

## La ingeniería de la vida

### El potencial de la biología sintética

#### QUÉ ES LA BIOLOGÍA SINTÉTICA.

Es una nueva disciplina científica que combina la biología con la ingeniería. Hasta ahora se ha centrado en rediseñar sistemas biológicos ya existentes en la naturaleza. En el futuro aspira también a diseñar y crear en el laboratorio sistemas biológicos que no existen todavía.

#### CUÁL ES SU UTILIDAD.

El diseño racional de organismos ya permite producir fármacos con bacterias. Más adelante puede impulsar también la química limpia, un mejor reciclaje de residuos, una mejor conservación de ecosistemas o incluso la mejora del genoma humano para librarlo de enfermedades.

#### CUÁLES SON SUS RIESGOS.

Los dos grandes riesgos son el bioterror y el bioerror, según la expresión de George Church, de la Escuela de Medicina de Harvard. El bioterror se refiere a la creación de armas biológicas. El bioerror, a que los organismos escapen al control de sus creadores.

# La primera computadora BIOLÓGICA

Unos científicos de la UPF crean grupos de células que actúan como un ordenador

JOSEP CORBELLA  
Barcelona

En una investigación que ha costado cinco años de trabajo y que inaugura un nuevo campo científico, dos equipos de la Universitat Pompeu Fabra (UPF) han creado una computadora biológica.

Su objetivo no es sustituir los chips por células para llegar a hacer lo mismo que un ordenador convencional. Para procesar textos, retocar fotos o conectarse a internet "ya tenemos una tecnología que funciona, no tendría sentido crear otra tecnología más compleja para hacer lo mismo", explica Ricard Solé, director de la parte teórica de la investigación.

El objetivo es más ambicioso: hacer operaciones de computación que están fuera del alcance de los ordenadores convencionales. Concretamente, operaciones de computación biológica. Lo cual podría ser útil para regular sistemas biológicos, desde células aisladas hasta ecosistemas enteros, pasando por organismos pluricelulares como el cuerpo humano y el tratamiento de sus enfermedades.

"Por ejemplo, la diabetes", explica Francesc Posas, que ha dirigido la parte experimental de la investigación. Células programadas para captar los niveles de glucosa en la sangre, realizar una computación y reaccionar segregando insulina (que reduce el nivel de glucosa) o glucagón (que

lo aumenta) podrían utilizarse como páncreas artificial y mejorar el tratamiento de la diabetes.

Otro ejemplo sería el cáncer. Un sistema biológico capaz de detectar alteraciones genéticas aberrantes y de reaccionar de manera adaptativa podría mejorar el diagnóstico y el tratamiento de distintos tipos de tumores.

Entre las posibles aplicaciones medioambientales, Ricard Solé ci-

#### TRASCENDENCIA

Descubrir cómo computar con células inaugura un nuevo campo de investigación

#### POTENCIAL

El avance puede ser útil para regular sistemas biológicos, desde células hasta ecosistemas

ta como ejemplo la laguna de Venecia. "Es un sistema altamente contaminado en el que, siempre que se han intentado soluciones del tipo de poner barreras, el sistema las ha sorteado y el problema ha persistido. Pero con la biología sintética y la computación biológica podemos pensar en ofrecer soluciones adaptativas", es decir, en crear microorganismos que se adapten a las condiciones de la laguna y las corrijan.

"Estamos empezando a especular, estas aplicaciones aún que-

dan lejos", advierte Francesc Posas. "No queremos crear expectativas prematuras en personas con diabetes o cáncer".

Lo que han hecho hasta ahora los equipos de Solé y Posas no tendrá aplicaciones prácticas a corto plazo, advierten. Han ideado una estrategia para realizar computaciones con células y han demostrado cómo llevarla a la práctica con células de levadura.

Las células de sus experimentos actúan del mismo modo que las puertas lógicas en un circuito electrónico convencional. Por ejemplo, han diseñado un circuito celular en que hacen falta dos estímulos para producir una respuesta: es la puerta lógica AND (llamada así por la conjunción inglesa que significa y). Otro circuito en que hace falta uno de los dos estímulos: la puerta lógica OR (por la conjunción que significa o). Un tercer circuito en que hace falta que no se dé ninguno de los dos estímulos: la puerta lógica NOR (ni). Y así hasta completar todos los tipos de puertas lógicas posibles, según los resultados de la investigación presentados ayer en la edición electrónica de la revista *Nature*.

"La lógica matemática es la misma que en un circuito electrónico y la programación interna es idéntica", explica Ricard Solé. "La diferencia es que en el circuito electrónico la señal es eléctrica y aquí la señal es bioquímica".

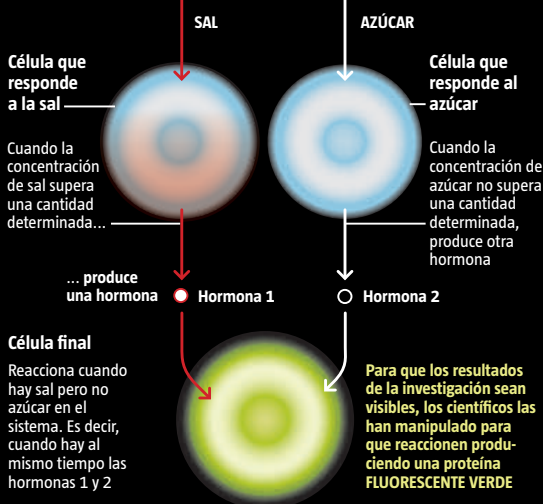
Esta diferencia había frustrado hasta ahora todos los intentos de construir computadoras biológicas. En un circuito electrónico



### Así computan las células vivas

#### Un ejemplo de computación biológica

Los investigadores han manipulado distintos tipos de células para que respondan a señales (inputs) del entorno



#### COMO UN SISTEMA BINARIO

Este sistema biológico funciona igual que un sistema binario en un ordenador convencional

Sal	Azúcar	Hormona 1	Hormona 2	Fluorescente
1	1	1	0	0
1	0	1	1	1 La célula brilla
0	1	0	0	0
0	0	0	1	0

## PIONEROS DE LA BIOLOGÍA SINTÉTICA



### Waclaw Szybalski

El oncólogo polaco afincado en EE.UU. acuñó en 1974 la expresión *biología sintética* cuando aún nadie trabajaba en esta área



### Michael Elowitz

Científico del Instituto de Tecnología de California, está considerado uno de los padres fundadores de la biología sintética



### Craig J. Venter

Es la figura más mediática de este campo de investigación. En mayo anunció una bacteria dotada de un genoma artificial a la que presentó como el primer ser vivo creado por ordenador



**Muestras biológicas.** Los investigadores han trabajado con células de levadura

**EL DEBATE ÉTICO.** La biología sintética es criticada desde algunos sectores que juzgan inmoral la manipulación genética de organismos o la creación de organismos nuevos. Estos mismos sectores, observa el biólogo Luis Serrano, suelen defender el uso médico de la biología sintética.

rio. Pero también porque son células eucariotas –es decir, con núcleo– igual que las humanas. “Las levaduras son más parecidas a nosotros de lo que solemos pensar”, explica Posas.

Les introdujeron distintos genes para que reaccionaran a señales del entorno y para que respondieran produciendo otras señales. Por ejemplo, algunas levaduras se manipularon para que respondieran a la presencia de sal. Otras, para que produjeran la proteína fluorescente GFP de modo que emitieran luz verde: si las células se encendían, significaba que la computación biológica funcionaba.

Según los resultados presentados en *Nature*, con tres tipos de células manipuladas genéticamente de maneras distintas es posible construir computadoras biológicas que realicen más de cien funciones distintas. Y con cuatro tipos de células, se pueden superar las doscientas funciones.

Los investigadores han demostrado además que las células se pueden reprogramar fácilmente. “Tal como hemos diseñado el sistema, que es modular, podemos hacer que, cambiando la señal externa, las células respondan de modo distinto”, explica Solé.

En los próximos meses, los investigadores de la UPF tienen previsto repetir los experimentos con células de mamífero.

Pero antes de que la computación biológica fructifique en productos comerciales, falta demostrar que estos cultivos celulares son estables a largo plazo. A diferencia de los circuitos electrónicos convencionales, los sistemas biológicos tienen una molesta tendencia a reproducirse y a morir. Por ahora, los investigadores han conseguido que el sistema sea estable durante nueve generaciones –lo que, en células de levadura, equivale a 36 horas–.

Para que esta nueva tecnología pueda aplicarse con fines médicos implantándola en el cuerpo humano, como proponen los investigadores para la diabetes, falta resolver también el problema del rechazo inmunitario.

El punto en que se encuentran las investigaciones sobre computación biológica es “comparable al punto en que se encontraba la electrónica cuando se inventó el transistor”, explica Posas. “Nadie sabía aún muy bien qué se podría llegar a hacer con el transistor, pero ya se sospechaba que iba a ser algo importante”.

LIBERT TEIXIDÓ / ARCHIVO

la señal entra por un punto a través de un cable y sale por otro punto a través de otro cable. Pero un sistema biológico no se puede cablear del mismo modo porque las señales bioquímicas pueden salir de cualquier célula y llegar a cualquier célula.

“Se nos ocurrió que, en lugar de crear un sistema de computación biológica que imitara la computación electrónica, como ha-

## APLICACIONES MÉDICAS

### Células programadas podrían regular el nivel de glucosa en personas diabéticas

## VERSATILIDAD

### Con sólo tres tipos de células se pueden ejecutar más de cien funciones distintas

bían intentado antes otros investigadores, teníamos que abandonar la idea de que la señal de inicio tuviera que salir de una célula concreta”, explica Solé. “A partir del momento en que nos planteamos que cualquier célula pudiera dar la señal de inicio, vimos que todo se simplificaba”.

Para construir la computadora biológica, Francesc Posas y su equipo trabajaron con células de levadura. Las eligieron porque son uno de los organismos más fáciles de manipular en el laborato-

## El director del proyecto explica cómo se gestó la computadora biológica

# El club de las ideas locas

J. CORBELLA Barcelona

Una vez por semana nos encontrábamos en el despacho y empezábamos a decir locuras. Fue la parte más divertida de la investigación”, recuerda Ricard Solé ahora que todas aquellas locuras han fructificado en computadoras biológicas. En los cristales de las ventanas del despacho, que se utilizaban como pizarra en aquellas reuniones, hay aún escritas con rotulador azul fórmulas matemáticas y esquemas de programación.

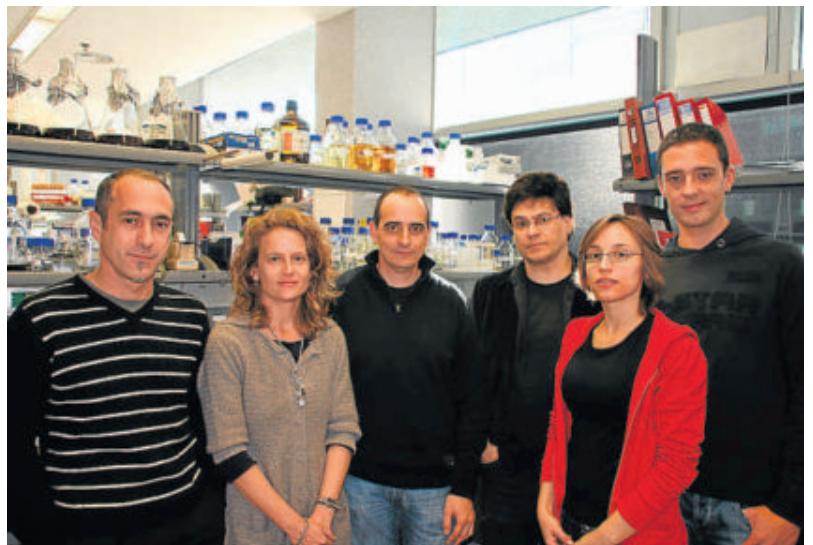
Su investigación no ha sido un gran proyecto científico convencional, al estilo del proyecto genoma o del acelerador LHC de Ginebra, en que el camino está trazado desde el principio y, aunque nunca es fácil, hay que quemar etapas hasta llegar al fi-

cies en los ecosistemas–, y al acabar el acto, Posas se acercó a Solé para proponerle que trabajarán juntos. “Me dijo que podía ser interesante explorar con experimentos las ideas que yo había presentado, que eran teóricas”, recuerda Solé.

Solé, que había declinado una oferta del Instituto de Santa Fe en Nuevo México (EE.UU.) y había aceptado un contrato Icrea, se había fijado el reto de computar la naturaleza: cómo expresar con algoritmos las interacciones

### Utilizaban los cristales de las ventanas como pizarra para escribir fórmulas matemáticas con rotulador azul

to al convencional. Más adelante completaron el equipo que convirtió aquellas ideas en realidad Eulàlia de Nadal, Núria Conde y Sergi Regot. Aunque Solé firma el artículo de *Nature* como último autor, como corresponde al director de la investigación, insiste en que los seis aparezcan en la fotografía que publica *La Vanguardia* porque, arguye, “ha sido un trabajo muy colectivo, hemos sido como los seis mosqueteros”. La investigación ha requerido cinco años porque “montar experimentalmente algo nuevo, partiendo de cero, no es rápido”, explica Solé. “Costó conseguir las primeras células que actuaran como puertas lógicas” equiparables a las de los ordenadores. “Tuvimos que definir cuáles eran las señales a las que las células tendrían que responder y las hormonas



Los investigadores Javier Macià, Eulàlia de Nadal, Francesc Posas, Ricard Solé, Núria Conde y Sergi Regot (de izquierda a derecha), en un laboratorio del Parc de Recerca Biomèdica de Barcelona

nal. Ha sido más bien un trabajo de creación, como el de un equipo de guionistas ante una hoja en blanco o un grupo de músicos improvisando con ideas de genes y proteínas en lugar de notas y acordes. Mucha creatividad y ninguna ruta predeterminada. La suya ha sido una investigación sin GPS. Sabían adónde querían llegar pero no sabían por qué camino podrían ir.

El origen del proyecto se remonta a finales del 2005, cuando Francesc Posas asistió a la conferencia inaugural del curso académico de la Universitat Pompeu Fabra que impartió Ricard Solé. La conferencia se centró en las redes complejas –como las redes neuronales en el cerebro o las relaciones entre espe-

de los ecosistemas, las redes neuronales o los insectos sociales.

Posas era reconocido internacionalmente como un experto en experimentos de transmisión de señales entre células. “Francesc es un experimental y yo un teórico”, explica Solé. “Pero en el fondo él trabaja en computación, porque estudia cómo las células procesan información. Así que había una interfase que explorar para ver si podíamos hacer algo interesante juntos”.

A partir de allí empezaron las reuniones en que se dedicaban a lanzar ideas locas. Desde el principio se les unió el físico Javier Macià, con quien Solé había explorado unos años antes la construcción de sistemas capaces de computar con un diseño distin-

con las que se comunicarían entre sí, hicimos circuitos con células que nadie había hecho antes... en fin, no fue rápido”.

Pero la investigación, aclara Solé, se vio facilitada por el hecho de que el equipo de Francesc Posas y el suyo se instalaron a partir del 2006 en el Parc de Recerca Biomèdica de Barcelona (PRBB). “Me habían ofrecido quedarme en el Instituto de Santa Fe”, recuerda. “Todavía soy miembro del instituto y voy allí cada año. Pero nunca me he arrepentido de haberme quedado aquí. El PRBB propicia que investigadores de distintas disciplinas se encuentren y puedan colaborar. Es un buen lugar para hacer investigaciones de frontera”.