

Cinco preguntas sobre Biología Sintética

Salvador Durán

Estudiante de doctorado de la Universitat Pompeu Fabra (IBE-UPF) salvador.duran@upf.edu

¿Qué es la Biología Sintética?

La Biología Sintética es una disciplina relativamente nueva para la cual existen una gran cantidad de definiciones, aunque prácticamente todas ellas incorporan las ideas de biología molecular, genética y ingeniería. Para muchos científicos se trata de reordenar secuencias de ADN naturales, generando constructos o redes artificiales de genes que tengan un comportamiento no existente en la naturaleza y de carácter aplicado. Por filosofía se parece mucho a la Biología de Sistemas, ya que también intenta integrar en un marco matemático la biología descriptiva usando modelos y simulaciones.

Está claro dónde participan la Biología Molecular, de Sistemas y la Genética en todo esto, pero ¿y la Ingeniería? Conceptos y problemas tradicionalmente tratados desde la ingeniería constituyen el sustrato teórico para entender y modelizar muchos procesos biológicos, sean naturales o artificiales. La modularidad, la escalabilidad, el tratamiento del ruido y la señal o la propia lógica digital de los circuitos electrónicos son ejemplos de ello. Un caso práctico de este paralelismo entre lo biológico y lo electrónico es el detector de contornos (1), un problema no trivial en el campo de la computación y análisis de imagen que se resuelve brillantemente en el artículo referenciado mediante *Escherichia coli* que albergan pequeñas redes génicas artificiales.

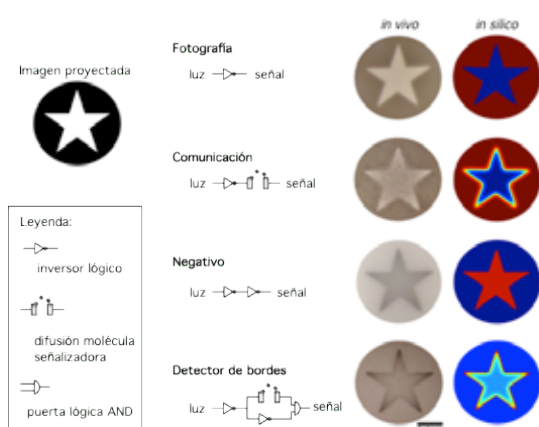


Figura 1: Esquema del detector de contornos. Los circuitos genéticos reescritos en forma de puertas lógicas son simulados numéricamente (derecha) construidos y testados en *E. coli* (izquierda). Imagen reelaborada a partir de una incluida en la referencia (1).

¿Cuál es su origen?

¿Por qué no existió la Biología Sintética desde los años 80 o 90? La verdad es que no se trata sólo de modificar, sino también de la extensión y la intención de dicha modificación. Mayoritariamente, las alteraciones de la biología natural que se hacían antes de la biología sintética eran perturbaciones con la intención de ver cómo reaccionaba el sistema de estudio o expresiones de una/s pocas proteínas para recuperar una actividad perdida por las células (por ejemplo gran cantidad de modificaciones en terapia génica). Sin embargo, el cambio de concepción está en que se busca introducir no sólo una expresión de una o varias características como se haría en una la aproximación biotecnológica, sino un comportamiento en sí. En otras palabras, si hay que introducir una variación fenotípica en una célula se intenta controlar cuándo, cómo y durante cuánto tiempo tendrá lugar esa alteración. De esta forma, incluyendo “sencillas” redes de reguladores de la transcripción se pueden conseguir muy variadas o complejas dinámicas: constantes y poco sensibles al ruido (2), oscilantes en el tiempo (3), o incluso múltiples estados fenotípicos distintos excluyentes entre sí (4).

Una de las razones de que el “boom” de esta disciplina haya tenido lugar justamente ahora es el esfuerzo por parte de distintas instituciones, como el MIT (*Massachusetts Institute of Technology*), en la creación de una comunidad de biólogos sintéticos, con canales de comunicación propios (congresos, revistas, etc.) y repositorios gratuitos de secuencias de ADN como el *Registry of Standard Biological Parts*. Dicho repositorio

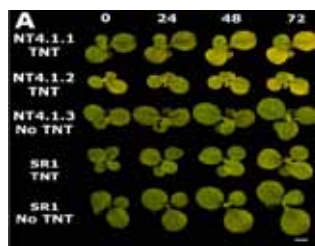


Figura 2: Figura extraída de la referencia (6) –con licencia *CopyLeft Creative Commons*– en la que se observa cómo plantas individuales cambian de color (sólo las dos de arriba) a medida que aumenta el tiempo de exposición (horas, en el eje horizontal) a tierra con TNT.

contiene hoy más de 17000 piezas únicas llamadas “*biobricks*” (promotores, terminadores, secuencias codificantes completas o dominios de proteínas, RBS, plásmidos, etc.), estandarizadas de tal forma que permiten generar constructos arbitrariamente grandes usando sólo cuatro enzimas de restricción distintas. Además de poder depositar y conseguir piezas nuevas para seguir investigando, el *Registry* permite

anotar características, funciones e incluso incompatibilidades con otras secuencias a la vez que sus contribuidores ofrecen conocimientos técnicos variados.

Vale la pena mencionar que ligada a la mencionada iniciativa está la *iGEM Competition* (*International Genetically Engineered Machine Competition*), en la que estudiantes aún por licenciarse de todo el mundo, compiten por construir la “maquina biológica” más ingeniosa. Con ayuda de profesores y tutores, los alumnos dedican un verano a diseñar las redes de genes, construirlas ensamblando o clonando las piezas pertinentes y probar los constructos resultantes, partiendo siempre de un conjunto de piezas estandarizadas comunes, enviadas desde el *Registry* en el MIT.

¿Qué se ha logrado?

Si bien, los artículos antes mencionados son los pilares teóricos sobre los que se funda la Biología Sintética, es mucho más interesante hablar de sus aplicaciones y resultados prácticos, ya que, potencialmente, son muchos los procesos que pueden beneficiarse del uso de elementos biológicos programados. Características como una elevada especificidad o simplemente la capacidad autoreplicativa de estos sistemas hacen que la sustitución de algunos procesos fisicoquímicos por otros puramente biológicos sea, a parecer de muchos, un tema de cuándo o cómo antes que de por qué.

Algunas de las áreas que han recibido especial atención por parte de la comunidad de biólogos sintéticos son la biotecnología, combustibles y energía, la ciencia de materiales, la bioremediación, la medicina y también el rediseño o creación *de novo* de sistemas biológicos.

En el caso de la biotecnología sobresale el artículo de Jay D. Keasling y colaboradores (5), en el que proponen una alternativa semi-sintética a la artemisina extraída directamente de la planta *A. annua* para el tratamiento de la malaria. Esto se consigue alterando la ruta metabólica del mevalonato endógena en *S. cerevisiae* a la vez que añadiendo una enzima de la propia *A. annua* para aumentar la productividad de la cepa hasta niveles no logrados anteriormente.

En el área de la bioremediación existen gran cantidad de iniciativas en las áreas de fijación de metales pesados, biodegradación de contaminantes varios o biodegradación mediante cepas modificadas genéticamente. Pero la parte fascinante ocurre cuando ese conocimiento se transforma en aplicaciones reales, aunque casi de ciencia ficción, como es el caso de las plantas modificadas genéticamente por Medford y colaboradores (6). En su artículo, publicado recientemente en la revista *PLoS ONE*, se explica cómo su equipo consiguió rediseñar una vía de señalización tal que, una vez alterada, provoca que las plantas cambien su pigmentación verde a una más clara si se exponen a explosivos.

El área de Biomedicina (sobretudo en las materias de cáncer e infecciones), también ha visto el uso de enfoques muy creativos para el tratamiento de enfermedades. Un ejemplo podría ser la estrategia propuesta por la universidad de Ljubljana en Eslovenia para combatir la infección por VIH (8), presentada en el contexto de la competición iGEM de 2007. Esta estrategia está basada en la colocación de los correceptores del VIH CD4 y CCR5 en la superficie de las células que están siendo infectadas para complementar en la cara intracelular de la membrana dos dominios de la proteasa TEV. De esta forma se transmite la señal de infección mediante la proteólisis de sustratos artificiales hasta las estrategias antivirales.

¿Cuáles son los próximos desafíos?

A mi parecer, el principal obstáculo que existe para la expansión de la Biología Sintética es la legislación actual. Sin juzgar si es apropiada o no (ni estoy capacitado para emitir un juicio al respecto ni es el objetivo de este artículo), basta decir que limita el uso de los diseños sintéticos en áreas tan cruciales como el uso medioambiental o médico. Así pues, los biólogos sintéticos deberán hacer un especial esfuerzo por intentar convencer a la sociedad que, de la misma forma que los transgénicos tienen un momento y un lugar en el sistema, los diseños artificiales pueden ser soluciones reales y deseables a trastornos, enfermedades o problemas medioambientales. En esta línea, es muy probable que haya que hacer un esfuerzo científico especial en mejorar la seguridad y control y reducir la mutabilidad de las células alteradas.

Por otra parte, los recientes avances técnicos en fabricación y ensamblaje de genomas (9) indican que quizás en el espacio de unos años podamos observar no la copia sino el diseño dirigido de nuevos genomas y nuevas especies, con todos los riesgos y beneficios que esto incluya.

¿Dónde encontrar mas información?

Para los lectores que quieran saber más respecto a los temas de Bioética y históricos asociados con la Biología Sintética, la página web <http://www.synbioproject.org/> los redirigirá a textos importantes del área, como por ejemplo el informe de la comisión presidencial de Estados Unidos de América respecto al potencial destructivo de la Biología Sintética.

Aquellos que deseen conocer lo último en material educativo, conferencias y grandes proyectos de colaboración en el área deberían buscar en <http://syntheticbiology.org/>, desde el cual se organiza anualmente el *Synthetic Biology International Meeting*.

Una web imprescindible es <http://ung.igem.org/>, donde se almacenan los resultados y las investigaciones de todos los equipos de todas las ediciones del *International Genetically Engineered Machine competition* anteriormente mencionado.

Bibliografía citada:

- (1) Tabor J, Salis H, Simpson Z, Chevalier A, Levskaya A, Marcotte E, Voigt CA, Ellington AD. A Synthetic Genetic Edge Detection Program. *Cell* 137, 1272-1281, 2009.
- (2) Becskei A, Serrano L. Engineering stability in gene networks by autoregulation. *Nature* 405, 590-593, 2000.
- (3) Elowitz MB, Leibler S. A synthetic oscillatory network of transcriptional regulators. *Nature* 403, 335-8, 2000.
- (4) Gardner TS, Cantor CR, Collins JJ. Construction of a genetic toggle switch in *Escherichia coli*. *Nature* 403, 339-42, 2000.
- (5) Ro DK, Paradise EM, Ouellet M, Fisher KJ, Newman KL, Ndungu JM, Ho KA, Eachus RA, Ham TS, Kirby J, Chang MC, Withers ST, Shiba Y, Sarpong R, Keasling JD. Production of the antimalarial drug precursor artemisinic acid in engineered yeast. *Nature* 440, 940-3, 2006.
- (6) Antunes MS, Morey KJ, Smith JJ, Albrecht KD, Bowen TA, Zdunek JK, Troupe JF, Cuneo MJ, Webb CT, Hellinga HW, Medford JI. Programmable Ligand Detection System in Plants through a Synthetic Signal Transduction Pathway. *PLoS One*. 2011; 6(1): e16292.
- (7) Purnick PEM, Weiss R. The second wave of synthetic biology: from modules to systems. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 10, 410-422, 2009.
- (8) Consultar toda la información en la web: <http://parts.mit.edu/igem07/index.php/Ljubljana>
- (9) Gibson DG, Benders GA, Andrews-Pfannkoch C, Denisova EA, Baden-Tillson H, Zaveri J, Stockwell TB, Brownley A, Thomas DW, Algire MA, Merryman C, Young L, Noskov VN, Glass JL, Venter JC, Hutchison CA 3rd, Smith HO. Complete chemical synthesis, assembly, and cloning of a *Mycoplasma genitalium* genome. *Science* 319, 1215-20, 2008.

68



A DEBATE

Biología de Sistemas... ¿qué biología de sistemas?

Miguel Ángel Medina Torres medina@uma.es

Catedrático del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Málaga



En diciembre de 2010 tuve el honor y la satisfacción de participar como ponente invitado en la Reunión Científica internacional *Systems Biology: Bridging the Gaps between Disciplines* organizada en Barcelona por la Red Española de Biología de Sistemas (REBS). En concreto, se me comisionó impartir una ponencia a continuación de la impartida por el Dr. Adriano Henney dentro de una sesión dedicada a Medicina Personalizada. El tema que escogí para mi ponencia fue "*Systems Biology Approaches to the Study of Emergent and Rare Disease*" y lo que viene al caso de este número monográfico de *Encuentros en la Biología* es que me permitió la libertad de concluir la ponencia con unas reflexiones personales alrededor del título que he escogido para el presente artículo. También hacia finales del año 2010 apareció publicada en *Annual Reviews of Cell and Developmental Biology* una revisión confirmada por Trey Ideker (uno de los más reconocidos "biólogos de sistemas") y titulada "*A Decade of Systems Biology*". ¿Realmente una década? En todo caso, mi reflexión personal y esta revisión fueron los estímulos que hicieron nacer en mí la idea de proponer al equipo editorial de *Encuentros en la Biología* la conveniencia de dedicar un

número monográfico al tema. El proceso de preparación ha sido largo pero satisfactorio. Debo hacer constar que la revista ha recibido mensajes de apoyo de cuantos científicos nacionales (más alguno internacional) hice llegar la invitación para que cooperasen en este número, aunque no todos pudieron aceptar la invitación por motivos de agenda. En todo caso, en *Encuentros en la Biología* tenemos motivos para sentirnos orgullosos por haber conseguido reunir una colección de excelentes contribuciones procedentes de investigadores de las Universidades de La Laguna, Lleida, Murcia y Pompeu Fabra, además de las provenientes de la Universidad de Málaga, donde esta publicación se edita. Sin duda faltan nombres en la nómina de autores, no están todos los que son, pero sí son todos los que están. Me congratula además poder constatar que los distintos enfoques aportados por las diferentes contribuciones ayudan mucho a ofrecer una visión caleidoscópica de qué representa el tema y a testimoniar que hay distintas maneras de entender qué es la biología de sistemas. Al mismo tiempo, esos diversos y dispares enfoques arrojan luz acerca de aspectos esenciales en los que los convencidos de la necesidad de una biología de sistemas coinciden. Precisamente, un aspecto en el que están de acuerdo los interesantes artículos aportados por Alves *et al.*, Cánovas y Torres es la existencia de múltiples definiciones de "Biología de Sistemas". La Figura 1 (página 58) muestra el ejemplo de dos definiciones: una extraída de la versión inglesa de *Wikipedia* y la otra como cita del Presidente del *Institute for Systems Biology* de Seattle (Estados Unidos). La Figura 2 (página 58) muestra un pequeño repertorio de diferentes formas de visualizar cómo distintos autores y grupos de investigación entienden qué es la biología de sistemas. Hay quienes, desde una perspectiva meramente instrumental, consideran la Biología de Sistema exclusivamente como una forma de adquisición masiva de información biológica y su manejo computacional. O incluso quienes estiman que el término "Biología de Sistemas" no es sino una "marca" de moda que "vende".

Alves *et al.*, señalan acertadamente que la Biología de Sistemas no nació hace diez años, sino que -en realidad- desde muchos años antes ha habido científicos que han estado haciendo una Biología de Sistemas cuando ese nombre no había sido "institucionalizado". La Figura 3 (página 58) muestra algunos de los científicos con notables contribuciones a la comprensión sistémica de la biología, entre los que hay físicos, químicos, matemáticos, ecólogos, biólogos experimentalistas y biólogos teóricos. Una mirada a la historia pasada de la ciencia puede resultar muy esclarecedora.

Un poco de perspectiva histórica

Sin lugar a duda, el triunfo de la biología contemporánea se ha fundamentado en el empleo del método reduccionista para indagar hasta las últimas bases moleculares de los fenómenos biológicos. El gran desarrollo de la Bioquímica y Biología Molecular y de la Genética durante el siglo XX posibilitó la emergencia de la gran revolución científico-tecnológica del DNA recombinante en el último cuarto del siglo pasado, que a su vez ha traído de la mano los grandes avances de los primeros años del presente siglo asociados a las "ómicas". Este comienzo de milenio ha contemplado cómo la biología ocupa su actual privilegiada posición de frontera. Sin embargo, las bases conceptuales de este triunfante enfoque de la ciencia se remonta, al menos, hasta el siglo XVII, con la exitosa formulación del racionalismo y del mecanicismo. Por una parte, el racionalismo cartesiano estableció un programa de investigación para las preguntas fundamentales del pensamiento protocientífico: descomponer los problemas "complejos" en otros más simples (análisis) para, una vez resueltos estos por separado, alcanzar una comprensión y/o resolución de los problemas "complejos" iniciales por combinación de los resultados parciales (síntesis). En esto consiste el **reduccionismo**. Por otra parte, la construcción de los primeros relojes fiables para una medición del tiempo con una precisión sin precedentes contribuyó a configurar una imagen mecanicista del mundo según la cual los diversos sistemas naturales no serían sino mecanismos/maquinarias más o menos complejas. El espectacular triunfo y asentamiento de la primera ciencia moderna, la Física, prestó