

Nous reptes en biologia sintètica: computació biològica

El coneixement dels mecanismes moleculars que controlen les respostes cel·lulars ha portat la biologia sintètica a plantejar-se objectius d'elevat interès biotecnològic, com ara la computació biològica. Tot i que s'ha aconseguit implementar funcions senzilles en cèl·lules aïllades, la creació de circuits complexos en un entorn biològic és tot un repte. En aquest article es discuteix breument la potencialitat de l'ús de xarxes cel·lulars per crear circuits complexos.

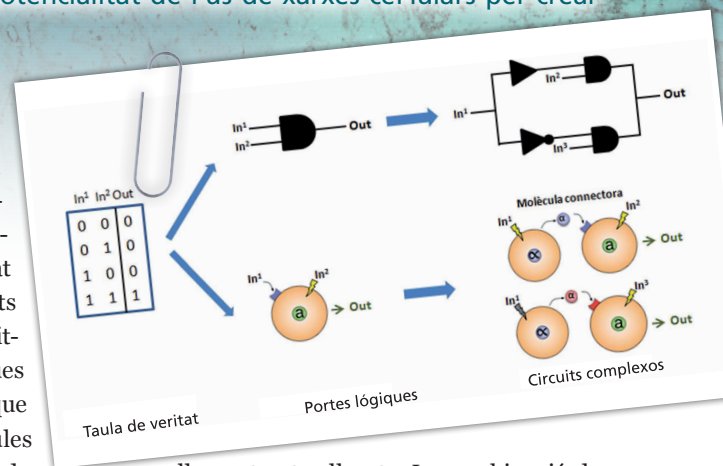
Aquests últims cinquanta anys s'ha incrementat exponencialment el coneixement dels mecanismes moleculars que operen per regular les funcions cel·lulars. Actualment ja som capaços de generar organismes modificats genèticament perquè executin funcions del nostre interès. Aquest nou camp de la biologia s'anomena *biologia sintètica* i té per objectiu el disseny i la implementació de noves funcions biològiques tot combinant tècniques de biologia molecular i enginyeria genètica amb el coneixement generat en bioquímica i biologia cel·lular. Un dels grans objectius de la biologia sintètica és la computació biològica, que consisteix en la creació de sistemes biològics capaços d'integrar informació de l'entorn i generar respostes de manera programada. Així doncs, aquesta disciplina intenta desenvolupar mètodes computacionals que permetin un nivell de complexitat cada vegada més gran.

En electrònica, les unitats bàsiques per formar circuits complexos són les portes lògiques que, físicament, són xips de silici capaços d'integrar l'estat binari (és a dir, que poden tenir dos valors: 0 o 1) de dos *inputs* (entrada de senyal) en un sol *output* (resposta) també binari. Ateses les quatre combinacions possibles dels dos *inputs*, cada porta lògica genera un patró de sortida diferent que podem representar en les anomenades *taules de veritat* (fig. 1). La connexió espacialment independent d'aquestes portes lògiques és capaç de generar circuits altament complexos.

I com generem circuits en biologia? Tot i que s'ha aconseguit implementar

portes lògiques dins de cèl·lules aïllades, la connexió de diferents portes en una sola cèl·lula és extremadament difícil per diverses raons, com ara l'alta reactivitat encreuada entre els diferents components biològics utilitzats per les portes lògiques i l'elevat cost metabòlic que representa per a les cèl·lules expressar tants gens introduïts artificialment. Recentment, s'han proposat dues solucions al problema. En primer lloc, la multicel·lularitat, que consisteix a repartir la computació en diferents cèl·lules connectades entre si químicament. En segon lloc, la separació espacial de les cèl·lules, que permet reutilitzar les molècules de comunicació.

Al nostre laboratori hem implementat un sistema de computació biològica distribuïda utilitzant la multicel·lularitat per evitar els problemes derivats de l'increment de la complexitat dels circuits. Així doncs, hem generat una petita llibreria de cèl·lules de llevat capaces d'implementar funcions senzilles d'un o dos *inputs* i un *output*. L'*output* de cada cèl·lula pot ser o bé la secreció d'una molècula connectora o bé l'*output* final de la computació, que en aquest cas és l'expressió d'una proteïna fluorescent. Gràcies a la biologia cel·lular dels llevats podem utilitzar la feromona factor α com a molècula connectora. L'aprofitament d'aquest sistema natural és òptim ja que, a més de ser secretada, aquesta molècula és detectada per un conjunt de sensors acoblats a una via de senyalització molt coneguda, la via d'apare-



llament entre llevats. La combinació de les cèl·lules, com si és tractés de peces de Lego®, permet la programació del sistema. Així doncs, podem generar múltiples circuits reutilitzant les cèl·lules de la llibreria. A banda, gràcies a la computació distribuïda, hem pogut demostrar que es poden obtenir circuits molt complexos simplement utilitzant xarxes de fins a quatre tipus cel·lulars diferents. Un multiplexor, per exemple, és un circuit de tres *inputs* i un *output* capaç de respondre de manera programada a vuit combinacions d'*inputs* diferents (fig. 1).

Tenint en compte la increïble versatilitat de les cèl·lules per detectar tot tipus de paràmetres físics i químics en un entorn biològic, és evident que un mètode com aquest serviria per computar aquesta informació i generar respostes d'interès en medicina, biotecnologia i bioremediació, com ara la producció de proteïnes, generar citotoxicitat per eliminar patògens i destoxicar contaminants. |

▲ **Figura.** Analogia electronicobiològica en la generació de circuits complexos. Les funcions bàsiques representades mitjançant la taula de veritat són implementades per portes lògiques físicament ubicades en cèl·lules o xips de silici. La connexió de diferents portes lògiques ja sigui per cables independents o per molècules secretades genera circuits complexos.