



¿Quién hace biología sintética?

Manuel Porcar^{*,#} y Juli Peretó^{*,‡}

^{*}Institut Cavanilles de Biodiversitat i Biologia Evolutiva, Universitat de València. Apartat Postal 22085, 46071 València.

[#]Fundació General de la Universitat de València.

[‡]Departament de Bioquímica i Biologia Molecular, Universitat de València
manuel.porcar@uv.es juli.Pereto@uv.es

La Biología Sintética (BS) se ha convertido en un estandarte de la biología contemporánea, en la gran esperanza biotecnológica para atender a un sinnúmero de aplicaciones biomédicas y biotecnológicas. Aunque la primera vez que se usó el término para referirse a la fabricación de vida en el laboratorio fue en 1912 por Stéphane Leduc (véanse las referencias originales y una discusión detallada en Porcar y Peretó, 2014) en los últimos 10 años ha crecido exponencialmente el número de ocasiones en que se cita la BS en títulos, resúmenes o palabras clave en artículos científicos. Definir hoy en día BS no es fácil porque, en realidad, tiene diferentes significados para diferentes autores. Con un cierto sarcasmo, se dice que si se les pregunta a cinco expertos en BS por una definición de su disciplina, se obtienen seis respuestas diferentes. Por un lado, se propone aplicar los pilares básicos de la ingeniería (a saber: estandarización, estabilidad, ortogonalidad/modularidad, escalabilidad) a los sistemas biológicos. Por otro, se propone reducir a su mínima expresión la complejidad de una célula, de modo que pueda ser usada como chasis en futuras intervenciones. Otros científicos proponen “reinventar” la vida, ampliando el código genético, o rediseñando las biomoléculas y las rutas metabólicas (vida “como no la conocemos”). Además, hay que considerar la larga tradición de los estudios en química prebiótica (y su extensión más reciente, la química de sistemas) y su objetivo último de conseguir simular *cómo podría haber surgido la vida en la Tierra primitiva*, como una de las facetas estratégicas de la BS. Así, pues, tenemos la BS que se hace en el contexto de una evolución epistemológica de la biotecnología y la BS que siguiendo los primeros pasos de la vida puede revelarnos aspectos fundamentales del funcionamiento de lo vivo.

¿Cuál es el problema? Muchas veces se dice que se ha logrado sintetizar vida y, en la realidad, no es así. Nunca ha sucedido tal cosa hasta la fecha, a pesar de reiteradas afirmaciones en

sentido contrario. Lo creían firmemente Leduc y Alfonso L. Herrera a principios del siglo xx. Se proclamó cuando en 1953 Stanley L. Miller, bajo la supervisión de Harold C. Urey, sintetizó aminoácidos simulando descargas eléctricas en una hipotética atmósfera primitiva; en 1955 cuando Heinz Fraenkel-Conrat y Roblay Williams reconstruyeron el virus del mosaico del tabaco a partir de sus componentes moleculares; en 1967, cuando Arthur Kornberg anunció que había sintetizado DNA en el tubo de ensayo; y así hasta nuestros días, cuando J. Craig Venter y sus colaboradores copiaron químicamente un genoma natural y lo trasplantaron a una célula. En las revisiones sobre BS cunden los ejemplos de logros extraordinarios de la ingeniería metabólica (por ejemplo, la semisíntesis del medicamento contra la malaria artemisinina por el grupo de J. Keasling) que distan mucho de ser casos verdaderos de BS en el sentido de la aplicación de los principios de la ingeniería a las células (véase una discusión más detallada en Porcar y Peretó 2012).

En nuestra opinión, hay que ser más prudentes a la hora de calificar un logro científico como fruto de la BS: estamos aún en la fase de prueba de los principios más básicos y nadie puede dar por hecho que la estandarización o la ortogonalidad tienen una aplicación directa en el nanomundo de las biomoléculas. Por supuesto, las aplicaciones de la BS todavía quedan más lejanas. En este sentido apreciamos una diferencia de enfoque entre los fundadores del campo hace poco más de una década, salidos sobre todo del MIT, además iniciadores en 2000 del famoso y multitudinario concurso para estudiantes iGEM (véase una revisión crítica de la historia del concurso en Vilanova y Porcar 2014), que han proclamado abiertamente la aplicabilidad de los pilares de la ingeniería a la biología, y, por otro lado, los autores europeos que han tomado la vía menos brillante y vociferante de analizar con sumo detalle el comportamiento de los sistemas biológicos antes de atribuirles las propiedades que caracterizan los sistemas

6

electrónicos e informáticos. Es el caso de los esfuerzos de los grupos de Luis Serrano (CRG, Barcelona) y Peer Bork (EMBL, Heidelberg) en su detallado análisis de los componentes y funcionamiento de una célula natural mínima como *Mycoplasma pneumoniae*. O de los logros surgidos de la colaboración entre los grupos de Ricard V. Solé y Francesc Posas (UPF, Barcelona) de mitigar el problema del cableado en la biocomputación basando los circuitos lógicos en células y consorcios en lugar de moléculas operando dentro de una misma célula. Esta aparente dicotomía entre la visión europea y norteamericana de la BS parece que se va diluyendo en fechas más recientes, como se desprende de opiniones más realistas (menos entusiastas, o incluso, simplemente, más resignadas) expresadas por diversos científicos norteamericanos en un completo dossier especial publicado por *Nature* en mayo de 2014.¹

Comentario aparte merece lo que algunos llaman "reescritura de genomas", tomando como caso de estudio los trabajos de Venter y sus colaboradores. Científicamente, el trasplante de genomas es una extensión de lo que ya sabíamos hacer a escala de pocos genes: es sin duda un gran logro tecnológico, pero no enseña nada que no supiéramos. Los históricos experimentos sobre el principio transformador de Avery, MacLeod y McCarthy que señalaron a los ácidos nucleicos como material genético, tienen el mismo fundamento. En relación al genoma trasplantado, lo que se ha hecho es copiar, en el mismo orden y literalmente, los genes de una bacteria conocida. Es cierto que se introdujeron las famosas marcas de agua (frases, nombres de los autores) en las secuencias intergénicas. Pero,

¿realmente es esto reescribir un genoma? ¿o más bien estamos plagiando a la naturaleza para llevar a cabo pruebas de concepto? A nosotros nos parece que copiar con mínimas modificaciones no se puede considerar una creación y que por tanto todavía estamos lejos de escribir un texto genómico original.

La BS es un territorio rico en metáforas, pero hay que ser conscientes de los riesgos que conlleva su abuso o extrapolación (de Lorenzo 2011). Por ejemplo, el chasis celular, imagen tomada de la ingeniería de coches, como estructura celular sintética o semi-sintética, simplificada, sobre la cual añadir nuevas funciones, es una imagen potente, pero no existe todavía y no sabemos si realmente es plenamente realizable. Los circuitos biológicos y sus componentes muestran promiscuidad y un carácter estocástico intrínseco e ignoramos si el funcionamiento ortogonal (o sea, independiente del resto de partes) será posible siempre. La vida es el resultado de un proceso evolutivo moldeado, sobre todo, por la selección natural. Como consecuencia tenemos sistemas complejos en el que un gran número de partes interactúan entre ellas con una tendencia clara a la degeneración (que confiere robustez al sistema) y la promiscuidad, derivada de las propiedades intrínsecas de las partes (por ejemplo, la inherente flexibilidad de las proteínas). Ninguna de estas propiedades están, ni son deseables, en máquinas humanas, como los aviones. De aquí que las comparaciones entre máquinas y células deban ser muy cautelosas.

Nota 1: Beyond Divisions, *Nature* 7 de mayo de 2014 <http://www.nature.com/news/synthetic-biology-beyond-divisions-1.15162>.

Agradecimientos. El proyecto europeo ST-FLOW financió parcialmente este trabajo. El equipo iGEM Valencia-Biocampus, del que formamos parte, recibe el apoyo, entre otros, de la Universitat de València, el CSIC y la empresa biotecnológica *Biópolis* SL.

Bibliografía citada:

- de Lorenzo V. Beware of metaphors: chasses and orthogonality in synthetic biology. *Bioeng Bugs* 2: 3-7, 2011
- Porcar M, Peretó J. Are we doing synthetic biology? *Syst Synth Biol* 6: 79-83, 2012
- Porcar M, Peretó J. Synthetic Biology. From iGEM to the artificial cell. *Springerbriefs*, 2014

