PRODUCTO DE LA EVOLUCIÓN: EL HOMBRE»



Craig Venter, presidente del instituto que lleva su nombre y responsable del grupo de investigación que creó, a finales de 2007, el primer cromosoma artificial.

artificial sencillo. Y es que la complejidad celular es tal que no hay día que no descubramos algo nuevo en los organismos que investigamos. Hemos de tener muy presente, cuando nos encaminamos hacia este campo tan aplicado, la noción de *emergencia*, la aparición de un comportamiento inesperado e inexplicable. El conocimiento y la explicación de la biología del sistema que se pretende construir puede ser, en términos prácticos, un asunto de gran importancia para diseñar adecuadamente células o circuitos biológicos, y más si són controlados de forma tal que se dispongan, adecuadamente, de detectores de propiedades no previstas. La concepción de la biología sintética como ingeniería biológica también es consciente de este problema, puesto que su idea de fabricar componentes estándar de circuitería biológica se basa precisamente en el supuesto de que éstos se comportarán siempre de la misma forma. Pero hemos de preguntarnos cuánto control o detección va implícita en las partes que se van construyendo.

■ EL ALCANCE DE LA BIOLOGÍA SINTÉTICA: DE LOGROS Y TEMORES

Todo lo dicho anteriormente no es más que un largo preámbulo para vislumbrar que la biología sintética nos lleva desde la «biología como es» a la «biología de lo posible». Nos encontramos ante un programa de investigación de grandes dimensiones sobre el que hemos de pensar. Simplemente reflexionemos sobre el alcance filosófico de la realización del viejo sueño prometeico de crear vida en el laboratorio.

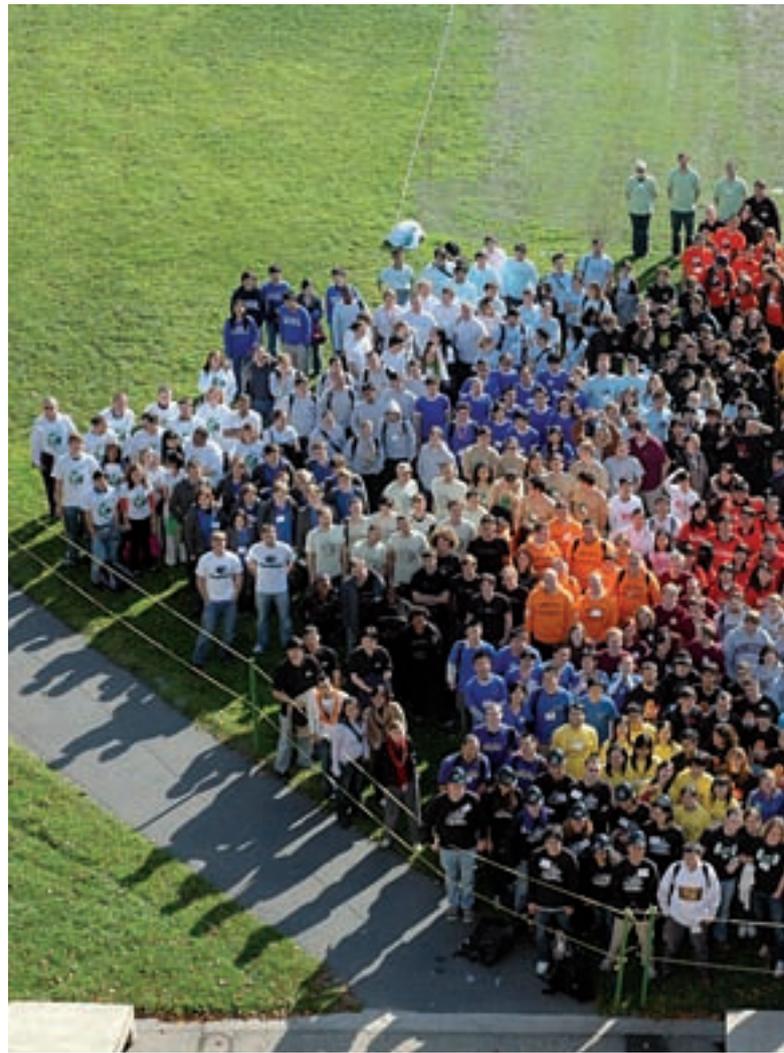


Como ya se ha matizado, la noción de síntesis varía desde la más directa síntesis química hasta otra, más próxima y de gran aplicabilidad, que se basa en la construcción de circuitos o partes biológicas implicadas en la realización de operaciones biológicas nuevas, y también en la modificación y minimización de células naturales que sirvan como receptáculos de las partes anteriormente mencionadas.

¿Es natural lo que se ha construido? ¿No lo es? ¿Qué es entonces? Porque los productos de la vida lo son de la evolución biológica. Pero aquí estamos evaluando la naturaleza de productos sintetizados por un ser producto de la evolución: el hombre. ¿Tienen tales productos peculiaridades con respecto a todos los engendros mecánicos, eléctricos, informáticos, que pueblan nuestra sociedad? Ciertamente son artificiales en la medida en que están diseñados por un ser inteligente y están orientados a un propósito. Pero, ¿de cuánta autonomía disponen con respecto a su creador? ¿Qué tipo de artificialidad es esta?

En segundo lugar, la naturaleza de estas nuevas construcciones, artificiales, y el eventual control al que se pueda someter, nos sitúa en el ámbito del debate, ya largo, sobre la ingeniería genética y la liberación al medio de organismos modificados genéticamente. La única perspectiva nueva que añadir a este debate podría radicar en el hecho del conocimiento genuinamente elevado y amplio que vamos a disponer de la entidad artificial sintetizada. En efecto, la biología sintética añade a la ingeniería genética tradicional un conocimiento más detallado de la entidad o componente sintetizado y, por lo tanto, con respecto a aquélla supone añadir ciencia a la ciencia existente.

No se nos puede, ni se nos debe escapar la trascendencia de un programa de investigación que, en cierto modo, representa la quintaesencia del intervencionismo del hombre sobre la naturaleza, incluida la suya propia. Es verdad que la literatura de ciencia ficción está plagada de productos que nos fascinan tanto como nos atemorizan. En cierto modo, constituye un buen punto de arranque para la reflexión sobre si deseamos o no sociedades futuras basadas, fundamentadas, recorridas por tales productos. Pero la distancia a la que nos encontramos de ellos se acorta, y ciertamente la biología sintética está contribuyendo al acortamiento. El sueño prometeico de crear vida forma parte del imaginario colectivo de todos los tiempos y son múltiples los ejemplos que recorren la cultura occidental que relatan la fabricación de seres «a nuestra imagen y semejanza». El corrolato de tal pretensión en la ciencia actual es la biología «de lo posible» a la que hacía referencia al principio de este apartado, concretamente la de la fabricación de seres vivos o partes de seres vivos «a la carta». Conforme



Estudiantes participantes en la edición de 2008 del concurso internacional de biología sintética iGEM (the International Genetically Engineered Machine competition) organizado por el Massachusetts Institute of Technology (MIT) en Boston. Debajo, a la derecha, con camiseta naranja, seis miembros del equipo de Valencia, formado por estudiantes de nuestra universidad y de la UPV.

**«EL SUEÑO PROMETEICO DE CREAR
VIDA FORMA PARTE DEL IMAGINARIO
COLECTIVO DE TODOS LOS TIEMPOS.
SON MÚLTIPLES LOS EJEMPLOS
QUE RECORREN LA CULTURA OCCIDENTAL
QUE RELATAN LA FABRICACIÓN DE SERES
“A NUESTRA IMAGEN Y SEMEJANZA”»**



© iGEM / David Appleby/ard

avanza el conocimiento científico, el ámbito de lo posible se hace cada vez más amplio y, por lo tanto, nos aproximamos a pasos agigantados a esos productos del imaginario colectivo que suscitan tanto interés y desasosiego.

Es importante diferenciar, sin embargo, entre la ciencia ficción que supone crear un ser «como nosotros» y la ciencia de «crear un ser vivo sencillo», por ejemplo un microorganismo. Cierto es que las dos creaciones eran ciencia ficción hace nada; ahora la segunda ya no lo es tanto. No creo que estemos en condiciones de vaticinar cuál va a ser la tecnología poderosa que podrá ayudarnos en un futuro inmediato en la biología sintética de partes o seres vivos

**«ES IMPORTANTE
DIFERENCIAR ENTRE LA
CIENCIA FICCIÓN QUE
REPRESENTA CREAR UN
SER “COMO NOSOTROS”
Y LA CIENCIA DE “CREAR
UN SER VIVO SENCILLO”,
POR EJEMPLO UN
MICROORGANISMO»**

progresivamente más complejos. De hecho, de entre los posibles productos en ciencias de la computación y la información, nadie vaticinó que fuera específicamente la emergencia de Internet la que habría de tener las consecuencias estructurales más profundas en la sociedad. ¿Por qué se ha expandido y desarrollado tanto la red de información frente a otras tecnologías? El camino que toma la innovación parece un tanto impredecible, pero es seguro que hay camino. Internet constituye un paso de gigante para aproximarnos a ese futuro donde todos y cada uno de nosotros está permanentemente conectado con el resto. Aunque nos pueda parecer enorme el cambio que la sociedad ha efectuado con su aparición, lo cierto es que nos encontramos ante las puertas de una revolución. De igual modo, y en un acto de pura convicción a favor de la capacidad creativa de nuestra especie, aunque con el fuerte aval que suponen los logros de la ciencia desde Galileo, no podemos descartar avances esporádicos de trascendencia inimaginable en el campo de la biología sintética, biología a la carta de partes o seres, que nos acercan de forma escalonada, pero sistemática, a todos y cada uno de los productos del imaginario social de entidades vivas artificiales.

Pero, claro, ello comporta riesgos, y temores, los que siempre hemos tenido ante lo nuevo y con los que hemos de convivir. Cuestión otra es decidir colegiada y democráticamente sobre cómo recorrer esas avenidas de la novedad. Los temores y los riesgos que pueda suscitar la biología sintética son los de la ingeniería genética, con una matización importante: ya no se trata solamente de modificar ligeramente la constitución genética de un organismo por la introducción en él de genes de otro (operación, sea dicho de paso, en la que viene trabajando la naturaleza desde los albores de la vida), sino de construcciones de más amplio calado o, incluso, pensamos en la posibilidad de organismos o partes de ellos que tienen poco o ningún correlato natural. ☺

BIBLIOGRAFÍA

- LEDUC, S., 1912. *La biologie synthétique*. A. Poinat. París.
 LOEB, J., 1906. *Dynamics of living matter*. MacMillan. Nueva York.
 MOROWITZ, H. J., 1992. *Beginnings of cellular life*. Yale University Press. New Haven.

PERETÓ, J. y J. CATALÀ, 2007. «The renaissance of synthetic biology». *Biological Theory*, 2: 128-130.

Andrés Moya. Catedrático de Genética. Institut Cavanilles de Biodiversitat i Biologia Evolutiva, Universitat de València.

