

Marina Núñez. *Sense títol*, 2006. Sèrie Ciència-ficció. Infografia en caixa de llum, 70 x 100 cm.

VIDA AL LABORATORI

BIOLOGIA SINTÈTICA: DE LA BIOLOGIA NATURAL A L'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 dinàmica interna de la ciència és habitual trobar-se amb la formulació de nous temes al voltant dels quals s'amunteguen conceptes, mètodes i resultats en prou quantitat i qualitat perquè aquells que els proposen suggerescen que es tracta d'una nova ciència. No obstant això, també sol ocórrer, quan el tema en qüestió és analitzat en el seu context històric, que bona part del que es pretén amb la nova ciència estiguera ja implícit en altres matèries ja existents que, amb diferent denominació, pretenien el mateix objectiu. La biologia sintètica n'és un exemple paradigmàtic. Però encara n'hi ha més, perquè encara perseguim l'elaboració d'una definició de consens i fins i tot un llenguatge comú que permeta delimitar de la manera més nítida possible què és i què no és biologia sintètica.

Jacques Loeb, un dels fundadors de la química de proteïnes, cap al 1908, suggereix que el veritable objectiu de la biologia com a ciència és la producció de vida al laboratori. És més, i en bona premonició del que seria la disciplina un segle després, manifesta que podem entendre les coses si les fabriquem. Ens deixa, per tant, davant del dubte: si aquesta és l'única manera que ens permet sostenir que entenem una cosa. El 1912 el biòleg francès Stéphane Leduc escriu un llibre que porta per títol *La biologie synthétique*. Després d'adonar-se dels èxits de la síntesi química de molècules orgàniques, Leduc es pregunta, de manera anàloga, en quina mesura pot ser menys admissible fer una cèl·lula que una molècula.

No hi ha dubte, i són només dos exemples, que hi ha precedents que cal considerar quan parlem de biologia sintètica. J. Peretó i J. Català (2007) sostenen, molt apropiadament, que més aviat assistim a una mena de renaixement de la matèria. De fet cal preguntar-se en quina mesura la ciència no consisteix precisament en una activitat en renaixement continu. Però, què s'aporta de nou en els temps que corren a aquella vella aspiració de sintetitzar la vida al laboratori?

«LA BIOLOGIA SINTÈTICA ÉS UNA CIÈNCIA QUE INTERVÉ O DISSENYA ALLÒ VIU, UNA MENA D'ENGINYERIA BIOLÒGICA D'AMPLI ABAST EN LA MESURA QUE PRETÉN FER AQUESTA INTERVENCIÓ BASANT-SE EN EL CONEIXEMENT DELS SISTEMES BIOLÒGICS»

■ SOBRE DEFINICIONS

La biologia sintètica del moment és enginyeria genètica i metabòlica que es pot desenvolupar a partir del coneixement dels genomes. Les ciències *òmiques* (genòmica, transcriptòmica, metabolòmica, etc.) ens brinden de manera creixent un coneixement que al mateix temps és globalment i profundament detallista. La biologia sintètica és una ciència que intervé o dissenya allò viu i, per tant, és una mena d'enginyeria biològica d'ample abast en la mesura que

pretén fer aquesta intervenció o disseny sobre la base d'un coneixement ben fonamentat dels sistemes biològics. Pel que fa a l'enginyeria genètica clàssica, la biologia sintètica parteix d'un coneixement de conjunt més ampli i, per tant, la naturalesa de la seua intervenció pot ser de major calat. La biologia sintètica requereix del coneixement de l'estructura dels genomes, però també de l'expressió i regulació dels seus gens, de les xarxes metabòliques, del funcionament de les seues proteïnes i



del mapa de les interaccions entre elles. Un altre element que s'afegeix a aquest conglomerat de coneixement és el de la simulació computacional, ja que qualsevol construcció que poguera dur-se a terme se simula, se n'avaluen les propietats i, en tot cas, tracten d'establir-se o esbrinar-se els seus límits o llindars. Per tant, la modelització quantitativa o qualitativa és un altre dels trets d'identitat de la biologia sintètica.

Hi ha, doncs, cap problema definicional? Els enginyers del Massachusetts Institute of Technology (MIT) han formulat una visió un tant diferent de l'exposada aquí sobre el que s'entén per biologia sintètica. És una visió amb una component més forta d'enginyeria de la que aquí es presenta. Els conceptes clau que manegen són els d'estandardització i catalogació de les anomenades parts intercanviables o *BioBricks*,¹ parts que es puguen combinar per dissenyar nous circuits genètics i metabòlics, molts d'ells constituint entitats noves que, apropiadament introduïdes en les cèl·lules receptores, permetran dur a terme funcions noves, a la carta. La diferència fonamental entre la concepció sistèmica i la pròpia de l'enginyeria de la biologia sintètica és que la primera fa un èmfasi important a conèixer els detalls dels components biològics, mentre que la segona més aviat fa un esforç per controlar-los.

S'esperaria, segons la concepció de l'enginyeria, que les parts biològiques (siguen proteïnes, factors de transcripció, seqüències promotores o altres elements) tingueren un comportament totalment fiable i previsible en qualsevol context, que foren totalment intercanviables, la qual cosa és més que dubtosa sota la concepció sistèmica. Per exemple, potser una proteïna actua d'una determinada manera en un context en què l'hem caracteritzada i, per contra, manifesta altres propietats o funcions en un context diferent. Podem preveure o controlar totes les seues possibles manifestacions o evitar que la seua funció franquege uns marges



Portada del llibre d'Stéphane Leduc *La biologie synthétique*, imprès a París el 1912 i potser la primera obra científica en què es va emprar aquest terme.

determinats? Aquesta accepció de control és la que preval en la visió de l'enginyeria. Però si una cosa emergeix amb força en l'era de les ciències genòmiques aplicades a la vida cel·lular és que moltes proteïnes tenen més d'una funció (*moonlighting* o pluriocupació) i, en la majoria dels casos, a penes si els n'atribuïm només una. Per tant, no es pot descartar que emergesquen noves i inesperades propietats si es reuneixen parts que van ser caracteritzades en un altre context diferent.

■ CÈL·LULES MÍNIMES

De la concepció pròpia de l'enginyeria n'està exclosa la noció de la síntesi artificial de vida que, com es comentava, ens portaria novament als objectius de Loeb o Leduc. El caràcter pragmàtic i hiperaplicat d'aquesta visió minimitza aquest objectiu, que, d'altra banda, connecta amb la investigació biològica del passat. Ens podem aproximar a la idea de dues maneres. Amb la primera, més contundent, es pretén aconseguir la síntesi química d'un organisme elemental. La segona minimitza o redueix el genoma i la complexitat d'un microorganisme que ja existeix. Totes dues aproximacions tenen molt present

la noció de simplicitat, no sols per aconseguir una forma elemental viva, sinó també perquè serà més fàcil comprendre-la i modificar-la en la direcció desitjada. La simplicitat, en tot cas, depèn del context ambiental i dels recursos que alimenten l'organisme simple. En altres paraules, la dependència entre la complexitat de la xarxa metabòlica i la complexitat de l'entorn fa que realment no existesca una cèl·lula mínima, sinó tantes com ambients es puguen imaginar. La idea de cèl·lula mínima, la simplicitat de la qual és funció de la complexitat ecològica, va ser introduïda per Harold J. Morowitz (1992).

El grup de Craig Venter ha determinat els gens essencials d'un dels bacteris cultivables de genoma més petit que existeix, *Mycoplasma genitalium*, i han presentat una patent sobre la llista de 381 gens. D'altra banda,

**«LA NATURALESA
D'AQUESTES NOVES
CONSTRUCCIONS,
ARTIFICIALS, I L'EVENTUAL
CONTROL QUE SE'N FAÇA,
ENS SITUA EN L'ÀMBIT DEL
DEBAT, JA LLARG, SOBRE
L'ENGINYERIA GENÈTICA
I L'ALLIBERAMENT AL MEDI
D'ORGANISMES MODIFICATS
GENÈTICAMENT»**

¹ <http://www.biobricks.org>

el mateix grup ha aconseguit sintetitzar químicament el genoma complet d'aquest bacteri de 582.970 parells de bases. Com podrà apreciar-se, aquesta aproximació combina les dues maneres d'entendre la síntesi d'una cèl·lula mínima a què es feia referència en el paràgraf anterior.

Què més cal fer? No sols cal fabricar un genoma, suposant que coneixem la llista de gens, sinó que hem de saber en quin ordre cal disposar-los, quines seqüències reguladores ha de contenir, com interaccionaran totes les seues proteïnes, quin metabolisme és el que sostindrà la vida cel·lular mínima, etc. Si l'objectiu és una cèl·lula natural minimitzada, ja podem dir que hem fet grans passos. Però si l'objectiu és la síntesi química d'una cèl·lula, encara ens falta un bon tros.



Craig Venter, president de l'institut que porta el seu nom i responsable del grup de recerca que va crear, a finals de 2007, el primer cromosoma artificial.

■ BIOLOGIA SINTÈTICA I ORIGEN DE LA VIDA

Cal fer menció a la relació que la biologia sintètica té amb els estudis sobre l'origen de la vida, una altra de les tradicions d'investigació que podrien cabre dins d'aquest camp si el concepte de biologia sintètica s'entenguera en una dimensió més àmplia. En efecte, hi ha una llarga tradició científica que ha reflexionat i experimentat sobre un assumpte de tanta transcendència. Sense entrar en detalls, hem d'apreciar que la síntesi química en biologia sintètica vol servir-se del coneixement que ja tenim sobre la biologia molecular de les cèl·lules existents. Una altra qüestió diferent, encara que relacionada, és la naturalesa del procés que va donar lloc a l'origen de la vida amb uns components forçosament més senzills i, per tant, probablement molt més difícils de poder determinar a fi de poder aproximar-nos-hi experimentalment.

La biologia sintètica és una disciplina que naix amb una vocació clarament aplicada. Si al final disposem d'una cèl·lula que admeta i expresse genomes sintetitzats químicament, es podrien dissenyar circuits que conferesquen a la cèl·lula artificial propietats d'interès biotecnològic o biomèdic. Temes com ara cèl·lules fixadores del diòxid de carboni, bioremediadores de contaminació ambiental, o vectors vius dirigits a determinades cèl·lules o sistemes danyats del nostre organisme són projectes que estan ara mateix en marxa i que tenen un horitzó de realització d'uns pocs anys.

Convindria fer una matisació, en tot cas, sobre la complexitat dels fenòmens biològics, amb independèn-

«ELS PRODUCTES DE LA VIDA HO SÓN DE L'EVOLUCIÓ BIOLÒGICA. PERÒ ACÍ AVALUEM LA NATURALESA DE PRODUCTES SINTETITZATS PER UN ÉSSER PRODUCTE DE L'EVOLUCIÓ: L'HOM»

cia de si perseguim o no la *síntesi* d'un ésser viu artificial senzill. I és que la complexitat cel·lular és tal que no hi ha dia que no descobrim alguna cosa nova en els organismes que investiguem. Hem de tenir molt present, quan ens encaminem cap a aquest camp tan aplicat, la noció d'*emergència*, l'aparició d'un comportament inesperat i inexplicable. El coneixement i l'explicació de la biologia del sistema que es pretén construir pot ser, en termes pràctics, un assumpte de

gran importància per a dissenyar adequadament cèl·lules o circuits biològics i més encara si són controlats de tal manera que hom dispose, adequadament, de detectors de propietats no previstes. La concepció de la biologia sintètica com a enginyeria biològica també és conscient d'aquest problema, ja que la seua idea de fabricar components estàndard de circuiteria biològica es basa precisament en el cas que aquests components es comportaran sempre de la mateixa manera. Però hem de preguntar-nos quant de control o detecció va implícita en les parts que es van construir.

■ L'ABAST DE LA BIOLOGIA SINTÈTICA: D'ÈXITS I TEMORS

Tot el que s'ha dit anteriorment no és més que un llarg preàmbul per a albirar que la biologia sintètica ens porta des de la «biologia com és» a la «biologia del possible». Ens trobem davant d'un programa d'investigació de grans dimensions sobre el qual hem de pensar. Simplement reflexionem sobre l'abast filosòfic de la realització del vell somni prometeic de crear vida

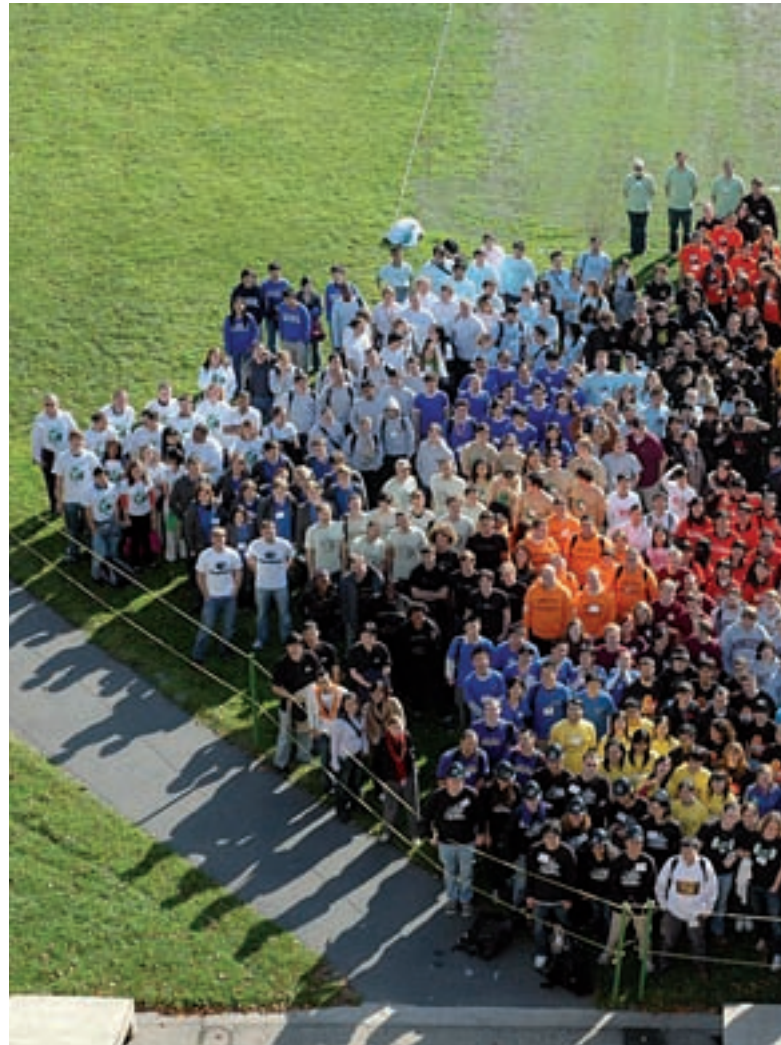


al laboratori. Com ja s'ha matisat, la noció de síntesi varia des de la més directa síntesi química fins a una altra, més pròxima i de gran aplicabilitat, que es basa en la construcció de circuits o parts biològiques implicades en la realització d'operacions biològiques noves, i també en la modificació i minimització de cèl·lules naturals que serveixen com a receptacles de les parts anteriorment mencionades.

És natural el que s'ha construït? No ho és? Què és llavors? Perquè els productes de la vida ho són de l'evolució biològica. Però aquí avaluem la naturalesa de productes sintetitzats per un ésser producte de l'evolució: l'home. Tenen aquests productes peculiaritats respecte a tots els monstres mecànics, elèctrics, informàtics, que poblen la nostra societat? Certament són artificials en la mesura que són dissenyats per un ésser intel·ligent i s'orienten a un propòsit. Però, de quanta autonomia disposen respecte al seu creador? Quin tipus d'artificialitat és aquesta?

En segon lloc, la naturalesa d'aquestes noves construccions, artificials, i l'eventual control a què es puguin sotmetre són qüestions que ens situen en l'àmbit del debat, ja llarg, sobre l'enginyeria genètica i l'alliberament al medi d'organismes modificats genèticament. L'única perspectiva nova que es pot afegir a aquest debat podria basar-se en el coneixement genuïnament elevat i ampli de l'entitat artificial sintetitzada de què disposarem. En efecte, la biologia sintètica afegeix a l'enginyeria genètica tradicional un coneixement més detallat de l'entitat o component sintetitzat i, per tant, respecte a aquella significa afegir ciència a la ciència existent.

No se'ns pot, ni se'ns ha d'escapar la transcendència d'un programa d'investigació que, en certa manera, representa la quinta essència de l'intervencionisme de l'home sobre la naturalesa, inclosa la seua pròpia. És veritat que la literatura de ciència-ficció està infestada de productes que ens fascinen tant com ens atemoreixen. En certa manera, constitueix un bon punt d'arrancada per a la reflexió sobre si desitgem o no societats futures basades, fonamentades, en aquesta mena de productes i recorregudes per ells. Però la distància a què ens en trobem s'acurta, i certament la biologia sintètica contribueix a l'acurtament. El somni prometeic de crear vida forma part de l'imaginari col·lectiu de tots els temps i són múltiples els exemples que recorren la cultura occidental que relaten la fabricació d'éssers «a la nostra imatge i semblança». El correlat d'aquesta pretensió en la ciència actual és la biologia «d'allò possible» a què feia referència al principi d'aquest apartat, concretament la de la fabricació d'éssers vius o parts d'éssers vius «a la carta». A mesura que avança el coneixement



Estudiants participants a l'edició de 2008 del concurs internacional de biologia sintètica iGEM (the International Genetically Engineered Machine competition) organitzat pel Massachusetts Institute of Technology (MIT) a Boston. A baix, a la dreta, amb samarreta taronja, sis membres de l'equip de València format per estudiants de la nostra Universitat i la UPV.

**«EL SOMNI PROMETEIC DE CREAR VIDA
FORMA PART DE L'IMAGINARI COL·LECTIU
DE TOTS ELS TEMPS. SÓN MÚLTIPLES
ELS EXEMPLES QUE RECORREN LA
CULTURA OCCIDENTAL QUE RELATEN
LA FABRICACIÓ D'ÉSSERS «A LA NOSTRA
IMATGE I SEMBLANÇA»»**





© iGEM / David Applebyard

científic, l'àmbit del que és possible es fa cada vegada més ampli i, per tant, ens acostem a passes de gegant a aquests productes de l'imaginari col·lectiu que susciten tant d'interès i desassossec.

És important diferenciar, però, entre la ciència-ficció que representa crear un ésser «com nosaltres» i la ciència de «crear un ésser viu senzill», per exemple un microorganisme. Cert és que totes dues creacions eren ciència-ficció fa no-res; ara la segona ja no és tant. No crec que estiguem en condicions de vaticinar quina serà la tecnologia poderosa que podrà ajudar-nos en un futur immediat en la biologia sintètica de parts o éssers vius progressiva-

ment més complexos. De fet, entre els possibles productes en ciències de la computació i la informació, ningú no va vaticinar que fóra específicament l'emergència d'Internet el que hauria de tenir les conseqüències estructurals més profundes en la societat. Per què s'ha expandit i desenvolupat tant la xarxa d'informació enfront d'altres tecnologies? El camí que pren la innovació sembla una mica impredecible, però és segur que hi ha camí. Internet constitueix una passa de gegant per acostar-nos a aquest futur on tots i cadascun de nosaltres està permanentment connectat amb la resta. Encara que ens puga semblar enorme el canvi que la societat ha efectuat des que va aparèixer la xarxa, la veritat és que ens trobem a les portes d'una revolució. De la mateixa manera, i en un acte de pura convicció a favor de la capacitat creativa de la nostra espècie, encara que amb el fort aval que signifiquen els èxits de la ciència des de Galileu, no podem descartar avenços esporàdics de transcendència inimaginable en el camp de la biologia sintètica, biologia a la carta de parts o éssers, que ens acosten de manera escalonada, però sistemàtica, a tots i cadascun dels productes de l'imaginari social d'entitats vives artificials.

Però, és clar, això comporta riscos, i temors, els que sempre hem tingut davant de la novetat i amb els quals hem de conviure. Qüestió ben diferent és decidir col·legiadament i democràticament com recórrer aquestes avingudes de la novetat. Els temors i els riscos que puga suscitar la biologia sintètica són els de l'enginyeria genètica, amb una matisació important: ja no es tracta només de modificar lleugerament la constitució genètica d'un organisme introduint-hi gens d'un altre (operació, siga dit de passada, en què ha treballat la naturalesa des dels alboros de la vida), sinó de construccions de més ampli calat o, fins i tot, pensem en la possibilitat d'organismes o parts d'organismes que tenen poc o cap correlat natural. ☺

**«ÉS IMPORTANT
DIFERENCIAR ENTRE
LA CIÈNCIA-FICCIÓ QUE
REPRESENTA CREAR UN
ÉSSER “COM NOSALTRES”
I LA CIÈNCIA DE “CREAR
UN ÉSSER VIU SENZILL”,
PER EXEMPLE UN
MICROORGANISME»**

BIBLIOGRAFIA

- LEDUC, S., 1912. *La biologie synthétique*. A. Poinat. París.
 LOEB, J., 1906. *Dynamics of living matter*. MacMillan. Nova York.
 MOROWITZ, H. J., 1992. *Beginnings of cellular life*. Yale University Press. New Haven.
 PERETÓ, J. i J. CATALÀ, 2007. «The renaissance of synthetic biology». *Biological Theory*, 2: 128-130.

Andrés Moya. Catedràtic de Genètica. Institut Cavanilles de Biodiversitat i Biologia Evolutiva, Universitat de València.

