



## **INVESTIGA I+D+i 2014/2015**

### **GUÍA ESPECÍFICA DE TRABAJO SOBRE "VIDA SINTÉTICA"**

**Texto de D. Gustavo del Real**

**Octubre de 2014**

#### **Introducción**

¿Qué es la Biología Sintética?, en pocas palabras, es la disciplina de la Biología cuyo objetivo es el diseño y fabricación de nuevos sistemas biológicos, o el rediseño de otros ya existentes en la naturaleza, con fines prácticos o como herramienta para entender el funcionamiento de los seres vivos.

Es una ciencia interdisciplinaria que combina disciplinas como la biotecnología, la biología molecular, la biología de sistemas, la biofísica, la ciencia de materiales y la nanotecnología.

Se podrían distinguir dos tipos de biólogos sintéticos:

- 1.- los que utilizan moléculas artificiales que mimetizan moléculas naturales con el fin de crear vida artificial y
- 2.- los que utilizan moléculas naturales para fabricar sistemas biológicos con actividades no existentes en la naturaleza. En muchos casos, esta última estrategia se utiliza para diseñar modelos biológicos como herramientas para el estudio de diversas patologías humanas y animales o para entender procesos biológicos interesantes.

La Biología Sintética es una disciplina emergente que, en la última década, ha alumbrado avances técnicos y conceptuales espectaculares como la síntesis artificial de los genomas completos de varios virus y bacterias pero, durante 2014, se han publicado varios trabajos que realmente hacen pensar a muchos científicos que la

creación de vida completamente sintética está relativamente cerca de alcanzarse con la tecnología actual y su coste no sería especialmente elevado comparado con otros desafíos de la ciencia como el esfuerzo empleado en la llegada a la luna.

El último hito científico en la vertiginosa carrera para la creación de vida artificial se publicó la pasada primavera en la prestigiosa revista Science (Total Synthesis of a Functional Designer Eukaryotic Chromosome) por un amplio equipo de científicos dirigidos por Jef Boeckle y se refiere a la fabricación de un cromosoma de una célula eucariota, en concreto, de una levadura (*Saccharomyces cerevisiae*), un tipo hongo muy popular porque se utiliza en la fabricación del pan o la cerveza entre otros muchos productos biotecnológicos. El cromosoma artificial, provisto de algunas variaciones con respecto al natural, fue luego insertado en una levadura que fue capaz de sobrevivir sin alteraciones remarcables y expresar el programa genético codificado en el cromosoma artificial.

Una década antes, Ronald Davis de la Universidad de California, predijo, en los albores de la Biología Sintética, que tal hazaña sería uno de los metas a lograr en el desarrollo de esta disciplina de la Biología cuya culminación es la fabricación artificial de seres vivos de diseño. Otros investigadores habían sintetizado anteriormente el genoma de algunas bacterias o virus pero el de la levadura es varios órdenes de magnitud mayor, alcanzando los 12,5 millones de nucleótidos. Los mismos autores de este primer trabajo tienen, en estos momentos, la maquinaria de fabricación de ADN a pleno rendimiento para sintetizar el resto de cromosomas, hasta los 16 que conforman el genoma completo de una levadura. Este reto, que hasta hace muy pocos años era una quimera, es posible en la actualidad gracias a los impresionantes avances en la tecnología de fabricación de ADN sintético. La ventaja de utilizar la levadura y no otro organismo para este objetivo es el profundo conocimiento de su genética y de su metabolismo, acumulado a lo largo de décadas de investigación, que permite su manipulación a medida con el fin de obtener productos o procesos de interés biotecnológico. Es el primer organismo eucariota (células con un verdadero núcleo) cuyo genoma fue completamente descifrado en 1996 y, desde entonces, los científicos han manipulado y estudiado todos y cada uno de su genes. Además, las técnicas de ingeniería genética permiten la introducción de genes foráneos que expresan proteínas interesantes como fármacos, enzimas, etc.

Aunque este trabajo no implica categóricamente la creación de vida artificial, sí sienta las bases experimentales y la prueba conceptual que abre la puerta a objetivos más ambiciosos como el diseño de nuevos organismos con genomas artificiales que les faculten para realizar actividades o producir moléculas de interés en biotecnología.

Como el mismo Davis dice, "si realmente queremos entender cómo funciona un organismo vivo deberíamos de ser capaces de diseñarlo". Por tanto, este tipo de experimentos, no solo sirven para fabricar variados productos de interés sino que también pueden ayudar a entender cómo está organizado el material genético de las células, cuales son las señales que regulan su función y, en definitiva, como se organizan y cómo funcionan los seres vivos.

En 2010, Craig Venter, uno de los científicos más relevantes y audaces de nuestros días, ya dio un paso de gigante hacia la creación de seres artificiales al anunciar la creación del primer genoma sintético capaz de replicarse autónomamente y de controlar el metabolismo de las células que lo contenían. En este caso, el organismo implicado era una bacteria (Mycoplasma), un ser vivo procariota (organismos sencillos, sin un verdadero núcleo, las bacterias y arqueas) mucho más sencillo que los organismos eucariotas (más complejos, con núcleo diferenciado, los animales, plantas, hongos) como la citada levadura. Como en el caso anterior, el ADN artificial se insertó en una bacteria la cual pudo crecer con normalidad. La noticia suscitó innumerables reacciones de todo tipo, tanto en el ámbito científico como en la opinión pública general. En todo caso, la reacción unánime fue de asombro por lo que significaba: se había creado artificialmente un elemento "vivo", con algunas de las características que definen a los seres vivos, a partir de sus constituyentes químicos. El avance técnico y científico del hecho era de un valor incuestionable y paradigmático pero también, como en muchos de los hitos de la historia de la ciencia, suscitó innumerables reacciones emocionales, de temor, rechazo, esperanza, etc. ¿Abriría este avance una nueva era en la biología, en la medicina, en la biotecnología? ¿Obligaría a la sociedad a plantearse nuevos y desconocidos conceptos filosóficos, referentes éticos, religiosos?

Ya en 2008, se anunció la síntesis de un genoma completo de un ser vivo, en este caso el de una bacteria con más de 570.000 nucleótidos. En los experimentos más recientes se ha puesto de manifiesto que estas moléculas complejas de ADN, sintetizadas en una máquina a partir de sus constituyentes básicos, son funcionales

cuando se introducen en una célula, es decir son capaces de desplegar y transmitir la información genética que contienen.

En los trabajos citados, la parte artificial es el genoma, digamos que sería como el software de un ordenador, que luego se introduce en una célula "natural" y, una vez en el interior de este compartimento, se comprueba que cumple con el programa codificado en el ADN de forma similar a como lo haría un genoma "natural". Siguiendo con el símil, el ordenador sería ese compartimento en el cual el software expresa las instrucciones que previamente se han diseñado y programado.

La situación inversa, es decir, la posibilidad de diseñar artificialmente la parte "celular", o lo que es lo mismo, el compartimento que va a albergar al genoma para que exprese y procese la información codificada en las moléculas de ADN, está lejos de conseguirse y aunque, a día de hoy, pueda parecer una meta quimérica, hay muchos "biólogos sintéticos", apoyados por bioingenieros, biofísicos de materiales, etc. que están empeñados en ese objetivo. De hecho, recientemente, se ha publicado la construcción de algunos prototipos de células artificiales que demuestran que el concepto es factible y que, con el desarrollo de la tecnología, esa meta será más factible. Por ejemplo, este verano, un equipo de científicos de Israel publicó la construcción de un dispositivo microscópico basado en bionanomateriales (Programmable on-chip DNA compartments as artificial cells, Science 345, 829, 2014). Este ingenioso artefacto, basado en chips de silicio, es capaz de ejecutar el programa codificado en algunos genes sintéticos a la vez que mantiene un metabolismo sencillo dentro del dispositivo permitiendo la interacción entre las proteínas sintetizadas y la comunicación con el medio circundante. Es decir, esta célula artificial llevaría a cabo funciones propias de las células de los organismos vivos como son, la expresión de un programa codificado en un minigenoma artificial, el mantenimiento de un minimetabolismo entre las moléculas implicadas y la comunicación de estas moléculas con el entorno, respondiendo a estímulos específicos externos. Otro ejemplo, también publicado este año por científicos norteamericanos (Synthetic Biologists Design "Living Materials" That Build Themselves), ilustra la posibilidad de fabricar dispositivos mixtos de moléculas biológicas con materiales inorgánicos capaces de autoensamblarse y autoorganizarse, tal y como hacen las células biológicas, para llevar a cabo una determinada función.

Otro hito sobresaliente en el desarrollo de la Biología Sintética también se publicó en la primavera de 2014. Por primera vez, se modificó artificialmente el código genético de los seres vivos, algo realmente impensable poco tiempo atrás. (A semi-synthetic organism with an expanded genetic alphabet, Nature, 2014). Se ha logrado fabricar un par de nuevas bases nitrogenadas artificiales con las que se amplía significativamente la información que puede contener el ADN. En la naturaleza, la doble hélice del ADN utiliza dos pares de bases nitrogenadas, la citosina que se aparea con la guanina y la adenina que lo hace con la timina, que conforman el código genético universal por el cual, tripletes de esas bases dan lugar a los codones, hasta un número máximo de 64, que se utilizan para codificar los 20 aminoácidos que componen las proteínas celulares. Con las nuevas dos bases, se pueden formar ahora 216 codones diferentes lo cual posibilita la introducción de nuevos aminoácidos en las proteínas celulares que les confieran nuevas actividades, propiedades especiales, etc. Aparte de la hazaña química que supone poder construir un ADN artificial basado en un nuevo concepto estructural, no existente en la naturaleza, lo verdaderamente sorprendente es que dicho ADN se replica con normalidad en las bacterias en las que se introduce.

La Biología sintética, tiene sus opositores al igual que otras disciplinas biológicas que pueden provocar rechazo por cuestiones morales o religiosas. En este caso, el rechazo parece estar asociado a los mismos recelos expresados anteriormente por las técnicas de manipulación genética o la clonación de seres vivos. De hecho, a la biología sintética se la ha apodado por algunos sectores como "ingeniería genética extrema".

En 2012, un conjunto de organizaciones civiles publicaron la declaración "The Principles for the Oversight of Synthetic Biology" que aboga por una moratoria mundial en el uso comercial de organismos sintéticos hasta que se establezcan medidas rigurosas de bioseguridad. Además, solicitan la prohibición rigurosa de la aplicación de la biología sintética en lo concerniente al genoma humano.

## **Cronología de hitos en Biología sintética**

- 2000, se sintetiza artificialmente el genoma del virus de la Hepatitis C.
- 2002, se sintetiza artificialmente el genoma del virus de la Polio.
- 2003, se sintetiza el genoma del bacteriófago (un virus de bacterias) PhiX174.
- 2006, se construye el genoma del microorganismo *Mycoplasma laboratorium*.
- 2010, se crea la primera célula semisintética, capaz de reproducirse, basada en una especie de *Mycoplasma* cuyo genoma artificial se expresa en otra especie diferente de *Mycoplasma*.
- 2014, se crea un par de nuevas bases nitrogenadas (las moléculas que componen los nucleótidos, ladrillos con los que se fabrican los ácidos nucleicos, constituyentes de los genes) artificiales y se introducen en el genoma de una bacteria la cual es capaz de reproducirse.
- 2014, se fabrica artificialmente el primer cromosoma de un organismo eucariota (levadura) y es viable cuando se introduce en la célula.
- 2014, se fabrican dispositivos híbridos entre materiales biológicos y no biológicos que mimetizan células capaces de llevar a cabo algunas funciones celulares: expresión genética, síntesis de proteínas, autoensamblaje de moléculas, autoorganización.

## **Bibliografía**

- Biología sintética: aspectos científicos y sociales. *Arbor. Ciencia, Pensamiento y Cultura*, Vol. 190-768, julio-agosto 2014
- Biología sintética: la ingeniería al asalto de la complejidad biológica. *Arbor. Ciencia, Pensamiento y Cultura*, Vol. 190-768, julio-agosto 2014
- Total Synthesis of a Functional Designer Eukaryotic Chromosome,  
<http://www.sciencemag.org/content/344/6179/55>

- Programmable on-chip DNA compartments as artificial cells,  
<http://www.sciencemag.org/content/345/6198/829.full.pdf>
- Synthetic Biologists Design “Living Materials” That Build Themselves,  
[www.sciencemag.org](http://www.sciencemag.org)
- A semi-synthetic organism with an expanded genetic alphabet,  
<http://www.nature.com/news/first-life-with-alien-dna-1.15179>
- Opportunities and Challenges in the Emerging Field of Synthetic Biology  
[http://sites.nationalacademies.org/PGA/stl/PGA\\_050738](http://sites.nationalacademies.org/PGA/stl/PGA_050738)
- The Principles for the Oversight of Synthetic Biology  
[http://www.biosafety-info.net/file\\_dir/15148916274f6071c0e12ea.pdf](http://www.biosafety-info.net/file_dir/15148916274f6071c0e12ea.pdf)
- First life with 'alien' DNA  
<http://www.nature.com/news/first-life-with-alien-dna-1.15179>