

## ÉTICA DE LA BIOLOGÍA SINTÉTICA

José María Valderas  
Universitat Pompeu Fabra

*Resumen: La biología sintética se propone proyectar componentes, mecanismos y sistemas biológicos inéditos, así como rediseñar los naturales ya existentes. En el curso de los últimos diez años, el avance registrado en biología molecular ha posibilitado la recreación de regiones codificadoras de ADN en bacterias, plantas y animales. Con el dominio del genoma podemos inducir, en organismos animales, enfermedades humanas. Pero la biología sintética va más allá. En su horizonte aparecen, a partir de materia inerte, una vuelta al origen de la vida y un replanteamiento de la noción de ésta. Puesto que se trata de creación artificial de vida, ¿no viola el hombre el orden natural? ¿Nos hallamos ante una investigación transgresora? ¿Plantea problemas éticos el diseño de máquinas vivas, que son en parte máquinas y en parte seres vivos?*

## INTRODUCCIÓN GENERAL

Desde el siglo XVI y, con firmeza desde el XVII, la ciencia comenzó a poner en manos del hombre los instrumentos de control de la naturaleza. Primero fue el mundo físico, proceso de dominio que culminó con la conquista del espacio y de la energía atómica en el siglo XX. Ya en la segunda mitad de esa centuria, el control se extendió al ámbito orgánico. Iniciado el nuevo milenio, las posibilidades abiertas en el dominio nanoscópico sugieren un cambio radical en el enfrentamiento del hombre ante la naturaleza. Empieza a domarse esa prometedora realidad que adivinaba Richard Feynman cuando afirmó que había mucho por descubrir “ahí abajo” en alusión a las dimensiones nanométricas. A mayor escala, se sueña con transformar la naturaleza humana para librarla del azar de la selección natural y el sometimiento al medio. Una utopía que empieza a adquirir realidad con la biología sintética, situada en la intersección entre la ingeniería genética y la biología de sistemas. La biología sintética se propone proyectar y fabricar componentes (par-

tes), mecanismos y sistemas biológicos inéditos, así como rediseñar los naturales ya existentes.

Los sistemas biológicos constan de genes, proteínas y células, entre otros, que apuntalan el desarrollo y reproducción de los organismos. A lo largo de los últimos cien años, la investigación se ha venido ocupando de la orquestación de tales integrantes para explicar la naturaleza compleja de la conducta celular y fisiológica de los seres vivos. Hemos averiguado que los sistemas operan en diferentes niveles de escala, de las poblaciones al individuo, de la fisiología a la citología. Se conocen las reacciones químicas, las vías metabólicas, la regulación génica, el control de la división celular (mitosis y meiosis) y la señalización intercelular. Escalas múltiples y niveles diversos que rechazan una interpretación reduccionista. La perspectiva reduccionista parte de la relación directa de causa a efecto. Pero la mayoría de genes, proteínas y otros componentes desarrollan sus funciones instalados en una red compleja de interacciones, con bucles de retroalimentación positivos y negativos. Integran un sistema. La biología de sistemas, campo de estudio interdisciplinar, se propone modelar los procesos de la vida; conjuga las mediciones biológicas con la modelización matemática y de computador. Ese maridaje facilita la comprensión del modo en que las redes de interacciones entre los componentes de un sistema generan sus propiedades observadas. A modo de ejemplo reciente, se acaba de establecer en Dresde la Red Virtual Hepática para modelar el funcionamiento del hígado, lo que significa integrar datos a escalas que van del órgano entero a las moléculas, de décadas a microsegundos.

En el curso de los últimos diez años, el avance registrado en biología molecular ha posibilitado la recreación de regiones codificadoras de ADN en bacterias, plantas y animales. Con el dominio del genoma podemos inducir, en organismos animales, enfermedades humanas (modelos murinos de cáncer), manipular sistemas y crear cepas mutantes de bacterias y levaduras o producir mosquitos transgénicos para el control de la malaria. En esas líneas de trabajo, partimos de hipótesis sobre cuestiones precisas y buscamos soluciones experimentales específicas y a veces únicas. Pero la biología sintética va más allá. En su horizonte aparece, a partir de materia inerte, una suerte de vuelta al origen de la vida y un replanteamiento del propio concepto de vida. De acuerdo con la descripción canónica de vida, un ensamblaje molecular se considera vivo si es capaz de continuar en el ser, desarrollarse, replicarse y evolucionar. El desarrollo y la replicación necesitan que el sistema posea capacidad para absorber, procesar y transformar, en agregados celulares, moléculas procedentes del medio. Por su parte, la evolución demanda variabilidad heredable en los procesos celulares. Los sistemas vivos gozan de la maquinaria precisa para llevar a cabo esos requerimientos. En la célula se almacenan las instrucciones para la vida en polímeros químicos de información (ADN y ARN) y operan sistemas metabólicos que regulan y regeneran los componentes. La célula constituye la forma más simple de vida. Formas de vida más complejas (plantas y animales) comprenden numerosas células que operan de una manera coordinada y regulada.

Compete a la biología sintética integrar los componentes de un sistema diseñado para realizar determinadas operaciones, seguir rutas metabólicas análogas a las conocidas y cumplir funciones nuevas. Su campo se solapa con la síntesis y secuenciación de ADN y la ingeniería de proteínas. Guarda relación con la biotecnología, que utiliza sistemas biológicos y organismos, o sus derivados, para la creación o modificación de productos y procesos, pero la biotecnología parte de un enfoque empírico y la biología sintética, de una perspectiva sistemática y racional. Se relaciona también con la ingeniería genética, por su manipulación del genoma mediante la introducción o eliminación de genes específicos, aplicando técnicas de biología molecular y ADN recombinante. La ingeniería genética permite la edición de un mensaje, es decir, la introducción de nuevas palabras que pueden cambiar el sentido de la frase. Entre sus primeros logros se anotó la producción de insulina artificial y de hormona del crecimiento a partir de cepas de la bacteria *E. coli* recombinante. El gen que codifica la insulina humana se insertó en células bacterianas; a medida que éstas se reproducían, iban generando cantidades de la proteína empleada en el tratamiento de la diabetes. Por ADN recombinante se creó el factor sanguíneo 8, utilizado en los infectados del sida.

El desarrollo natural de la ingeniería genética conduce a la biología sintética, cuya utopía sigue siendo la creación de protocélulas, formas de vida, genuinamente nueva, sin componentes de ADN, ni macromoléculas al uso, ni membranas de tipo conocido, ni núcleo, ni mitocondrias, ni retículo endoplasmático, ni cualquier otro orgánulo de una célula biológica ortodoxa. En efecto, por protocélulas hemos de entender entidades microscópicas, autoorganizadas y dotadas de capacidad de evolución, que se ensamblan espontáneamente a partir de componentes orgánicos e inorgánicos. Aunque artificiales, poseen vida. A la manera de otras entidades unicelulares, las bacterias, por ejemplo, se nutren de materia y energía del medio, metabolizadas para su uso, reaccionan ante los estímulos del entorno, se esfuerzan en permanecer vivas y satisfacer sus requerimientos nutritivos, se reproducen y evolucionan. Mas, a diferencia de las bacterias, las protocélulas no son naturales. Y, hoy por hoy, una ilusión. Aunque los investigadores laboran en la creación de circuitos y sistemas que se supone contendrá la célula.

De momento, la biología sintética se ordena al desarrollo *in vivo* de una entidad cuyo comportamiento pueda predecirse y programarse. Para ello, se apoya en la biología de sistemas, que le ha de posibilitar el diseño de otros sistemas inéditos, distintos de los seres naturales, con propiedades mejores. Además, la biología de sistemas le presta el marco teórico para entender los distintos niveles en que debe desenvolverse: del celular al organismo entero, pasando por las redes celulares. En la biología de sistemas se estudian las vías de señalización y metabólicas, la interacción entre proteínas y genes, los recorridos de los circuitos. La biología de sistemas y la biología sintética comparten muchos métodos. La biología de sistemas se sirve de la simulación y modelización contrastándolas con la información experimental; la biología sintética se propone fabricar componentes, mecanismos y sistemas novedo-

sos y artificiales. El comportamiento de los sistemas biológicos complejos no puede deducirse exclusivamente de las propiedades de sus partes componentes; se requiere también la descripción de las interacciones dinámicas del interior del sistema. Para su desarrollo, la biología de sistemas aplica estrategias de ingeniería y teoría de la señal, lo que le permite una definición de los sistemas en términos de ecuaciones matemáticas. Una vez que un sistema, o parte de un sistema, se ha descrito de ese modo, la biología sintética reduce el sistema a biocomponentes (partes biológicas), cuya función se expresa mediante items de input/output. Esas características se presentan luego en una hoja de especificaciones estándar. Las partes o componentes se introducen luego en un repertorio o registro. Una vez inventariadas, se combinan en mecanismos y, por último, en sistemas.

Podemos simular en el ordenador el comportamiento esperado de una parte, un mecanismo o un sistema. Tras la simulación, la ejecución, que en biología sintética significa modificar el ADN e insertarlo en *E. coli* o en cualquier otro chasis. (Los chasis son los entornos en los que se instala el ADN sintético, el hospedante donde se desarrolle la reacción, trátase de un simple conmutador, un oscilador o un biosensor. Puede el chasis ser también un organismo vivo cuya respuesta ante la inyección de ADN sintético resulte difícil de determinar). En ese ciclo de ingeniería viene luego la contrastación y validación. El desarrollo de una parte, mecanismo o sistema puede implicar múltiples iteraciones del ciclo y, en cada iteración, un refinamiento del diseño y su ejecución. Los productos obtenidos por biología sintética pueden ser los que se dan en la naturaleza, los que experimentan una reconfiguración o los completamente sintéticos. Hay elementos sintéticos o bloques fundamentales de construcción que aportan una funcionalidad primitiva, redes sintéticas, componentes individuales fabricados a partir de elementos sintéticos, organismos sintéticos, que emergen del ensamblaje de un genoma mínimo, y sistemas sintéticos, que son organismos múltiples sintéticos que operan de manera sincrónica para alcanzar un objetivo complejo.

#### APARICIÓN DE LA BIOLOGÍA SINTÉTICA

El proyecto de vida sintética constituye la expresión en el siglo XXI de un proceso histórico que tuvo momentos de apogeo con la construcción de autómatas, en la que el helenismo alejandrino y, sobre todo, el Islam medieval fueron adelantados. Entre 1768 y 1774 aparecen los androides de Pierre Jaquet-Droz y su hijo, en Neuchâtel. Los artefactos ejecutan tres acciones genuinamente humanas: música, pintura y escritura. Con un enfoque más ajustado a la biología, el año 1828 señala el inicio de la vida sintética con la producción artificial de urea, el primer compuesto orgánico sintetizado por el hombre a partir de materiales inorgánicos. La química sintética anticipa la biología sintética. Se fabricaron *ex novo* compuestos de la naturaleza: en 1856 William Henry Perkin produjo quinina sintética a partir del benceno derivado de alquitrán; de mayor alcance, la síntesis de la aspirina en 1897 por

Felix Hoffmann. Esa línea de trabajo persistiría en el siglo siguiente y llevaría a la creación de plásticos y otros materiales. La síntesis química abrió, en efecto, la primera brecha en el muro que separaba lo vivo de lo inerte. Puso en aprieto el carácter singular de la vida defendido por la biología aristotélica y la medicina hipocrática. En 1904, en plena atmósfera darwinista, se inauguró la Estación de Biología Experimental de Cold Spring Harbor, que quería poner bajo sometimiento humano el curso de la evolución, rompiendo la barrera entre lo natural y lo artificial; también para la mejora de la raza humana se creó allí un Laboratorio de Eugenesia. Por entonces, y en pleno debate en torno al vitalismo, Jacques Loeb experimenta sobre partenogénesis artificial; la iniciación y desarrollo de un nuevo ser en ausencia de espermatozoides parecieron dejar zanjada la cuestión de la supuesta singularidad de la vida. Pero la verdad es que, hasta el momento, la vida no ha sido creada de la materia inerte.

Con la química sintética, otro concepto fundamental que aquí interesa es el de retroalimentación. Tras su introducción por Eduard Pflüger en los años setenta del siglo XIX, se fueron tejiendo teorías y modelos de homeostasis, formación de patrones, flujo metabólico y autorrepresión transcripcional. Los bucles de retroalimentación, que se numeran entre los procesos fundamentales en electrónica y en computación, se aplican, en biología, a los sistemas de señalización intracelular. En los mamíferos, existen unas 3000 proteínas de señalización y unos 50 mensajeros secundarios (pequeñas moléculas que, en conjunto, crean cientos de sistemas de señalización específicos de células).

Aunque la expresión “biología sintética” la empleó Stéphane Leduc, profesor de biofísica de la Universidad de Nantes, en 1912 (*La biologie synthétique*, París), y puede hablarse de un sólido precedente en la labor de genética cromosómica de los años treinta, soviética en particular, su advenimiento real vino facilitado con la publicación de *Cybernetics*, de Norbert Wiener<sup>1</sup> y el trabajo de Claude Shannon sobre la teoría de la información<sup>2</sup>. En *Cybernetics*, Wiener puso la base matemática del estudio de sistemas. El desarrollo de la teoría de sistemas, acoplada con la metodología del procesamiento de señales, encontró un campo idóneo de aplicación en biología. Por su parte, Shannon asentó, con su teoría del muestreo, los fundamentos de la revolución de la información y la comunicación. En el mundo natural, los datos tienden a ser continuos; existen en todos los puntos del tiempo y durante el período en que se miden. Permite la teoría del muestreo que los datos se conviertan de su forma continua en su forma muestreada, discreta, sin pérdida de información, y viceversa. La investigación biológica produce ingentes cantidades de datos cuyo análisis precisa una poderosa capacidad de cómputo. Gracias al

<sup>1</sup> N. WIENER, *Cybernetics or control and communication in the animal and the machine*, Cambridge, MIT Press, 1948.

<sup>2</sup> C. SHANNON, “A Mathematical Theory of Communication”, en *Bell System Technical Journal* 27 (1948) 379-423, 623-656.

progreso de éste pueden desarrollarse las técnicas que utiliza la biología sintética.

Si dejamos de lado los experimentos de Stanley Miller y Harold Urey sobre el origen de la vida, realizados en 1953, se produjo ese mismo año un punto de inflexión con la publicación en abril de 1953 del artículo de James Watson y Francis Crick sobre la estructura en doble hélice del ADN<sup>3</sup>. El descubrimiento inauguró la revolución de la biología molecular, que avanzó de inmediato a pasos de gigante: en 1954, George Gamow sugiere un código de ADN para la síntesis de proteínas; en 1955, Seymour Benzer analiza la estructura fina del genoma de un virus bacteriano; ese mismo año se logra la primera síntesis *ex novo* de ADN, la de un dinucleótido, dTdT<sup>4</sup>; en 1957, Crick propone la "hipótesis de la secuencia" y el "dogma central"; en 1958, Matthew Meselson y Franklin Stahl demuestran la replicación semiconservadora del ADN; en 1959, Arthur Kornberg aisla la polimerasa de ADN; en 1960 Sidney Brenner y su grupo obtenían la primera prueba de la existencia del ARNm; a eso siguió el artículo de Brenner y Crick en el que describían de qué forma el ADN ordena a las células la síntesis de proteínas específicas. A comienzos del decenio de los sesenta, François Jacob y Jacques Monod, del Instituto Pasteur, descubren las bases de la regulación génica<sup>5</sup>. El primer circuito que ellos describieron constaba de genes que participaban en la digestión de la lactosa en la bacteria *E. coli*. El represor, un gen regulador, se encuentra activo en condiciones normales, manteniendo inactivo el metabolismo de la digestión de la lactosa. Cuando la lactosa está presente en el medio, la bacteria inactiva al represor.

Hubo que esperar a 1973 para la invención de las técnicas del ADN recombinante, que posibilitaron la manipulación directa del ADN y, por extensión, del metabolismo mediante la inserción de genes funcionales en bacterias. Podíamos cortar y abrir un plásmido circular de ADN bacteriano, por vía enzimática, e integrarlo en una secuencia génica. La bacteria incorpora el plásmido, expresa el gen y produce una proteína funcional. (Genentech lideró la primera patente comercial sobre la producción de insulina humana por la bacteria *E. coli*.); se trata de la primera bacteria transgénica. Ha nacido la manipulación genética. Las herramientas fueron depurándose. En 1977, Frederick Sanger y Walter Gilbert convergieron en el desarrollo de una técnica para la lectura de las bases del ADN: la secuenciación génica. Sanger y su equipo determinaron la secuencia génica completa del fago phiX174<sup>6</sup>. Hablamos de la primera secuenciación íntegra de un genoma de ADN. Los

---

<sup>3</sup> J. D. WATSON & F. CRICK, "Molecular Structure of Nucleic Acids. A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid", en *Nature* 171 (1953) 737-738.

<sup>4</sup> A. M. MICHELSON & A.R. TODD, "Nucleotides Part XXXII. Synthesis of a dithymidine dinucleotide containing a 32:52-internucleotide linkage", en *J. Chem. Soc.* (1955) 2632-2638.

<sup>5</sup> F. JACOB & J. MONOD, "Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins", en *J. Mol. Biol.* 3 (1961) 318-56.

biólogos cortaron y enhebraron genes, reordenando lo que la naturaleza ofrecía ya. A comienzos de los ochenta se logró la primera síntesis de un gen<sup>7</sup> y se inició la fabricación de sistemas artificiales con nucleótidos adicionales y proteínas con más de veinte clases de aminoácidos. En 1994 Thomas Ray publicó su artículo programático sobre un nuevo enfoque de la evolución, que consistía en “inoculating the process of evolution by natural selection into an artificial medium”<sup>8</sup>.

En 1995 el equipo de Robert D. Fleischmann secuenció el genoma de un microorganismo autorreplicante, *Haemophilus influenzae*<sup>9</sup>, bacteria en la que Hamilton Smith había descubierto la enzima de restricción HindII, que resultaría clave para la investigación ulterior. (El genoma de *Drosophila melanogaster* tuvo que esperar al año 2000. En 2001 culminó el proyecto Genoma Humano.) Se segmentó el genoma de 1.830.137 pares de bases de *H. influenzae*, secuenciaron los fragmentos y luego los ensamblaron computacionalmente. Era la primera vez que se empleaba la secuenciación escopeta (“shotgun sequencing”) para una molécula de ADN de semejante tamaño. Ese mismo año de 1995 se publicó la secuencia genómica de la bacteria *Mycoplasma genitalium*, de 580 kb; de los 517 genes que contenía, 480 eran codificadores de proteínas y 37, para especies de ARN<sup>10</sup>. (Los micoplasmas son bacterias comensales o parasitarias que producen trastornos respiratorios e inflamaciones en los humanos. Esos microorganismos carecen de pared celular; se caracterizan por presentar un código genético alterado: UGA codifica el aminoácido triptófano, en vez de ser un codón de paro, o stop.) *Mycoplasma genitalium* posee, en efecto, el menor de los genomas conocidos. Por experimentos con la técnica de “shotgun” aleatoria se descubrió en 1999 que poseía 300 genes imprescindibles para sobrevivir y reproducirse en las condiciones de laboratorio<sup>11</sup>. La secuenciación del genoma humano se publicó simultáneamente en *Nature* y en *Science* en 2001<sup>12</sup>. Tal secuenciación no hubiera sido posible sin un uso amplio de las técnicas de computación.

<sup>6</sup> F. SANGER, G.M. AIR, B. G. BARRELL, N. L. BROWN, A. R. COULSON, C. A. FIDDES, C. A. HUTCHISON, P. M. SLOCOMBE, M. SMITH, “Nucleotide sequence of bacteriophage phiX174 DNA”, en *Nature* 265 (1977) 687-95.

<sup>7</sup> K. P. NAMBIAR et al., “Total synthesis and cloning of a gene coding for the ribonuclease S protein”, en *Science* 223 (1984) 1299-1301.

<sup>8</sup> T. S. RAY, “An Evolutionary Approach to Synthetic Biology: Zen and the Art of Creating Life”, en *Artificial Life* 1 (1994) 179-209.

<sup>9</sup> D. FLEISCHMANN et al., “Whole-Genome Random Sequencing and Assembly of Hemophilus influenzae Rd.”, en *Science* 269 (1995), 496-512.

<sup>10</sup> C. M. FRASER, J. D. GOCAYNE, O. WHITE, M. D. ADAMS, R. A. CLAYTON, R. D. FLEISCHMANN et al., “The Minimal Gene Complement of *Mycoplasma genitalium*”, en *Science* 270 (1975) 397-404.

<sup>11</sup> C. A. HUTCHISON, S.N. PETERSON, S. R. GILL, R. T. CLINE, O. WHITE, C. M. FRASER et al., “Global transposon mutagenesis and a minimal *Mycoplasma* genome”, en *Science* 286 (1999) 2165-2169.

En el año 2002, apoyándose en la síntesis directa de ADN, J. Paul Cello y su equipo, de la Universidad de Nueva York en Stony Brook, dieron un paso importante hacia la manipulación de virus, microorganismos y toxinas para convertirlos en armas biológicas: sintetizaron el genoma del poliovirus (7741 pares de bases) a partir de fragmentos de ADN solicitados por correo<sup>13</sup>. Se trataba del primer organismo sintético. Un año después, el grupo de Schultz, del Scripps Research Institute, desarrolló células que generaban aminoácidos artificiales y éstos conformaron nuevas proteínas. Para lograrlo, los investigadores prepararon un ARNt que se unía al codón de terminación TAG y, en lugar de concluir la traducción de ARN en proteína, incorporaba un nuevo aminoácido, diferente de los 20 naturales. En 2003 también, el equipo de Smith y Hutchison, del J Craig Venter Institute (JCVI), sintetizó el genoma del bacteriófago phiX174, que consta de 5386 pares de bases, ensamblado a partir de unas 260 piezas<sup>14</sup>. Hutchison había ayudado a determinar su secuencia en los años setenta; su pequeño tamaño lo hacía idóneo para ensayar con las técnicas de síntesis.

En junio de 2004 tuvo lugar el primer encuentro internacional sobre biología sintética (SB1.0). Se celebró en el Instituto de Tecnología de Massachusetts<sup>15</sup>. La conferencia congregó a investigadores, juristas e interesados en situar la nueva línea en su contexto social, presente y futuro. Se creía por entonces que la obtención de células y organismos artificiales devendría práctica común antes de diez años. El Lawrence Berkeley National Laboratory (LBLN) de California estableció el primer departamento de biología sintética del mundo ese mismo mes de 2004<sup>16</sup>. Venter fundaba un año más tarde la compañía Synthetic Genomics Inc., para la comercialización de células artificiales, con unos planes ambiciosos, entre ellos, la construcción de biofactorías para producir energía limpia y la creación de un microorganismo artificial que degradase las emisiones de gases contaminantes y redujera la concentración atmosférica de dióxido de carbono, relajando así el efecto invernadero. En concreto, se pensaba en bacterias que generasen hidrógeno en cuantía suficiente para satisfacer la demanda energética. Otras compañías (Amyris Biotechnologies, Codon Devices, LS9 Inc., etc.) fueron especializándose en la modificación génica de organismos preexistentes con fines farma-

---

<sup>12</sup> International Human Genome Sequencing Consortium, en *Nature* 409 (2001) 860-921 y J.C. VENTER, M. D. ADAMS et al., en *Science* 291 (2001) 1304-1351

<sup>13</sup> J. P. CELLO & E. WIMMER, "Chemical synthesis of poliovirus cDNA: Generation of infectious virus in the absence of natural template", en *Science* 297 (2002) 1016-1018.

<sup>14</sup> H. O. SMITH, C.A. HUTCHISON, C. PFANNKOCHE & J. C. VENTER, "Generating a synthetic genome by whole genome assembly: phiX 174 bacteriophage from synthetic oligonucleotides", en *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100 (2003) 15440-15445.

<sup>15</sup> Biological Engineering División MIT. Synthetic Biology 1.0, The First International Meeting on Synthetic Biology; Cambridge, June 10-12, 2004.

<sup>16</sup> Physical Biosciences División, Synthetic Biology. Berkeley Lab. UC Berkeley.

cológicos y otros. La biología sintética resucitó, ese año de 2005, la cepa de la gripe de 1918 que mató a millones de personas<sup>17</sup>.

Por su parte, la Comisión Europea lanzó la Nest Pathfinder 2005/2006, una iniciativa diseñada para dar impulso a la biología sintética en el continente. En el documento de referencia sobre biología sintética del VI Programa Marco señalaba que el nuevo paradigma de la ingeniería aplicado a la biología permitiría avanzar de una manera más racional y sistemática en el ámbito de la biotecnología. Preveía que la introducción de modularidad y estandarización de componentes (partes) y mecanismos, junto con la adaptación de procedimientos preexistentes de diseño a sistemas biológicos, sumado a la aparición de nuevas técnicas que posibilitaran separar proyecto y fabricación, cambiarían nuestras ideas sobre manipulación de los sistemas biológicos<sup>18</sup>. Aunque no se había cosechado el éxito esperado (por ejemplo, en la degradación de plásticos), se confiaba en la obtención de fármacos novedosos<sup>19</sup>.

En 2006, se recuperó un progenitor, de cinco millones de años de antigüedad, del retroelemento endógeno HERV-K<sup>20</sup>. Ese año se convocó la segunda reunión internacional de biología sintética (SB 2.0) en la Universidad de California en Berkeley. Habían cristalizado nuevos grupos de estudio. Investigadores del JCVI trasplantaron el genoma natural de *Mycoplasma mycoides* en *Mycoplasma capricolum*. Por su parte, el departamento de ingeniería eléctrica y biología molecular de la Universidad de Princeton trabajaba en el diseño de redes genéticas sintéticas con el fin de desentrañar los mecanismos que controlan la expresión génica y las comunicaciones intercelulares. El departamento de ingeniería biológica del Instituto de Tecnología de Massachussets se centraba en el estudio del genoma del bacteriófago T7, resintetizando y rediseñando el virus. El Lawrence Berkeley National Laboratory introducía una red de genes de levadura y gusano en *E. coli*, un circuito que permitía a la bacteria sintetizar un precursor de la artemisina. A su vez, el departamento de química de la Universidad de Duke rediseñaba proteínas naturales sensoras de explosivos en esa enterobacteria. El objetivo último contemplaba la consecución de células programables. Sin salirnos de 2006, un grupo de ingenieros e investigadores propusieron un plan quinquenal para transformar la biología sintética en una disciplina ingenieril; procedían de la Universidad de

<sup>17</sup> T. M. TUMPEY, C.F. BASLER, P. V. AGUILAR, H. ZENG, A. SOLÓRZANO, D. E. SWAYNE et al, "Characterization of the reconstructed 1918 Spanish influenza pandemic virus", en *Science* 310 (2005) 77-80.

<sup>18</sup> Reference Document Synthetic Biology, 2005/2006 NEST-PATHFINDER. Initiatives, 6th Framework Programme, Anticipating scientific and technologicircuitosal needs, (October 2005).

<sup>19</sup> S. HERRERA, "Synthetic biology offers alternative pathways to natural products", en *Nature Biotechnology* 23, 3 (2005) 270-71.

<sup>20</sup> M. DEWANMIEUX, F. HARPER, A. RICHAUD, C. LETZELTER, D. RIBET, G. PIERRON et al., "Identification of an infectious progenitor for the multiple-copy HERV-K human endogenous retroelements", en *Genome Research* 16 (2006) 1548-1556.

California en Berkeley, en San Francisco, MIT, Harvard y Prairie View A&M Texas y decidieron coordinar su esfuerzos a través del desarrollo de un centro común: el SynBerc (Synthetic Biology Engineering Research Center).

En 2007 se admitía que la construcción de una célula artificial se hallaba todavía muy lejos. La tercera reunión internacional de biología sintética (SB 3.0), cuya sede fue el Instituto Politécnico de Zurich, se celebró en junio. El equipo del JCVI logró ese año trasplantar material genético de una bacteria en otra y expresar los genes trasplantados<sup>21</sup>. Se terminó el genoma químicamente sintetizado de *Mycoplasma genitalium* JCVI 1.0, que consta de 582.970 pares de bases, ensamblado a partir de un centenar de fragmentos de ADN<sup>22</sup>. Fue ese un hito en el camino hacia la construcción artificial de la vida. Pergeñaron una estrategia de ensamblaje de piezas, del tamaño de un virus, que produjera macromoléculas de ADN. La construcción del genoma bacteriano se concatenaba en cuatro etapas, a partir de cassettes químicamente sintetizadas de ADN de unas seis kilobases (kb) de longitud (las cassettes son cadenas cortas de ADN). Se apoyaron en una combinación de métodos enzimáticos in vitro y de recombinación in vivo en *Saccharomyces cerevisiae*. El genoma sintético se desarrolló en un plásmido centrómero de la levadura (YCp), tras fracasar el intento de lograrlo con *E. coli*.

Del cuarto simposio SynBio (SB4.0), en octubre de 2008, se encargó la Universidad de Hong Kong. Unos meses antes se convocó la Conferencia de Synbiosafe, la primera iniciativa europea, centrada en los problemas éticos y de seguridad de la biología sintética. Se preparó como una conferencia virtual que abría el debate sobre las repercusiones sociales de la biología sintética. Mientras tanto, la complejidad de los sistemas sintéticos diseñados no había dejado de incrementarse<sup>23</sup>. Se construyeron circuitos genéticos para producir formación de pautas en comunidades microbianas<sup>24</sup>: un sistema modelo para estudiar los principios básicos que condicionan las pautas de desarrollo de los organismos superiores. La nueva disciplina se fue asentando en publicaciones e instituciones. Una búsqueda tomando por palabras clave “biología sintética” en la base de datos Pubmed, arrojaba un total de 51 artículos científicos publicados entre enero del año 2000 y diciembre de 2005; por mor de comparación, aparecieron 6528 artículos de ingeniería genética. Hasta julio

---

<sup>21</sup> C. LARTIGUE, J. I. GLASS., N. ALPEROVICH, R. PIEPER, P. P. PARMAR, C. A. HUTCHISON III et al, “Genome transplantation in bacteria: Changing one species to another”, en *Science* 317 (2007) 632-630.

<sup>22</sup> D. G. GIBSON, G.A. BENDERS, C. ANDREWS-PFANNKUCH, E. A. DENISOVA, J. BADEN-TILLSON ZAVERI et al., “Complete chemical synthesis assembly, and cloning of a *Mycoplasma genitalium* genome”, en *Science* 319 (2008) 1215-1220.

<sup>23</sup> T. K. LU, A. S. KHALIL & J. J. COLLINS, “Next-generation synthetic gene networks”, en *Nat. Biotechnol.* 27 (2009) 1139-1150; P.E. PURNICK & R. WEISS, “The second wave of synthetic biology from modules to systems”, en *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 10 (2009) 410-422.

<sup>24</sup> S. BASU, Y. GERCHMAN, C. H. COLLINS., F. H. ARNOLD, & R. WEISS, “A synthetic multicellular system for programmed pattern formation”, en *Nature* 434 (2005) 1130-1134.

de 2010, en Estados Unidos se habían escrito ya más de doscientos cincuenta artículos; en Europa unos doscientos.

Tras la síntesis, ensamblaje y clonación del genoma de *M. genitalium*, hubo que superar varios obstáculos para avanzar con el trasplante y expresión de un cromosoma, químicamente sintetizado, en una célula receptora. Puesto que *M. genitalium* posee una tasa de crecimiento exasperantemente lenta, se volvió la mirada hacia dos especies de micoplasma de rápido crecimiento, *M. mycoides* subespecie *capri* (GM12), como donante, y *M. capricolum* subespecie *capricolum* (CK), como receptor. Para establecer condiciones y procedimientos del trasplante del genoma sintético fuera de la levadura, se desarrollaron procedimientos de clonación de cromosomas bacterianos enteros: plásmidos centroméricos en la levadura, incluidos un genoma natural de *M. mycoides*<sup>25</sup>. Los primeros intentos de extraer el genoma de *M. mycoides* de la levadura para trasplantarlo en *M. capricolum* fracasaron. Hasta que descubrieron que el micoplasma donante y el micoplasma receptor compartían un sistema común de restricción. El genoma donante fue metilado en las células nativas de *M. mycoides* y quedó de ese modo protegido contra la restricción durante el trasplante a partir de una célula donante nativa. Sin embargo, los genomas bacterianos desarrollados en levadura no estaban metilados, ni, por tanto, se hallaban protegidos frente al sistema de restricción de la célula receptora. Superaron esa barrera de la restricción mediante metilación del ADN del donante con metilasas purificadas, extractos crudos de *M. mycoides* o *M. capricolum* o mediante la inactivación del sistema de restricción de la célula receptora.

Georg Church optaba, contemporáneamente, en la Facultad de Medicina de Harvard por un modelo experimental clásico, *E. coli*, bacteria dotada de un genoma más sencillo y, cabía suponer, más fácil de sintetizar y con mayor rapidez. Church creó un ribosoma artificial a comienzos de 2009, un componente clave para la expresión de los genes en proteínas. Una metalofullerina recién sintetizada podría aportar la plantilla para desarrollar aminoácidos y ARN. En 2009 Synthetic Genomics investigaba sobre algas transgénicas una fuente de biocombustible, confiados en que sustituirán a los combustibles fósiles como fuente primaria de energía en unos diez años. Alimentadas de la luz del sol y de dióxido de carbono, las algas podrían crecer en cualquier sitio. Empleando CO<sub>2</sub> por fuente de carbono, no sólo se solucionaría el problema de alimento por combustible (dilema de los combustibles vegetales), sino que ayudaría a resolver el problema de los gases de invernadero. Las compañías LS9 y Amyris Biotech entraron en la carrera de la obtención de biocombustibles.

<sup>25</sup> C. LARTIGUE. et al., "Creating Bacterial Strains from Genomes that Have Been Cloned and Engineered in Yeast", en *Science* 325 (2009), 1693-1696. G.A. Benders et al., "Cloning whole bacterial genomes in yeast", en *Nucleic Acids Res.*, 38 (2010) 2558.

En noviembre del año 2009 la Asociación Internacional de Biología Sintética, en colaboración con la Universidad de California en Berkeley y la Goldman School of Public Policy celebraron una reunión de trabajo de la que salió un código de conducta para la síntesis génica. Los textos escritos en inglés acostumbran distinguir entre “biosafety” y “biosecurity”, diferencia que hizo suya desde 2004 la OMS. La “biosafety” se aplica a la prevención de una exposición fortuita a patógenos y toxinas o a su liberación accidental. La “biosecurity” es la prevención de pérdida, robo, uso perverso o liberación intencionada de patógenos y toxinas. En español el término bioseguridad abarca ambos significados. El 27 del mismo mes, el estadounidense Department of Health and Human Services (HHS) emitió un Screening Framework Guidance for Synthetic Double-Stranded DNA Providers. Las recomendaciones de esa guía marco proponen vigilar a los proveedores de ADN de doble hebra de 200 pares de bases o más; una vez recibida la solicitud, el HHS recomienda que la empresa expedidora haga un seguimiento de la venta de la secuencia. Si la compañía sospecha un uso perverso, deberá denunciarlo.

Parejamente, en el curso del último cuarto de siglo, la velocidad de digitalización de la información genética se ha incrementado en más de ocho órdenes de magnitud<sup>26</sup>. Los esfuerzos por entender toda esa información genética han dado origen a numerosos modelos computacionales y experimentales. Pese a todo, nuestro conocimiento genómico sigue siendo muy limitado. No hay ningún sistema celular de cuyos genes se conozca cada una de sus funciones biológicas. Estamos, pues, lejos de construir un genoma mínimo en una célula mínima, que dé origen a una especie totalmente nueva. De momento, habrá que progresar pergeñando circuitos génicos, secuencias artificiales de genes que interaccionen entre sí de acuerdo con pautas complejas para producir los rasgos deseados. Podemos ya diseñar fiablemente circuitos génicos de unos 15.000 o 25.000 pares de bases de longitud, una secuencia que contiene de seis a diez promotores génicos. Por encima de ese tamaño, no ha funcionado ningún modelo. Para ensamblar un genoma sintético, se recurre a la maquinaria celular de la levadura, pero no parece verosímil que la levadura, cuyo cromosoma más largo es de sólo unos dos millones de pares de bases, pueda ensamblar genomas de longitud mayor.

### ¿PRIMERA PROTOCÉLULA?

La síntesis es el motor del descubrimiento y de la innovación técnica, de un modo que les resulta vedado a la observación y al análisis. Sintetizar y clonar un genoma con 1,08 millones de pares de bases pudiera parecer una extensión trivial de la síntesis realizada en 1984 de un gen de unos 300 pares de bases. No hay tal. El multiplicar por 3000 la potencia de síntesis ha requerido idear un conjunto excepcional de técnicas para crear, sondear y manipu-

---

<sup>26</sup> J. C. VENTER, “Multiple personal genomes await”, en *Nature* 464 (2010) 676-677.

lar grandes cantidades de material genético. En marzo de 2010, un equipo del JCVI trasplantó un genoma sintético de *M. mycoides* en *M. capricolum*. Y se creó *Mycoplasma mycoides* JCVI-syn 1.0 que consta de 1.077.947 pares de bases, ensamblado a partir de más de un millar de fragmentos de ADN. ¿Se había creado la primera célula artificial?<sup>27</sup> Recogía el diseño, síntesis y ensamblaje del genoma de *Mycoplasma mycoides* JCVI-syn1.0, integrado por 1,08 millones de pares de bases. Partieron de información digitalizada de la secuencia del genoma y lo trasplantaron en una célula receptora de *M. capricolum*, para crear nuevas células de *M. mycoides* controladas por el cromosoma celular<sup>28</sup>. Gibson y sus colegas contaban de antemano con la secuencia del genoma bacteriano. Solicitaron luego a una compañía especializada en secuenciación de ADN una serie de “cassettes”, de unos 1000 pares de bases de largo cada una. Luego, insertaron las “cassettes” en una célula de levadura, cuya maquinaria genética fue integrándolas en una copia del genoma natural de *M. mycoides*. La inserción y modificación en la levadura “purificaba” al genoma de cualquier remanente celular de su huésped original. Por último, trasplantaron el genoma sintético de alrededor de 1,08 millones de pares de

<sup>27</sup> D. G. GIBSON et al., “Creation of a Bacterial Cell Controlled by a Chemically Synthesized Genome”, en *Science* 329 (2010) 52-56.

<sup>28</sup> Así resumía Hamilton O. Smith la gesta, la construcción de una célula bacteriana sintética: “The 1.1 Mb *Mycoplasma mycoides subspecies capri* strain GM12 genome sequence can be found in GenBank (accession CP001668). Starting with this sequence, we made a number of design changes. We disrupted or deleted 12 genes and we introduced four watermark sequences that contained coded information uniquely identifying it as our designed sequence. The sequence was partitioned into 1078 cassettes 1,080 bp in length with 80 bp overlaps. These were chemically synthesized and obtained from a commercial source. The genome was assembled in 3 stages by transformation and homologous recombination in yeast. In the first stage, the 1,080 bp cassettes were taken 10-at-a-time to produce 10 kb assembly intermediates. The 10 kb assemblies were grown in *E. coli* to obtain sufficient DNA for the next stage. In the second stage, the 10 kb intermediates were taken 10-at-a-time to produce eleven ~100 kb assembly intermediates. In the final stage, all 11 DNA fragments were assembled into the complete synthetic genome and propagated in yeast as centromeric plasmid.

The circular synthetic *M. mycoides* genome DNA was extracted out of yeast using an agarose plug method to avoid breakage. The free DNA was then transformed into a recipient *M. capricolum* host cell whose genome differed substantially in sequence from our synthetic genome. Following entry of the synthetic genome into the recipient cell, the *M. capricolum* chromosome was replaced by the synthetic genome under selection for a tetracycline resistance marker carried by the synthetic genome. This ‘transplantation’ process resulted in colonies that appeared similar to those of native *M. mycoides*. Sequencing showed that the new cells contained only the DNA that we had designed with the exception of 8 new single nucleotide polymorphisms, an *E. coli* transposon insertion, and an 85-bp duplication in non-essential genes that occurred during the assembly process. We estimate that after about thirty generations of growth the new synthetic cells no longer contain any proteins or structural components from the original *M. capricolum* recipient cells.

This work is helping to launch and define the new field of synthetic genomics. We expect many applications of the new technology. We now have the means to design and build a minimal cell that will define the minimal set of instructions necessary for life.” H.O. SMITH, “Building a Synthetic Bacterial Cell”, en *3rd Interdisciplinary Meeting-Platform for the Dialogue between Scientific Generations. 60th Meeting of Nobel Laureates at Lindau. Retrospects and Prospects 2010*. Kuratorium für die Tagungen der Nobelpreisträger in Lindau, p. 80.

bases en células de otra especie bacteriana emparentada, *Mycoplasma capricolum*. Aunque sólo se construyó a la carta el genoma de la nueva célula, los investigadores hablaban de “célula”, como si ella entera fuera sintética. Se apoyaban en su contenido molecular, que tomó pronto las características de *M. mycoides*.

Hubo que sortear numerosas dificultades. El trasplante fracasaba una y otra vez, debido a los errores en la secuencia de ADN. La culpable resultó ser la delección de un par de bases implicado en la copia del cromosoma. Por fin, el genoma funcionó y las células receptoras se transformaron en bacterias replicantes, que exhibían las características codificadas por el ADN sintético. (Pese a que el genoma sintético se recreara a partir del genoma de una especie bacteriana afín, en vez de haberse ideado *ex novo*, pocos cuestionarán la extraordinaria habilidad técnica demostrada.) La nueva entidad, *M. mycoides* JCVI-syn1.0, era una copia sintética de *Mycoplasma mycoides*. No hay en las “células” sintéticas otro ADN que el sintético, incluidas las secuencias que operan como sellos de agua (“watermarks”), las delecciones y polimorfismos, con las mutaciones adquiridas durante el proceso de construcción. Para verificar que habían sintetizado un nuevo organismo y no ensamblado el ADN procedente de otras bacterias naturales, codificaron tales sellos en el interior de los genes de *M. mycoides* JCVI-syn1.0. Hay cuatro de esos mensajes escondidos: una explicación del sistema de codificación empleado, una dirección URL para quienes descerrajen el código, una lista de 46 autores y colaboradores y una serie de citas famosas. La técnica de los sellos la habían ensayado ya en el ensamblaje de un genoma bacteriano. Y se había demostrado que el ADN genómico íntegro e intacto de *M. mycoides* podía transferirse a una célula de *M. capricolum* aplicando un método de transformación química basado en glicol polietileno (PEG).

Tras el anuncio, el equipo del JCVI recibió numerosas críticas por denominar célula sintética al constructo resultante, pues el genoma sintético no era más que una réplica de un genoma natural y se requería una célula receptora preexistente. Tampoco se ha creado “vida”. Se ha conseguido un hito técnico, no un cambio conceptual. Persiste inamovible el *dictum* de William Harvey “*omne vivum ex vivo*”. La “célula” sintética creada en el JCVI es una bacteria normal con un genoma prostético. Desde tiempo inmemorial se vienen creando organismos quiméricos por métodos de mejora y, en años recientes, a través de la transferencia de genomas nativos en células enucleadas. (En esos experimentos ha quedado patente que la naturaleza pone límites a la celeridad permisible de variabilidad génica. Los mulos poseen algunos rasgos valiosos y deseables, pero son estériles; los clones, como la oveja Dolly, heredan la edad biológica del donante del genoma.) La hazaña técnica del Instituto de Venter extiende la ingeniería genética a organismos que hasta la fecha se habían mostrado reacios a la modificación. Se ha pasado de lectura del código genético a su escritura, o, mejor, reescritura. La micobacteria semisintética no ha cambiando de su estado silvestre en ningún sentido fundamental. Pero imprimir una copia de un texto antiguo no es lo mismo que entender

su lenguaje. El reto primordial sigue siendo comprender las partes de la célula que facilitan que el ADN funcione. Si consideramos que el genoma constituye el 1% del peso seco de la célula, advertiremos que sólo una pequeña parte de la célula es sintética. Ciertamente es que el genoma contiene la información hereditaria que controla la estructura y función celulares y, por tanto, la síntesis de genomas prostéticos supone un avance significativo sobre la mera manipulación genética. El genoma prostético porta toda la información del genoma natural que suplanta, salvo mínimas diferencias (los sellos de agua, por ejemplo). En adelante, cualquier información del genoma prostético podría cambiarse de intento. La célula sintética del futuro podría ser radicalmente distinta de cualquier otra conocida en la historia de la vida.

Aunque los autores hablen de una célula sintética, en realidad sintético sólo era el ADN. La capacidad de expresar ese ADN sintético reside en el citoplasma. Los factores citoplasmáticos epigenéticos son más importantes que el propio ADN. Hasta que no podamos construir orgánulo a orgánulo, bloque a bloque (citoplasma, membrana celular, ADN, etcétera) no podremos hablar con propiedad de que hemos sintetizado una célula. El citoplasma de la célula receptora no es sintético. Sin minusvalorar con ello la ingente tarea realizada: la síntesis del genoma requiere el ensamblaje de fragmentos de ADN, verificación precisa de la secuencia y métodos de corrección de errores, así como capacidad para implantar el sistema sintético en una célula viva. Emplearon un genoma enteramente sintético (“from scratch”) para sustituir el propio de una célula (“native genome”). El resultado, una célula dotada de capacidad autorreplicante. Ese logro marca una nueva frontera en la biología sintética, para diseñar y crear, con pocas herramientas genéticas, genomas de organismos. También, para aplicaciones en el dominio de la energía, terapia y el entorno. Mas, ¿pueden los científicos resucitar una bacteria muerta? El día en que se logre podremos decir que hemos creado vida. Como podríamos afirmarlo si logramos diseñar un ARN sintético que catalizara su propia reproducción dentro de una membrana artificial, remedando así las primeras formas de vida que aparecieron en la Tierra hace unos 4000 millones de años.

## MÉTODOS

Se acostumbra a reducir a dos los métodos generales empleados en biología sintética: de arriba abajo (“top-down”) y de abajo arriba (“bottom-up”), denominados también de “deconstrucción” y “construcción”, respectivamente. De arriba abajo es un proceso de secuenciación del genoma del organismo y sus funciones, para modificarlo luego. Se va simplificando la célula, paso a paso, hasta determinar el número mínimo de genes que necesita para vivir. El genoma mínimo, así se llama, reescribe el programa genético apoyándose en el “hardware” de la célula viva. Se busca la simplificación del organismo, para manipular después cromosomas o el genoma entero, insertándolos en la maquinaria celular con la intención de que adopte determi-

nado comportamiento<sup>29</sup>. Pilares de ese método son las técnicas de ADN recombinante y la secuenciación ultrarrápida. Se aprovechan, pues, los 4000 millones de años de evolución y la solidez adquirida en tal lapso por los microorganismos.

A partir de una célula dotada de las propiedades que nos interesan, podemos modificarla en una dirección e ir avanzando a través de ensayo y error. Podemos ir alterando un genoma ya existente, mientras la célula prosigue en su función. (Esto requiere compatibilidad genómica de un estadio al siguiente, aunque no necesariamente entre los estados genómicos original y final)<sup>30</sup>. Si recortamos la complejidad de los procesos biológicos mediante la inactivación de genes o funciones, podremos ahondar en la predictibilidad de los procesos y gestionar su desenvolvimiento. Las células mínimas obtenidas por esa vía vendrían a constituir el chasis en cuyo interior se fueran introduciendo bloques de construcción biológica estandarizados. Se han descubierto ya en el mundo natural unos 20 millones de genes diferentes; con su manipulación podrían construirse virus, microorganismos y otros sistemas biológicos “mejores” que las formas naturales o incluso acometer funciones enteramente nuevas. La culminación del proceso de arriba abajo se ha dado con la creación de la “protocélula”. El método de arriba abajo tiene que lidiar con la complejidad celular. Una bacteria normal tiene unas 400 proteínas que regulan la expresión de otras proteínas; el micoplasma, unas diez. Las bacterias poseen en promedio unos 50 sistemas que le permiten comunicarse con el entorno mediante la traducción de señales. El micoplasma presenta sólo una quinasa y una fosfatasa. Hay tres sistemas, además del genoma, que revisten particular importancia: el transcriptoma, el metaboloma y el proteoma. Se denomina transcriptoma al conjunto de señales que regulan la expresión de los genes en la bacteria: quién decide qué genes se activan y cuándo. El conjunto de las reacciones químicas del interior celular destinadas a generar energía conforman el metaboloma. El análisis del proteoma nos revela lo complejos proteínicos y las interacciones entre proteínas.

Ejemplo del método de abajo arriba fue la reconstrucción del virus de la gripe española en el año 2002, desde la síntesis del material genético. De abajo arriba se van elaborando, por ingeniería molecular, biocomponentes, circuitos y sistemas vivos, a partir de materia inerte. También por esta vía se pretende crear protocélulas<sup>31</sup>. Se supone que toda protocélula ha de contar

<sup>29</sup> C. LARTIGUE, J. I. GLASS, N. ALPEROVICH, R. PIEPER, P. P. PARMAR, C. A. HUTCHISON & H. O. SMITH, “Genome transplantation in bacteria: Changing one species to another”, en *Science* 316 (2007) 632-638.

<sup>30</sup> H. MIZOGUCHI, Y. SAWANO, J. KATO & H. MORI, “Superpositioning of deletion promotes growth of *Escherichia coli* with a reduced genome”, en *DNA Res.* 15 (2008) 277-284. G. POSFAI et al., “Emergent properties of reduced-genome *Echerichia coli*”, en *Science* 312 (2006) 1044-1046.

<sup>31</sup> S. RASMUSSEN, M. A. BEDAU, L. CHEN, D. DEAMER, D. C. KRAKAUER, N. H. PACKARD & P.F. STADLER, *Protocells: Bridging nonliving and living matter*, Cambridge, MA, MIT Press, 2008.

con tres sistemas químicos integrados: una química informacional con ADN u otra molécula combinatoria que programe las funciones vitales, una química energética (metabolismo) que alimente los procesos celulares y una pared confinadora autoensamblante que mantenga intacto el interior celular. La protocélula debe, además, mantener los gradientes iónicos, dividirse, evolucionar, almacenar información, experimentar mutaciones y dirigir el desarrollo de los procesos catalíticos. La membrana confinante podría fabricarse a partir de lípidos anfifílicos; la replicación de moléculas portadoras de información (a la manera del ADN y el ARN) se produciría a través de procesos de modelación, y la energía química precisa para desarrollar estructuras celulares se recabaría de moléculas que puedan transportarse a través de la membrana, del exterior al interior celular<sup>32</sup>. Se han venido dando pasos a lo largo de los dos últimos decenios. En el laboratorio han quedado demostrados el desarrollo espontáneo y la replicación de vesículas con bicapa lipídica<sup>33</sup>; también, la síntesis de moléculas portadoras de información en el interior de vesículas lipídicas<sup>34</sup>. Además, las moléculas de ARN autorreplicantes pueden encapsularse en vesículas lipídicas autorreplicantes. Monnard y Deamer confinaron polimerasa T7 y un plásmido de 4000 pares de bases en el interior de vesículas lipídicas y añadieron los ribonucleótidos ATP, GTP, CTP y UTP a la sopa circundante; mediante control del ciclo de temperatura en una máquina de reacción en cadena de la polimerasa, lograron la síntesis de ARN<sup>35</sup>. Lo deseable, como en el mundo de ARN, sería una molécula de ARN con función codificadora y catalítica, que dirigiera su propia replicación. Una molécula así simplificaría enormemente la bioquímica de la protocélula. Se han dado varios pasos en esa dirección<sup>36</sup>. En este dominio un modelo particularmente sugerente de protocélula fue el propuesto, que combinaba el funcionamiento de genética, metabolismo y membrana<sup>37</sup>. El carácter artificial y artificioso de ese diseño resultaba especialmente llamativo. Había un nucleótido completamente artificial, PNA, en sustitución del ADN y ARN<sup>38</sup>. Carecía de

<sup>32</sup> J. W. SZOSTAK, D. P. BARTEL & P. L. LUISI, "Synthesizing life", en *Nature* 409 (2001) 387-390. A. POHORILLE & D. DEAMER, "Protocells: Prospects for biotechnology", en *Trends in Biotechnology* 20 (2002) 123-128; L. P. LUIGI, *The Emergence of Life*. Cambridge, Cambridge University Press, 2010.

<sup>33</sup> P. WALDE et al., "Autopoietic self-reproduction of the fatty acid vesicles", en *Journal of the American Chemical Society*, 116 (1994) 11649-11654.

<sup>34</sup> T. OBERHOLZER, M. ALBRIZIO, & P. L. LUISI, "Polymerase chain reaction in liposomes", en *Chemistry & Biology* 2 (1995) 677-682. A. POHORILLE & D. DEAMER, "Protocells: Prospects for biotechnology", en *Trends in Biotechnology* 20 (2002) 123-128.

<sup>35</sup> P. A. MONNARD & D. DEAMER, "Membrane self-assembly processes: Steps toward the first cellular life", en *The Anatomical Record*, 268 (2002) 196-207.

<sup>36</sup> E. H. EKLAND & D. P. BARTEL, "RNA catalyzed nucleotide synthesis", en *Nature* 382 (1996), 373-376. D.P. BARTEL & P. J. UNRAU, "Constructing an RNA world", en *Trends in Cell Biology* 9 (1999) M9-M13.

<sup>37</sup> S. RASMUSSEN, L. CHEN, M. NILSSON & S. ABE, "Bridging nonliving and living matter", en *Artificial Life* 9 (2003) 269-316.

<sup>38</sup> P. NIELSEN, M. EGHOLM, R. H. BERG & O. BUCHARDT, "Sequence-selective recognition of DNA by strand displacement with a thymine-substituted polyamide", en *Science* 254 (1991) 1497.

proteínas. La secuencia de nucleótidos modulaba directamente la síntesis anfífilica que alimentaba el desarrollo y la reproducción de micelas, receptáculos que son muchos órdenes de magnitud menores que las vesículas. Se trata, manifiestamente, de un modelo alternativo a la biología sintética.

Muchas líneas de investigación combinan elementos de la aproximación de arriba abajo y de abajo arriba. Aplican métodos mixtos. Por ejemplo, los trabajos que se basan en extractos de célula libres. Los extractos de célula libres contienen material citoplasmático y nuclear de las células vivas; pensemos en un extracto de traducción libre de células, que porta todos los componentes celulares necesarios para sintetizar proteínas a partir de ARN mensajero. V. Noireaux y A. Libchaber crearon un sistema de vesícula donde dos genes se transcribían y traducían en proteínas que operaban en tándem<sup>39</sup>. Encapsularon un plásmido con dos genes en el interior de las vesículas que contenían extractos de célula libres. Un gen producía una proteína fluorescente verde (GFP) y el otro codificaba hemolisina alfa, una proteína que forma poros y se incrusta en el interior de las membranas de la vesícula. Los poros abiertos permiten la aportación continua de aminoácidos para el proceso de síntesis de GFP, controlado por el segundo gen. Yomo y sus colaboradores han creado el primer sistema de vesícula con una red génica de funcionamiento en dos etapas. Encapsularon también un plásmido con dos genes en una vesícula que contenía extractos de célula libres. Un gen producía la polimerasa de ARN T7, enzima que catalizaba ARNm para GFP a partir del segundo gen. Demostraron que esos dos genes actuaban en concierto; la polimerasa promovía la producción de GFP. Una generalización natural de ese método consiste en encapsular redes génicas dentro de tres o más estadios<sup>40</sup>.

#### TÉCNICAS FUNDAMENTALES EMPLEADAS EN BIOLOGÍA SINTÉTICA

El desarrollo espectacular de la biología sintética se debe, en última instancia, a la modelización por ordenador, secuenciación de ADN y síntesis de ADN. Merced a modelos de computadora se conoce de antemano el comportamiento del sistema y de los procesos. Los avances en la modelización de las interacciones entre moléculas y sistemas aceleran y alimentan la complejidad de los diseños. Se han desarrollado ya modelos de multiescala de las redes reguladoras génicas que prefiguran las interacciones biomoleculares en redes reguladoras génicas: transcripción, traducción, regulación e inducción. La medición cuantitativa de los parámetros biológicos constituye una parte esencial la especificación, diseño, modelización y validación de los mecanis-

---

<sup>39</sup> V. NOIREAUX & A. LIBCHABER, "A vesicle bioreactor as a step toward an artificial cell assembly", en *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101 (2004) 17669-17674.

<sup>40</sup> K. ISHIKAWA, K. SATO, Y. SHIMA, L. URABE & T. YOMO, "Expression of cascading genetic network within liposomes", en *FEBS Letters* 578 (2004) 387-390.

mos y sistemas de biología sintética. La secuenciación completa de genomas de numerosos organismos nos ha aportado un aluvión de información sobre los chasis en cuyo interior los biólogos sintéticos se proponen construir mecanismos funcionales. Se recurre a la secuenciación para verificar las secciones de ADN configuradas por ingeniería o incluso, en línea de principio, para determinar si el organismo se ha reconstruido de forma correcta<sup>41</sup>. Se han multiplicado los informes sobre síntesis completa de genomas.

La síntesis a voluntad del ADN constituye el santo y seña de la biología sintética. Podemos construir mecanismos biológicos combinando componentes extraídos de un registro de biopartes. O podemos sintetizar directamente esas biopartes. La síntesis de oligonucleótidos se basa en la fosforamidita para el autoensamblaje del ADN de doble cadena. Para el ensamblaje final de constructos de ADN sintéticos se aplican técnicas estándar de biología molecular con plásmidos y bacterias. No es fácil, sin embargo, transferir a las células fragmentos extensos de ADN, no digamos genomas enteros. Ciertamente es que en las células procariotas, los plásmidos circulares (genomas circulares) de decenas de pares de kilobases se transfieren de forma rutinaria. Pero hacerlo con un cromosoma entero es harina de otro costal, sobre todo en las células eucariotas; en éstas, el ADN es lineal y los genomas, mayores. La transferencia se encuentra con un problema no menos espinoso: la metilación del ADN y las modificaciones de las histonas, que afectan directamente a la actividad génica. Para depositar secuencias de cadenas largas de ADN sobre un soporte sólido existen varios métodos: síntesis por separado y ulterior inmovilización, síntesis con máscaras fotolitográficas con sintetizadores estándar de ADN o sin ellos, síntesis con un sintetizador multicanal, control electroquímico de la síntesis espacial y síntesis de inyección. Se trata, en breve, de producir en abundancia fragmentos de ADN de doble cadena. La primera generación de ingeniería genética se apoyaba en el ADN recombinante, para cortar y empalmar secuencias, en la reacción en cadena de la polimerasa (RCP), para multiplicar ácidos nucleicos y en la secuenciación del ADN para leer el código.

Desde bastante antes se conocía la síntesis de oligonucleótidos<sup>42</sup>. Los oligonucleótidos sintéticos sirven de bloques de construcción para piezas mayores. La adición de una etapa *in vitro* constituyó un paso decisivo para la construcción del primer gen sintético en 1968; lo logró el equipo de Khorana<sup>43</sup>. Los autores emplearon la enzima ligasa T4 para enhebrar oligonucleótidos de 8 a 20 nucleótidos de longitud; generaron así el gen estructural para un ARNt de

<sup>41</sup> D. G. GIBSON et al., "Complete Chemical Synthesis, Assembly, and Cloning of a *Mycoplasma genitalium* Genome", en *Science* 319 (2008) 1215-1220.

<sup>42</sup> A. M. MICHELSON & A.R TODD, "Nucleotides Part XXXII. Synthesis of a dithymidine dinucleotide containing a 3':5'-internucleotide linkage", en *J. Chem. Soc.* (1955) 2632-2638.

<sup>43</sup> K.L. AGARWAL et al., "Total synthesis of the gene for an alanine transfer ribonucleic acid from yeast", en *Nature* 227 (1968) 27-34.

alanina de levadura, de 77 pares de bases. Esos procesos han posibilitado el ensamblaje de productos de miles de pares de bases de longitud<sup>44</sup>. En esa etapa, el producto sintético recibe una denominación muy diversa, según lo que denoten; en cualquier caso, siempre son fragmentos de ADN de doble cadena, ensamblados a partir de dos o más oligonucleótidos. Los oligonucleótidos que se emplean en la reacción en cadena de la polimerasa o en la secuenciación de ADN suelen constar de unos 20 nucleótidos; los empleados en la síntesis génica rondan los 30. Para llegar a un genoma hay que conjugar muchos constructos génicos a través de varias etapas de procesamiento in vivo.

El primer genoma sintético construido fue el del poliovirus, en 2002<sup>45</sup>. Cello y Wimmer sintetizaron primero subconjuntos del genoma vírico y los clonaron por separado en plásmidos. Los clones resultantes se secuenciaron y se seleccionaron los clones perfectos. Los errores se corregían por mutagénesis dirigida para reparar el ADN. Una vez se obtuvieron clones libres de errores, la propagación de esos ensamblajes y de otros mayores in vivo aseguraban una tasa mínima de introducción de nuevos errores. Métodos más recientes se han apoyado en recombinación del ADN para ensamblar segmentos extensos de ADN in vivo; la levadura se ha mostrado especialmente apta para ese cometido. El equipo del JCVI, en su ensamblaje del genoma de *M. genitalium*, empleó mecanismos nativos de recombinación para su producto acabado<sup>46</sup>. Podemos también para sacarle partido a organismos dotados de una capacidad recombinadora más extensa, como *Deinococcus fradiodurans*, que recupera su propio genoma tras fragmentación<sup>47</sup>. Un aspecto crucial de la producción eficiente de ADN sintético es la automatización y los procesos de escala<sup>48</sup>.

Hay que evitar la aparición de errores del ADN sintético, cualquiera que sea la escala de longitud en la que estemos trabajando. Un error en 10.000 pb puede constituir una auténtica catástrofe si el producto de interés se halla a esa escala o mayor<sup>49</sup>. Los errores suelen darse en el ensamblaje (error global)

<sup>44</sup> W. P. STEMMER, A. CRAMERI, K. D. HA, T. M. BRENNAN & H.L. HEYNEKER, "Single-step assembly of a gene and entire plasmid from large numbers of oligodeoxyribonucleotides", en *Gene* 164 (1995) 49-53; H. O. SMITH, C.A. HUTCHISON III, C. PFANNKOCHE & J. C. VENTER 2003. Generating a synthetic genome by whole genome assembly: phiX174 bacteriophage from synthetic oligonucleotides, en *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 100 (2003) 15440-15445.

<sup>45</sup> J. CELLO, A. PAUL & E. WIMMER, "Chemical síntesis of poliovirus cDNA: generation of infectious virus in the absence of natural template", en *Science* 297 (2002) 1016-1018.

<sup>46</sup> D. G. GIBSON et al., "One-step assembly in yeast of 25 overlapping DNA fragments to form a complete synthetic *Mycoplasma genitalium* genome", en *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 105 (2008) 20404-20409

<sup>47</sup> K. ZHRADKA et al., "Reassembly of shattered chromosomes in *Deinococcus radiodurans*", en *Nature* 443 (2006) 569-573.

<sup>48</sup> J. C. COX, J. LAPE, M. A. SAYED & H. W. HELLINGA, "Protein fabrication automation", en *Protein Sci.* 16 (2007) 379-390.

<sup>49</sup> P. A. CARR et al., "Protein-mediated error correction for de novo synthesis", en *Nucleic Acids Res.* 32 (2004) e162; S. J. KODUMAL et al. 2004, "Total synthesis of long sequences: synthesis of a contiguous 32-kb polyketide synthase gene cluster", en *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101 (2004) 15573-15578.

y con las mutaciones en un producto ensamblado (error local). No se requiere un control de errores en cada etapa. La selección de una función o de una viabilidad reduce drásticamente los errores en los clones supervivientes. Las deleciones, en particular las puntuales, son las más deletéreas para la función. Cuando se presentan inevitablemente, hay que reparar los errores mediante el recurso a enzimas. Además de la reparación está la purificación. La purificación de los oligonucleótidos puede llevarse a cabo antes de la síntesis génica.

### BASES DE LA BIOLOGÍA SINTÉTICA

La biología sintética se asienta sobre la expansión del código genético, la creación de circuitos genéticos, el diseño de microorganismos con genomas mínimos, la evolución dirigida y la ingeniería genética *in silico*. No se propone tanto imitar a la naturaleza, cuanto complementarla con bases nucleotídicas adicionales. A eso nos referimos cuando hablamos de expansión del código genético. La adición de nuevas bases permitiría aumentar su versatilidad y expresar proteínas con propiedades inéditas. Si dispusiéramos de dos bases nucleotídicas sintéticas extra, sumadas a las cuatro de la naturaleza, las combinaciones de posibles codones se elevaría a 216. Mas, para agregar nuevos aminoácidos, es necesario especificar el lugar que ocupan en la estructura de la proteína, lo que requiere el diseño de un código genético que incorpore las bases nucleotídicas sintéticas en el sitio apropiado del ADN. Podría objetarse que no existe ninguna secuencia de bases que codifique un aminoácido que no esté presente en la naturaleza. Ahora bien, un codón de terminación puede convertirse en codificador de un nuevo aminoácido. En la naturaleza abundan ejemplos de organismos que utilizan codones de terminación para incorporar un aminoácido. Piénsese en el procariota *Mycoplasma capricolum*, que lee el codón de terminación UGG como triptófano. La estrategia seguida por la biología sintética consiste en modificar las ARN sintetasas, enzimas clave en el proceso de traducción, para que permitan la unión de aminoácidos portadores de modificaciones estructurales a otras moléculas intermedias de la transcripción, los ARN de transferencia. Estos ARNt portadores de aminoácidos modificados no reconocerán un codón de terminación como una señal que implica el fin de la traducción, sino que añadirán a la cadena aminoacídica el nuevo aminoácido modificado. Una vía ingeniosa para sintetizar proteínas novedosas. Cabe también modificar las bases nucleotídicas del ADN mediante la adición de anillos de benceno. Se han conseguido proteínas con un aminoácido no natural a partir de un ADN artificial (ADNx).

Los circuitos genéticos están integrados por genes e interacciones que realizan una función determinada. Recuerdan, en su comportamiento, a los circuitos electrónicos y se describen también mediante diagramas, con nodos que representan genes y flechas que indican otros genes a los que regulan los primeros. Un ejemplo de circuito genético sencillo, introducido en *Escherichia coli*, consta de tres operadores lógicos NOT, correspondientes a tres genes

diferentes. Un cuarto gen indicador se activa en presencia de la proteína codificada por el gen 3, dando lugar a una señal fluorescente. Las células o microorganismos que posean ese circuito genético emitirán destellos consecutivos. La activación de tales genes oscila entre los estados de encendido y apagado a medida que la señal se propaga por el circuito; el resultado es una red genética donde la concentración de proteínas oscila de manera periódica. En la arquitectura cíclica de los circuitos, cada gen inhibe al siguiente y es inhibido por el anterior<sup>50</sup>. El refinamiento del circuito creó un oscilador con menos ruido de fondo, pues las bacterias emiten sus destellos a diferentes intervalos de frecuencia y el destello no se produce de forma simultánea<sup>51</sup>. Modificaciones complementarias lograron, entre otros, un oscilador que también funcionaba como un interruptor genético, lo que posibilita el apagado del circuito. Un factor interesante en este ámbito es la sensibilidad al número (*quórum sensing*), un mecanismo regulador descrito en ciertas bacterias, cuyo desencadenante depende de que éstas alcancen una densidad umbral.

Especial énfasis se ha puesto en el diseño de microorganismos con genomas mínimos. Por genoma mínimo se entiende el repertorio necesario, imprescindible, de genes para que la célula pueda realizar sus funciones. Al concepto de genoma mínimo se ha llegado por dos vías, la computacional y la vía experimental; ambas caminan hacia la integración. Un genoma puede soportar la pérdida de genes, siempre que no sean esenciales; pero si esa merma incide en funciones vitales, la especie se extingue. De acuerdo con el método de la genómica comparada computacional, se cotejan secuencias de ADN para descubrir genes ortólogos (genes homólogos presentes en especies diferentes y que proceden de un mismo gen precursor). Se conviene en que un gen compartido por varias especies es más esencial que otro que falte en alguna de las especies comparadas; el gen en cuestión formaría parte del genoma mínimo. La vía experimental se basa en una mutagénesis dirigida o disrupción sistemática: se bloquea un gen; si la bacteria no sobrevive, se le supone imprescindible, vital; si sobrevive, se le reputa prescindible del genoma mínimo.

Nos valemos de circuitos complejos que ejecutan múltiples interacciones entre sí para emprender una evolución dirigida<sup>52</sup>. No resulta fácil generar diversidad genómica en el laboratorio. Georges Church y su grupo perfeccionaron en 2009 una ingeniería genómica automática multiplex (MAGE, de "multiplex automated genome engineering") para programación a gran escala y evolución de las células. MAGE actúa a la vez en diversos lugares del cromosoma.

---

<sup>50</sup> M. ELOWITZ & S. LEIBLER, "A synthetic oscillatory network of transcriptional regulators", en *Nature* 403 (2000) 335-8.

<sup>51</sup> M. R. ATKINSON et al., "Development of genetic circuitry exhibiting toggle switch or oscillatory behavior in *Escherichia coli*", en *Cell* 113/5 (2003) 597-607.

<sup>52</sup> E. L. HASELTINE & F. H. ARNOLD, "Implications of rewiring bacterial quórum sensing", en *Appl. Environ. Microbiol.* 74 (2008) 437-445.

soma para alterarlo. Puesto que se trata de un proceso cíclico y escalable, se construyeron unos mecanismos prototípicos que automatizaban la técnica MAGE y facilitaban una producción rápida y continua de cambios genéticos muy dispares: emparejamientos erróneos, inserciones o deleciones. Se aplicó la técnica MAGE para optimizar la vía biosintética de 1-deoxi-d-xilulosa-5-fosfato (DXP) en la bacteria *Escherichia coli*, el fin de producir licopeno, un isoprenoide de interés industrial. Se modificaron a un tiempo 24 componentes genéticos de la ruta DXP. Partieron de un reservorio de ADN sintético y se crearon así más de 4300 millones de variantes genómicas diarias. La ingeniería multiplex promueve la evolución de organismos con propiedades nuevas y mejoradas<sup>53</sup>. La evolución dirigida permite el diseño de enzimas con características inéditas en la naturaleza.

Mediante ingeniería genética *in silico* se avanza en el desarrollo de modelos teóricos que permiten predecir el comportamiento de un sistema. Pero necesitamos al propio tiempo formas de construir y ensayar miles de millones de combinaciones genómicas con biosensores de proteínas y de ARN para los intermediarios metabólicos y estados de señalización celular<sup>54</sup>. A partir de las secuencias de micoplasmas existentes (*M. capricolum*, *M. genitalium* o *M. mycoides*), podrían inferirse las secuencias de los genomas de especies de *Mycoplasma* ancestrales extinguidas. Las nuevas técnicas de síntesis posibilitan la resurrección de bacterias antiguas, cuya conducta debería informarnos sobre los entornos planetarios y ambientales de hace millones de años.

#### PATRONES Y ESTÁNDARES

Apoyándose en la integración a gran escala, la ingeniería electrónica y la programación, se han creado en biología sintética jerarquías de abstracción y estándares provisionales<sup>55</sup>. Las jerarquías de abstracción dividen los sistemas en estratos o niveles y componentes; permiten el desarrollo en paralelo. Los estándares o criterios biológicos aportan especificaciones precisas sobre partes, mecanismos y sistemas. Lo biológico forma un continuo de la célula al individuo. La biología sintética necesita disponer de la información requerida sobre cada etapa, una información que pueda quedar almacenada. Un reto formidable, si consideramos que el campo de estudio abarca órdenes de magnitud que extienden del metro al nanómetro. Los estándares permiten configurar formatos, procedimientos y protocolos aptos para la manipulación, almacenamiento y transferencia de información. Pero no existe un

<sup>53</sup> H. H. WANG et alii, "Programming cells by multiplex genome engineering and accelerated evolution", en *Nature* 460 (2009) 894-898.

<sup>54</sup> B. F. PLEGER, D. J. PITERA, J. D. NEWMAN, V. J. MARTIN, & J. D. KEASLING, "Microbial sensors for small molecules: development of a mevalonate biosensor", en *Metab. Eng.* 9 (2007) 30-38.

<sup>55</sup> D. ENDY, "Foundations for engineering biology", en *Nature* 438 (2005) 449-453.

estándar que, por sí solo, cubra todo el continuo. Patrones y módulos se han hecho realidad en la “biblioteca de partes” (o biblioteca de componentes). Las partes son, en efecto, las componentes genéticas intercambiables, con un comportamiento definido. Más que simples fragmentos de ADN, los biocomponentes son unidades funcionales. Las herramientas de análisis incluidas en los registros permiten la comparación entre una secuencia dada y todos los componentes presentes en el registro, así como el análisis simultáneo de secuencias múltiples. Existen registros locales distribuidos por todo el mundo. Las bases de datos genéticas contienen las secuencias, los marcos de lectura abierta y las anotaciones genómicas correspondientes; aportan también mapas genéticos y físicos de los genomas. Esas bases de datos suelen tener herramientas de software integrados. La institución de referencia en el archivo de biocomponentes es el Registry of Standard Biological Parts del MIT. Emplea el formato BioBrick™.

Biobricks Foundation es una organización sin ánimo de lucro creada por ingenieros y científicos del Instituto de Tecnología de Massachusetts (MIT), Harvard y la Universidad de California en San Francisco. Otra organización de interés apareció en Inglaterra, en 2006, la Institution of Engineering and Technology (IET), tras la fusión de la Institution of Electrical Engineers (IEE) y la Institution of Incorporated Engineers (IIE). Publica IET Synthetic Biology<sup>56</sup>. Tom Knight, del MIT, se percató de que los genes podían esculpirse en bloques modulares. Los BioBricks son eso, componentes genéticos modulares desarrollados para proyectar, modelizar y estandarizar partes operativas, a la manera de una cadena de montaje. Se contaba ya con módulos creados en el curso de la evolución y con la capacidad de domeñar la evolución a escala de laboratorio<sup>57</sup>. El BioBrick es la unidad modular básica de ADN que realiza una función simple. Puede enlazarse con otro BioBrick y generar un módulo complejo. Cada BioBrick cifra un elemento funcional: un promotor, por ejemplo, que inicie el proceso de transcripción, un ARN antisentido que bloquee la expresión génica, lugares de unión al ribosoma que estimulen a las células a traducir el ARNm en proteínas, etcétera. Con Biobricks las secuencias de ADN se organizan en partes (biocomponentes). Una parte podría especificar la función “actívese en presencia de glucosa”; otra parte, codificar “si se halla activo, sintéticese la proteína verde fluorescente (GFP). Las partes se ensamblan y construyen mecanismos, el nivel superior en la jerarquía de abstracción. Las partes podrían combinarse y crear un biosensor glucídico, que podría producir una señal de GFP en presencia de glucosa. De los mecanismos avanzamos a los sistemas.

<sup>56</sup> R. I., KITNEY, P. S. FREEMONT & V. ROULLY, “Synthetic Biology”, en *IET* 1 (2007) 68-70

<sup>57</sup> H. H. WANG et al., “Programming cells by multiplex genome engineering and accelerated evolution”, en *Nature* 460 (2009) 894-898; C. N. SANTOS & G. STEPHANOPOULOS, “Combinatorial engineering of microbes for optimising cellular phenotype”, en *Curr. Opin. Chem. Biol.* 12 (2008) 168-176.

## INFORMACIÓN Y BIOLOGÍA SINTÉTICA

La biología sintética, constructora de circuitos, remeda muchos aspectos de la microelectrónica. Los circuitos electrónicos se tienden sobre una oblea con resistores, transistores y condensadores; en un sistema biológico, la célula dotada de un genoma mínimo cumple la misión de una oblea de circuito impreso, con la particularidad de que los componentes electrónicos se sustituyen por secuencias de ADN. La secuencia del genoma de un organismo recuerda de cerca el sistema operativo de un computador, salvo en el formato. En vez de ceros y unos electrónicos, el ADN está escrito en bases nucleotídicas. El código genético es un lenguaje que emplea cuatro letras (bases) que se traducen en 20 palabras (aminoácidos). Con ese bagaje léxico podemos construir frases y párrafos muy dispares. Formato del sistema operativo y formato del genoma son digitales, con las técnicas de secuenciación y síntesis intercambiables.

Cuando secuenciamos un microorganismo, pasamos del material genético como entidad física a un objeto portador de información, que puede almacenarse en una base de datos y una red de computadores, para modificarlo y editarlo a voluntad. Por su parte, la técnica de síntesis de ADN nos faculta para volver a compilar el material genético. Material e información se interconvierten. (Si para limitar el acceso a un gen codificador de una toxina encerramos a los expertos que trabajan con ella, vano sería nuestro esfuerzo; olvidamos que la secuencia puede colgarse en Internet, de donde cualquiera podría imprimir el gen o el patógeno.). La secuenciación del ADN de virus, bacterias, plantas, animales y humanos arroja unas cantidades ingentes de datos. Aunque no bastan. Necesitamos desarrollar lenguajes cuyas gramáticas nos permitan escribir programas de ADN. La tecnología de la información constituye una poderosa herramienta de lectura e interpretación del código genético. Los investigadores se sirven de computadores cada vez más potentes y de software especializado para simular, diseñar y comprobar sistemas biológicos.

La compartimentación celular constituye una vía eficaz de creación de circuitos de genes aptos para emprender operaciones lógicas complejas, en las que las entradas binarias (*inputs*) se conviertan en salidas binarias (*outputs*) de acuerdo con reglas definidas. Los circuitos electrónicos operan sobre circuitos digitales ensamblados a partir de puertas lógicas. Todas las puertas lógicas emplean una regla unívoca para convertir entradas 0 o 1 en salidas 0 o 1. En razón de su operación básica, las puertas reciben los nombres de AND, OR y NOR. La computación resulta también fundamental para numerosas funciones biológicas, desde el procesamiento de la información por redes nerviosas hasta la percepción de nutrientes por los microorganismos. En los sistemas biológicos, las redes celulares se las supone tendidas por puertas lógicas que subyacen a la computación. Para acometer operaciones lógicas en tales sistemas, han de crearse circuitos sintéticos donde los sustratos biológicos (ADN, ARN o proteínas) sirven de inputs, outputs o hardware.

Más allá de los circuitos génicos intracelulares, se ha dado un paso importante con la creación de un sistema celular vivo con capacidad de computación. Mediante combinaciones múltiples de células de levadura genéticamente modificadas, se obtienen sistemas biológicos que responden a determinados estímulos del medio. Las células desempeñan aquí la función de unidades básicas a modo de unidades básicas y, en cuanto unidades, pueden volver a utilizarse en otros circuitos. Se requieren muy pocas conexiones. Cada constructo define una función lógica. Una vez establecido el circuito, puede programarse añadiendo un nutriente en el medio. De lo que se deduce, infieren los investigadores, que podemos construir un sistema biológico de gran capacidad de computación mediante organismos vivos<sup>58</sup>.

### COMPLEJIDAD CELULAR

¿Cómo incorporar en las células el ADN modificado para producir el mecanismo o sistema de interés? ¿Cómo desenvolverse con la complejidad de la célula natural? Importa que el mecanismo o sistema esté desacoplado de los procesos metabólicos inherentes a la viabilidad de la célula o que no repercuta negativamente sobre esos procesos. Para lograrlo, se simplifica el chasis mediante reducción del genoma. Se trata de un método inspirado en el “refactoring”, un proceso utilizado en el software de los ordenadores que no afecta a su funcionalidad. Pioneros en el mismo fueron Drew Endy y su grupo, de la Universidad de Stanford, sobre el bacteriófago T7. El ADN sintético es optimizado para que funcione en el interior de un chasis. Con mucho, el chasis más empleado hoy es *E. coli*. En biología sintética, por chasis suelen emplearse bacterias (*E. coli*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas putida* y, raramente, *M. genitalium*) y levaduras (*S. cerevisiae*). Un chasis bacteriano aporta un hardware capaz de reaccionar y prestar soporte a los procesos definidos por el ADN sintético; asegura, además, una fuente natural de energía. Otros prefieren al chasis la creación de células mínimas, dotadas de los componentes imprescindibles por la síntesis biológica<sup>59</sup>. Quienes optan por un método libre de células, se aseguran también un control mejor de los mecanismos, al haberse eliminado los efectos que acarrea la presencia del sistema vivo. Además, la creación de polimerasas modificadas, que insieren pares de bases no naturales en ARNm, y la síntesis de aminoacil ARNt sintetasa, que reconoce codones no naturales, o un nuevo código genético definido por secuencias de cuatro pares de bases, no de tres<sup>60</sup>,

---

<sup>58</sup> S. REGOT, J. MACIA, N. CONDE, K. FURUKAWA, J. KJELL, T. PEETERS, S. HOHMANN, E. DE NAVIDAD, F. POSAS & R. SOLÉ, “Distributed Biological Computation with Multicellular Engineered Networks”, en *Nature* 469 (2010) 207-211.

<sup>59</sup> A. C. FORSTER, G. M. CHURCH, “Towards synthesis of a minimal cell”, en *Molecular Systems Biology* 2 (2006) 1-10; P. L. LUISI, F. FERRI & P. STANO, “Approaches to semi-synthetic minimal cells: a review”, en *Naturwissenschaften* 93 (2006) 1-13.

<sup>60</sup> J. C. ANDERSON, N. WU, S.W. SANTORO, V. LAKSHMAN, D. S. KING, P.G. SCHULTZ, “An expanded code with a functional quadruplet codon”, en *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101 (2004) 7566-7571.

nos llevan al diseño de circuitos ortogonales, independientes y distintos de los circuitos naturales.

Los sistemas vivos presentan múltiples propiedades distintivas: autonomía de acción, sensibilidad al entorno, solidez ante los cambios del medio, adaptación y creatividad. No será fácil para la biología sintética dar el salto de bacterias a las células eucariotas, dotadas de núcleo diferenciado. Las eucariotas surgieron de las células procariotas hace unos 4000 millones de años. Los procariotas no muestran tendencia a adquirir mayor complejidad en el curso de la evolución. ¿Por qué? El genoma de los procariotas viene condicionado por su bioenergética. Las endosimbiosis que dieron origen a las mitocondrias reestructuraron la distribución de ADN en relación con las membranas bioenergéticas, permitiendo una notable expansión de hasta 200.000 veces el número de genes expresados. Ese inmenso salto en la capacidad genómica dependió del poder de las mitocondrias; fue, además, un prerrequisito para la complejidad eucariota: la innovación clave en el camino hacia la vida multicelular. Pese a su ingenio bioquímico ilimitado, los procariotas no han desarrollado la complejidad morfológica más allá del nivel rudimentario observado en cianobacterias o planctomicetes en los 4000 millones de años de evolución. En cambio, los organismos multicelulares han evolucionado de forma independiente por lo menos en seis grupos eucariotas principales. Las células eucariotas son, en general, mayores que las procariotas; también se hallan mejor estructuradas, con genomas y proteomas mayores. Pero la diferencia clave que permite la complejidad permanecía hasta ahora desconocida. Casi todos los rasgos eucariotas se encuentran en los procariotas. Las bacterias iniciaron todas las vías de la complejidad eucariota, pero no fueron más allá.

Los eucariotas comparten un antepasado común, que surgió de los procariotas hace unos 4000 millones de años. El quimerismo genómico nos revela un origen de los eucariotas enraizado en una endosimbiosis entre procariotas. Todos los eucariotas poseen mitocondrias o, con el tiempo, las poseyeron y perdieron. ¿Fue la adquisición de las mitocondrias la etapa crítica que desembocaría en la complejidad del genoma eucariota? Si así sucedió, ¿qué ventaja particular aportaron? No fue lo que a primera vista se diría: la respiración aeróbica. Muchas bacterias son anaeróbicas y muchas bacterias de vida libre, aeróbicas. La respuesta reside, en última instancia, en los genes mitocondriales. Al permitir la fosforilación oxidativa, los genes mitocondriales posibilitaron que el tamaño del genoma creciera unas 200.000 veces en comparación con el genoma bacteriano. Mientras que el coste energético de poseer genes es irrelevante, el coste por gen expresado en forma de proteína no lo es y consume la mayor parte de la inversión energética de la célula. Las mitocondrias incrementaron, en cuatro o seis órdenes de magnitud, el número de proteínas que una célula podía desarrollar, heredar y expresar. El antepasado común de los eucariotas incrementó su repertorio genético en unas 3000 familias de genes. La invención de nuevos plegamientos proteínicos en los eucariotas constituyó la fase más intensa de invención génica desde

el origen de la vida. La propia complejidad eucariota estriba en su repertorio de pliegues proteínicos novedosos, interacciones entre proteínas y cascadas reguladoras.

#### APLICACIONES DE LA BIOLOGÍA SINTÉTICA

El potencial económico e industrial de la biología sintética es enorme. Si la segunda mitad del siglo XIX y los primeros años del siglo XX asistieron al desarrollo de la técnica que impulsaría la petroquímica, automoción, aeronáutica y electrónica, la segunda mitad del siglo XX inauguró la era de la información y de las telecomunicaciones. Esos adelantos modelaron el mundo moderno. Nos hallamos ahora en el umbral de una industria fundada en la biología sintética. Combustibles limpios y fármacos antimalaria<sup>61</sup> y de otro tipo, más baratos, constituyen algunos de los objetivos. Por lo que respecta a la energía, en particular, está extendida la producción de etanol procedente de azúcares, así como la de biodiesel procedente de aceites vegetales. Se trata, no obstante, de procesos ineficientes, que malgastan mucha materia orgánica o biomasa. Para resolver el inconveniente se ha pensado en la ingeniería metabólica y en la manipulación genética. La extracción de etanol a partir de azúcar se desarrollaría en especies no limitadas a un ciclo anual de cosecha, sino en otras de renovación constante. Los piensos obtenidos de gramíneas, miscanto, sorgo y caña de azúcar, manipuladas genéticamente, mejorará los rendimientos en azúcar y permitirá la digestión de la fibra de celulosa. Para mejorar el entorno se han desarrollado biosensores para detectar arsénico en el agua potable, un problema que castiga a muchas regiones. Los biosensores pueden ordenarse también a la localización de dinamitas o sustancias peligrosas. En medicina podemos, por ejemplo, aplicar la transferencia de información extraída de una bacteria para remediar un fallo genético en patologías humanas del ojo o del intestino. A ese tipo de transferencia se le denomina genómica prostética sintética.

Un terreno novedoso entre las aplicaciones de la biología sintética, más allá de la medicina, reparación del medio y la energía, nos lo ofrece la arquitectura. Esta es responsable del 40 por ciento de la aportación de carbono, emitido por la combustión de combustibles fósiles durante los diversos estadios de fabricación de los materiales y la construcción de los edificios. Conforme aumenta la población –se aproximará a los 9000 millones de personas en 2050, el 70% de las cuales vivirá en las ciudades–, las emisiones de carbono crecerán si seguimos edificando con acero y cemento. Con la biología sinté-

---

<sup>61</sup> D. K. RO, E. M. PARADISE, M. OUELLET, K. J. FISHER, K. L. NEWMAN, J. M. NDUNGU, K. A. HO, R. A. EACHUS, T. S. HAM, J. KIRBY, M. C. Y. CHANG, S. T. WITHERS, Y. SHIBA, R. SARPONG & J. D. KEASLING, "Production of the antimalarial drug precursor artemisinic acid in engineered yeast", en *Nature* 440 (2006) 940-943.

tica se buscan formas de atrapar dióxido de carbono y producir materiales que muestren eficiencia energética. Las bacterias comunes en el medio –especies de *Micrococcus*, *Staphylococcus*, *Bacillus* y *Pseudomonas*– pueden adaptarse para emplearlas como biosensores. Otra bacteria, *Brevundimonas*, podrían utilizarse como indicadora de contaminación.

#### REGULACIÓN LEGAL DE LA BIOLOGÍA SINTÉTICA

Por su incidencia en la sociedad, las aplicaciones de la biología sintética son objeto de regulación. En el Second International Meeting on Synthetic Biology (SB2.0) en Berkeley, los participantes emitieron una declaración centrada sobre bioseguridad y en la autorregulación. Ese mismo año de 2006, el Instituto Rathenau publicaba *Constructing Life*, el primer estudio sobre la repercusión social de la nueva disciplina. En general, las leyes y normas dictadas sobre biotecnología podrían también aplicarse a la biología sintética, aunque implantar genomas prostéticos en bacterias plantea cuestiones importantes para la comunidad que trascienden las presentadas por la biotecnología en general y la ingeniería genética en particular. Los primeros productos en masa de la biología sintética serán, sin embargo, muy elementales y parecidos a los organismos genéticamente modificados, por lo que no requerirán todavía nuevas valoraciones de riesgos ni nuevas medidas sobre gestión de los peligros. Mas, a medida que la técnica se depure y los organismos sintéticos adquieran mayor complejidad y artificialidad, resultará más difícil ponderar los riesgos. Cabrá esperar lo inesperado y lo no buscado. Una preocupación que se puso de manifiesto ya a raíz de la síntesis del virus de la gripe de 1918, un poliovirus infeccioso que fue sintetizado con la información pública de la secuencia de ADN y materia prima enviada por correo. ¿Por qué no salir al paso de biopiratas que recreen patógenos y aumenten su virulencia?

A diferencia de la tecnología del ADN recombinante, la biología sintética no está condicionada por la exigencia de un material genético preexistente. Su carácter novedoso, sumado al rápido progreso de las técnicas de síntesis del ADN, y la disponibilidad abierta de datos sobre la secuencia del genoma de un patógeno, han despertado la preocupación de la comunidad científica, la industria de la síntesis del ADN de doble hebra (dsDNA, de “double-strand DNA”) y los gobiernos ante la posibilidad de que tal información pase a manos inicuas. Cualquiera puede comprar nucleótidos y un sintetizador de genes, con una información que le suministra internet. La síntesis dirigida de polinucleótidos podría facultar a cualquier individuo para obtener “select agents” a través de transacciones con suministradores de dsDNA sintético. Se impone, pues, delimitar la gravedad del riesgo, determinar su probabilidad y acotar la forma de gestionarlo.

Nos hallamos ante un caso claro de uso dual: para un fin bueno o para un fin perverso. Pueden hacer un uso perverso de la biología sintética los indivi-

duos y los países terroristas. También, los gobiernos honrados podrían sentir la tentación de orientar los programas de antiterrorismo y armas biológicas defensivas hacia fines ofensivos, sin olvidar el riesgo permanente de una carrera de armas biológicas. ¿Quién puede asegurar que los pasos que se den en biología sintética quedarán bajo control? Conocemos qué podemos esperar de la mejora genética, animal y vegetal, pero carecemos de experiencia histórica sobre nuevas formas de vida. La ecología nos enseña qué sucede con especies pioneras y con especies invasivas. Las migraciones han ido introduciendo especies que, en ocasiones, han dañado los ecosistemas invadidos (conejos, ratas, abejas asesinas, moscas, mejillones cebra, caracoles, algas, plantas, etc.), al perder el control de su dispersión. A mayores riesgos nos exponemos con la biología sintética y su creación de organismos novedosos. Por esa misma novedad podríamos hallarnos indefensos en el caso de infecciones. Además, ha habido agentes biológicos peligrosos: patógenos como el ántrax (*Bacillus anthracis*, agente del carbunco), que coevolucionaron con su presa. Lo crucial es prevenir el riesgo. Introducir cautelas y salvaguardas en el propio producto durante el proceso de fabricación. Los organismos sintéticos deberían portar una contraseña para su inmediata distinción de las formas de vida naturales (“sellos de agua” u otros) y un mecanismo propio de autodestrucción.

No existen normativas para reducir al mínimo los riesgos potenciales que, por accidente o negligencia, se produzcan con la biología sintética<sup>62</sup>. Cuando se inventó la bomba atómica, Estados Unidos y otras naciones se empeñaron en mantener secreta la técnica de fabricación de armas nucleares. Ante la intensificación del peligro, se firmaron tratados sobre limitación de los arsenales. Nada de eso se ha realizado con la biología sintética, pese al peligro planteado por la creación de microorganismos, gérmenes y virus que podrían arrasar las cosechas, envenenar las aguas o provocar pandemias. En Estados Unidos los microorganismos y las toxinas que encierran potencial para constituir una grave amenaza contra la salud y seguridad públicas, sanidad animal o vegetal, productos animales o vegetales, se hallan sujetos a las Select Agent Regulations (SAR), administrada por el Department of Health and Human Services/Centers for Disease Control and Prevention (HHS/CDC) y el Department of Agriculture/Animal and Plant Health Inspection Service (USDA/APHIS). La SAR establece las condiciones sobre posesión, uso y transferencia de los agentes enumerados. La EAR, por su parte, identifica los

---

<sup>62</sup> El US National Science Advisory Board for Biosecurity (NSABB) propuso en 2008 una definición clara del uso dual y un marco de supervisión (Strategic Plan for Outreach and Education on Dual Use Research Issues, NIH, Bethesda 2008). El criterio de la NSABB, muy general, define la investigación de uso dual delicada como “research that, based on current understanding, can be reasonably anticipated to provide knowledge, products, or technologies that could directly misapplied by others to pose a threat to public health, agriculture, plants, animals, the environment, or materiel”(page 1, footnote 1). Además, la NSABB y otras organizaciones han aportado recomendaciones para la gestión de determinados riesgos asociados con la genómica sintética.

agentes y las secuencias genómicas que requieren licencia de exportación. Suele ser el espejo donde se miran otras legislaciones.

Diversas compañías de biología sintética se hallan integradas en el International Gene Synthesis Consortium (IGSC), que tiene por finalidad desarrollar las mejores prácticas para mantener las técnicas de síntesis a resguardo de fines espurios. La entidad ha creado cinco prácticas básicas que han de ser adoptadas por todas las compañías para promocionar la seguridad de los laborantes y de los destinatarios. De hecho, los Estados Unidos han perfeccionado una Guidance que aporta un marco para el rastreo del ADN sintético de doble hebra. Esa Guidance establece las líneas básicas recomendadas para la industria de la síntesis del genoma y de genes, así como para los suministradores de productos de dsDNA sintéticos. Por “suministrador” o “proveedor” se entiende la entidad que sintetiza y distribuye dsDNA. “Cliente” es el individuo o la organización que solicita el pedido de dsDNA al “proveedor”. Se contempla el seguimiento de órdenes o pedidos. En resumen, tras recibir un pedido de dsDNA, el gobierno estadounidense recomienda que el suministrador se entere de quién es el cliente y domine la secuencia de pasos que se den. Los suministradores deben establecer un marco comprensivo e integrado de rastreo que comprenda la identificación del cliente y la sucesión de pasos, sobre todo si se plantean dudas sobre sus intenciones. Hay quien aboga por extender la normativa a los fragmentos de una sola hebra. Aunque las técnicas para engarzar fragmentos de doble hebra se hallan muy bien establecidas, el grupo de George Church publicó recientemente un método para reconfigurar (ree-engineering) genomas bacterianos mediante fragmentos de ADN de una sola hebra y no más de 90 bases de longitud<sup>63</sup>.

Con la regulación de la biología sintética guarda relación directa el tema de la propiedad intelectual y de las patentes. Parece incontrovertible que la vida existente, en todo o en parte, no puede ser objeto ni de propiedad intelectual. Nadie la ha ideado. Pero la cuestión se debate allí donde entra el ingenio humano: combinación de partes ordenadas a determinado fin del que resulta un lucro, métodos, protocolos, etcétera. De hecho existen ya patentes sobre métodos de producir ADN sintético, sobre las funciones biológicas codificadas por biocomponentes, sobre programas y sobre simulaciones de ordenador. Quizá la solicitud de patente más famosa sea la urgida en mayo de 2007 para su genoma de *Micoplasma laboratorium*, el genoma más pequeño que se necesita para un organismo vivo. La compañía Scarab Genomics tiene una patente sobre un genoma de *E. coli* reducido al mínimo. No obstante, la existencia de patentes o concesiones de propiedad intelectual no justifica que se expidan. Ante la reclamación de las empresas de recuperar el dinero invertido en la investigación a través de esos derechos, debe acotarse muy bien dónde se halla la innovación y en qué medida es creada. Sobre

<sup>63</sup> H. H. WANG et al., “Programming cells by multiplex genome engineering and accelerated evolution”, en *Nature* 460 (2009) 894-898.

todo, si consideramos hasta qué punto unas ideas dependen de otras anteriores, como hemos visto en la historia de la biología sintética.

#### ÉTICA DE LA BIOLOGÍA SINTÉTICA

La ética de la biología sintética, en cuanto bioética, ha de satisfacer los principios de beneficencia, justicia y autonomía. Algunos distinguen entre las cuestiones relacionadas con el método, con la aplicación y con la distribución<sup>64</sup>. La primera categoría se ocuparía de los procedimientos y fines de la biología sintética; la segunda, de las repercusiones sociales o aplicaciones de la materia, y la tercera de la distribución y acceso de los productos de esa tecnociencia. Desde 1999 viene interesando la moral relacionada con la creación de genomas sintéticos y, más radicalmente, con la vida sintética<sup>65</sup>. Aunque tampoco escasean quienes se inclinan a pensar que ni la genómica ni la biología sintéticas plantean objeciones morales de calado<sup>66</sup>.

Puesto que la biología sintética tiene mucho de técnica, cabe preguntarse si todo lo técnicamente posible es también éticamente realizable. Sólo la persona es sujeto de moral. Por consiguiente, la ética de la biología sintética concierne de manera preeminente a su repercusión en el hombre, ya como agente, ya como paciente. ¿Cuáles son los aspectos positivos y cuáles los negativos para la persona? ¿Cuáles prevalecen? Puesto que se trata de creación artificial de vida, ¿no viola el hombre el orden natural? Es decir, ¿nos hallamos ante una investigación transgresora? ¿Plantea problemas éticos el diseño de máquinas vivas, que son en parte máquinas y parte seres vivos?

Hemos querido exponer con cierto detenimiento la naturaleza y el estado de la biología sintética para evitar de entrada falsas concepciones más o menos ligadas con miedos ancestrales o con fantasías científicas. Hoy por hoy no podemos crear vida, aunque sí modificar ciertas funciones de los organismos, hombre incluido. El mundo vivo, por otra parte, no es ajeno al hombre. El hombre es él y su ecosistema. Uno y otro merecen respeto. Reconocido el del hombre, y protegido con el reconocimiento de sus derechos fundamentales, importa conceder al ecosistema su valor. Los organismos merecen respeto en su sentido pleno: sus comunidades, su entorno del que extraen nutrientes y energía. Se trata, a la postre, de aplicar el principio de beneficencia y de su complementario, el de no dañar.

---

<sup>64</sup> A. DESPLAZES, A. GANGULI-MITRA & N. BILLER-ADORNO, "The Ethics of Synthetic Biology: Outlining the Agenda", en Markus SCHMIDT et al. (eds.), *Synthetic Biology. The technoscience and its societal consequences*, Heidelberg, Springer, 2009, pp. 65-79.

<sup>65</sup> M. K. CHO, A. L. CAPLAN, D. MCGENE, "Ethical Considerations in Synthesizing a Minimal Genome", en *Science* 286 (1999) 2087-2090.

<sup>66</sup> A. BALMER & P. MARTIN, *Synthetic Biology: Social and Ethical Challenges*, Nottingham, University of Nottingham Institute for Science and Society, 2008.

No toda intervención es lesiva. Ni siquiera el diseño de entidades vivas. Crear un microorganismo que rebaje el colesterol de nuestras arterias resulta en sí mismo una acción indiferente desde una óptica ética, como lo es la fabricación de cualquier fármaco. Nunca plantearon dilemas éticos la mejora vegetal y animal. Sí otras manipulaciones eugenésicas, como las esterilizaciones racistas de ciertos grupos. La controvertida introducción de ciertas plantas transgénicas contrasta con los beneficios de otras modificaciones genéticas, como la producción bacteriana de insulina. El problema se presenta cuando no podemos controlar todos los procesos. Sobre todo si hablamos de la creación *ex novo* de un organismo. Pensemos en el arquetipo, las protocélulas. Puesto que se autorreplican, cualquier peligro que encierren se multiplicará a una escala enorme, a medida que se vayan propagando y difundiendo por el medio. Puesto que evolucionan, sus propiedades podrían cambiar de forma imprevista; tal vez, compitiendo con formas de vida existentes en la naturaleza.

El moralista sabe que todas las técnicas entrañan riesgos. Y que, en su mayoría, no son ni buenas ni malas. Dependen del fin. Más arriba hemos aludido a posibles formas de conjurar ese riesgo: impedir que salgan al exterior (virus de Ébola y otros patógenos naturales), introducir una suerte de autocontrol que incluya su autodestrucción pasado determinado tiempo, obligarles a depender para su subsistencia de una materia prima o energía cuya supresión podamos controlar, bloquear su capacidad de evolución, encriptar el genoma artificial o colocar en el interior del genoma un código de barras que nos lleve hasta la persona o grupo responsable. Muchas de esas medidas corresponden al legislador. La moral cubre un espacio más amplio que la mera regulación jurídica.

Muchas de las cuestiones morales reavivan las ya planteadas, en los años setenta, a raíz de la introducción de las técnicas de transformación del ADN recombinante, objeto de reflexión de la conferencia de Asilomar en 1975. Cuando apareció la técnica del ADN recombinante se desconocían los riesgos de la ingeniería genética. Se expandió un miedo difuso ante la posibilidad de que las técnicas produjeran daños incontrolables contra los investigadores y contra el entorno. Algunas voces pidieron una moratoria cautelar en la experimentación genética hasta que se disiparan los temores<sup>67</sup>. A raíz de la conferencia se crearon protocolos de actuación que siguen vigentes<sup>68</sup>. A los treinta años de Asilomar, algunos siguen pensando que el debate social y moral frena el desarrollo de la técnica al generar un movimiento de opinión contrario a la biología sintética. Barak Obama, al poco de tomar posesión, creó The

<sup>67</sup> P. BERG, D. BALTIMORE, H. W. BOYER, S. N. COHEN, R. W. DAVIS, D. S. HOGNESS et al., "Potential biohazards of recombinant DNA molecules", en *Science* 188 (1974) 303.

<sup>68</sup> P. BERG, D. BALTIMORE, S. BRENNER, R. ROBLIN & M. SINGER, "Summary statement of the Asilomar conference on recombinant DNA molecules", en *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 72 (1975) 1981-1984. M. SINGER & P. BERG, "Recombinant DNA: NIH guidelines", en *Science* 193 (1976) 186-188.

Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues<sup>69</sup>, para promover políticas y prácticas que aseguren que la investigación científica, la aplicación a la sanidad y la innovación técnica se desarrollen de una manera éticamente responsable. (En su corta existencia se ha implicado ya en varios simposios sobre ética de la biología sintética, como el celebrado durante los días 13 y 14 de septiembre de 2010 en Filadelfia y el del Emory, los días 16 y 17 de noviembre de 2010). Se quiere también, en cierto modo, salir al paso de cierto ethos vinculado a la arrogancia humana (*hybris*)<sup>70</sup>.

Un ejemplo de repercusión ética en razón del método utilizado en biología sintética lo encontramos en la potenciación, que comprende el conjunto de procesos que buscan mejorar las formas o funciones más allá de lo que se requiere para restablecer un buen estado de salud; trasciende los límites de la terapia y del bienestar corporal. A veces se confunde con el dopaje (rendimiento deportivo). O con la eugenesia, al manipular los procesos de la fecundación y de maduración embrionaria. Pero su dominio se extiende desde el ámbito militar hasta el de la estética. En la mayoría de los casos, les aúna sin embargo un mismo común denominador: la eliminación de la barrera entre el hombre y la máquina (química o electrónica). Hasta hace poco exclusiva de la ciencia ficción, la implantación cerebral de chips para mejorar determinadas funciones ha perdido su carácter de insólito. Ciertas funciones sensoriales se ven reforzadas por esos mecanismos. No plantean ningún problema moral cuando se trata de reparar una deficiencia visual, auditiva, etcétera; se asimilan, y en cierto modo lo son, a los fármacos, como pudieran ser los nanorrobots que transportaran agentes quimioterapéuticos a células tumorales de una manera selectiva. Pero más allá, podrían constituir una amenaza contra la dignidad humana. Un chip implantado e integrado en el sistema nervioso para mejorar la memoria o la inteligencia queda fuera de nuestro control, en manos del experto. Se pierde la autonomía, uno de los principios que debe respetar cualquier acción sobre el hombre. No se trata de ningún acto médico.

Paradójicamente, en el principio de autonomía se escudan quienes defiende la libertad para optar por una potenciación que nos haga más fuertes o más inteligentes. Pero esos medios no estarían al alcance de todos por igual, con lo que se actuaría en contra de la justicia distributiva. Los costes serían altísimos y muchos quedarían excluidos. Quienes no pudieran disfrutar de mentes o cuerpos potenciados estarían condenados a una vida de posibilidades limitadas o a la sumisión a la voluntad de los potenciados. Píldoras inteligentes, mejoramiento de la memoria y posibilidad de descargar el contenido de nuestro cerebro en un ordenador (el potenciamiento primario) no es lo mismo que usar gafas, implantes protésicos de cadera o insulina. Cuestiones de este tipo han generado una rama de la bioética, la neuroética, que se

---

<sup>69</sup> J. KAISER, "Oversight But Not Strict Rules for Synthetic Biology", en *Science* 330 (2010) 1166.

<sup>70</sup> P. DABROCK, "Playing God: Synthetic Biology as a Theological and Ethical Challenge", en *Systems and Synthetic Biology* 3 (47) (2009) 47-54.

ocupa de los problemas planteados por la manipulación cibernética, electromagnética y farmacológica del cerebro humano. Las cuestiones éticas de la potenciación farmacológica del cerebro humano adquieren un significado moral especial en razón de la estrecha asociación de las funciones cerebrales con el pensamiento, la personalidad, el libre albedrío y el comportamiento.

En la naturaleza todo interacciona. La consideración moral de un proceso es inseparable de la consideración moral de su interacción, de la repercusión en el medio. De sus consecuencias. Dentro de la ética de biología sintética, el capítulo de las consecuencias se configura bajo un epígrafe con carácter propio, el principio de precaución.

#### EL PRINCIPIO DE PRECAUCIÓN

No es lo mismo atender a las consecuencias morales de un acto que defender el consecuencialismo moral. Por influencia de la filosofía utilitarista se tiende hoy a primar el enfoque consecuencialista, que no admite la existencia de una normativa moral universal, válida para cualquier circunstancia. Robar, engañar, matar, injuriar y otros no serían actos objetivamente malos, y sus contrarios buenos, sino que la calificación moral del acto dependería de las consecuencias. Llevado al extremo, un acto sería bueno si y sólo si produjera las mejores consecuencias para el agente. El consecuencialismo declara que la valoración moral de una acción depende, pues, de la valoración moral de las consecuencias. Se opone a la moral objetiva, según la cual la valoración moral de una acción depende de la naturaleza de la acción en cuestión (justa, equilibrada, templada, etc.). El consecuencialismo necesita identificar tipos de consecuencias cuyo valor moral resida en estados de placer o felicidad, considerados como fines hacia los cuales se ordenan las acciones. Descartada la bondad o maldad propias de un proceso u operación, el consecuencialismo compara las consecuencias que se derivan de procedimientos o actuaciones alternativas. En general, los consecuencialistas consideran que una acción es moralmente buena si y sólo si maximiza el bien, es decir, si y sólo la cantidad total de bien menos la cantidad total de mal para todos es mayor que esa cantidad neta para cualquier otra acción incompatible y a disposición del agente. El hedonismo declara que sólo el placer es el único bien intrínseco y que el dolor es el único mal intrínseco. Unidos ambos enunciados, una acción será moralmente buena si y sólo si la misma produce la mayor felicidad a un número más elevado de personas. Se considera precursor del consecuencialismo –término introducido en 1958 por Elizabeth Anscombe<sup>71</sup>–, el utilitarismo de Jeremy Bentham (1748-1832), John Stuart Mill (1806-1873) y Henry Sidgwick (1838-1900). Para Bentham, que abrió el surco, toda obligación moral deriva en última instancia del principio de utilidad.

<sup>71</sup> E. ANSCOMBE, "Modern Moral Philosophy", en *Philosophy* 33 (1958) 1-19.

La eticidad del principio de precaución se centra en el análisis del riesgo, en las consecuencias potenciales. Establece que, si una acción entraña un peligro para la sociedad o para el entorno, en ausencia de un acuerdo científico sobre la cuestión, la carga de la prueba de su inocuidad descansa en los que toman la acción. Si para sus defensores constituye la norma de acción que guía ante la incertidumbre y anima la adopción de medidas que limitan los peligros contra la salud, la seguridad y el medio, sus detractores rechazan la misma noción de precaución por imprecisa y vaga. Contrarios al principio se han manifestado Wildavsky<sup>72</sup>, Soren Holm y John Harris<sup>73</sup>, Morris<sup>74</sup> y Starr<sup>75</sup>, entre otros. Por su vaguedad excesiva no puede ser guía real de la toma de decisiones<sup>76</sup>. Adolece de incoherencia intrínseca y produce resultados contrarios a lo que propone<sup>77</sup>. Y, por supuesto, a modo de cantinela habitual en estos temas bioéticos, amenaza el progreso científico y técnico.

Desde hace más de treinta años se han venido fraguando las ideas que terminaron por configurar el principio, en particular a raíz de la crisis ecológica mundial a partir de los años sesenta. El principio de precaución recibió una formulación primera en la Conferencia de las Naciones Unidas sobre el Medio Humano celebrada en Estocolmo en 1972. Muy pronto se incorporó en la legislación ambiental de la República Federal Alemana. Se recogió en la Primera Conferencia Internacional sobre la Protección del Mar del Norte en 1984 y en la Convención de Viena sobre la protección de la capa de ozono en 1985, recibiendo un impulso particular en la Convención sobre Diversidad Biológica de Río de Janeiro, de 1992, donde se propuso que, ante la amenazante reducción de la diversidad de las especies, no podíamos dejar de adoptar medidas concernientes a la minimización del riesgo escudándonos en la falta de pruebas científicas incontrovertibles. Una formulación canónica, introducida en una conferencia organizada por Science and Environment Health Network (SEHN) en 1998 y del máximo interés para las normativas reguladoras, establece que, cuando una actividad plantea daños potenciales

<sup>72</sup> A. WILDAVSKY, *But it is true? A citizen's guide to environmental health and safety issues*, Cambridge, Harvard University Press, 1996.

<sup>73</sup> S. HOLM & J. HARRIS, "Precautionary principle stifles discovery", en *Nature* 400 (1999) 398; J. HARRIS & S. HOLM, "Extending Human Lifespan and the Precautionary Paradox", en *Journal of Medicine and Philosophy* 27 (2002) 355-368.

<sup>74</sup> J. MORRIS, "Defining the precautionary principle", en J. MORRIS (ed.), *Rethinking risk and the precautionary principle*, Oxford, Butterworth-Heinemann, 2000, pp. 1-21

<sup>75</sup> C. STARR, "The precautionary principle versus risk analysis", en *Risk Analysis* 23 (2003) 1-3.

<sup>76</sup> D. TURNER, L. HARTZELL, "The lack of clarity in the precautionary principle", en *Environmental Values* 13 (2004) 449-460; A. JORDAN, T. O'RIORDAN, "The precautionary principle in contemporary environmental policy and politics", en C. RAFFENBERGER and J. TICKNER (eds.), *Protecting public health and the environment: implementing the precautionary principle*, Washington D.C., Island Press, 1999, pp. 15-35. Por su parte, Daniel Bodansky objeta que no especifica cuánta precaución debe tomarse (D. BODANSKY, "Scientific uncertainty and precautionary principle", en *Environment* 33 (1991) 4-5, 43-44).

<sup>77</sup> I. M. GOKLANY, *The precautionary principle: a critical appraisal of environment risk assessment*, Washington, DC, Cato Institute, 2001

contra el medio o la salud, deben tomarse medidas cautelares si las relaciones de causa y efecto no han recibido una aclaración científica plena. Suele invocarse en múltiples frentes: protección del mar y de las pesquerías, conservación del medio, regulación del cambio climático y calentamiento global, protección de la capa de ozono, riesgo de fuga nuclear, peligros de la nanotecnología y de la biotecnología moderna<sup>78</sup>.

El principio de precaución hunde sus raíces en la máxima del juramento hipocrático "*primum non nocere*" y en la filosofía moral de la prudencia. La historia registra varios ejemplos del principio de precaución *ante litteram*. El duque de Württemberg y Teck, en 1778, prohibió el empleo de las tuberías de plomo, 200 años antes de denunciarlo la OMS. En 1854, John Snow hizo retirar la bomba hidráulica de la londinense Broad Street para prevenir la difusión del cólera, pese a no contar con datos científicos ciertos sobre el mecanismo de transmisión. La extracción del amianto comenzó en 1879. Los primeros casos de daños contra la salud reseñados se remontan a 1898, cuando Lucy Deane, inspectora de trabajo, observó los efectos tóxicos del polvillo de amianto. Pese a eso el Reino Unido no prohibió el amianto hasta 1998 y la Comunidad Europea, hasta 1999. En *Lecciones tardías a partir de alertas tempranas: el principio de precaución 1896-2000*<sup>79</sup>, se analizan 14 estudios de casos que muestran la dejación política en la aplicación del principio de precaución: encefalopatía espongiiforme bovina (mal de las vacas locas), uso de hormonas sintéticas y agentes microbianos para fomentar el crecimiento de animales estabulados, uso de la hormona sintética y cancerígena DES para evitar abortos espontáneos en las mujeres, sobreexplotación de bancos pesqueros, uso de la radiación en medicina, amianto, los halocarburos, los bifenilos policlorados, el benceno, éter metil-ter butílico (sucedáneo del plomo en la gasolina), tributilo de estaño, contaminación química de los Grandes Lagos y contaminación atmosférica por dióxido de azufre.

Las primeras aplicaciones del principio de precaución se centraron en los organismos genéticamente modificados, en transgénicos. Mediante resolución del Consejo de Europa de diciembre de 2000 en Niza, los estados miembro de la Unión Europea precisaron el principio de precaución. Cuando una evaluación pluridisciplinaria, independiente y transparente, realizada sobre los datos disponibles, no permite pronunciarse con certeza acerca de un determinado nivel de riesgo, entonces las medidas de gestión del riesgo deberán tomarse fundados en una apreciación política que estipule el nivel de protección buscado. Dichas medidas deben, cuando es posible la elección,

<sup>78</sup> Dada la repercusión social de las medidas tomadas en razón del principio de precaución y la incidencia del mismo en la legislación, su definición ha constituido un campo feraz. En 1999, uno de sus cultivadores más tenaces, Per Sandin, presentaba 19 formulaciones diferentes (P. SANDIN, "Dimensions of the precautionary principle", en *Human and Ecological Risk Assessment*, 5 (1999) 889-907; del mismo, "The precautionary principle and the concept of precaution", en *Environmental Values*, 13 (2004) 461-475.

<sup>79</sup> Centro de Publicaciones del Ministerio de Medio Ambiente, Madrid, 2003.

representar las soluciones menos restrictivas para los intercambios comerciales, respetar el principio de proporcionalidad teniendo en cuenta riesgos a corto y largo plazo, y, por último, reexaminarse a menudo de acuerdo con la evolución de los conocimientos científicos. Para la Comisión Europea, la aplicación del principio debe basarse en una evaluación científica exhaustiva. El Tratado de Maastricht, por su parte, urgía la aplicación del principio de precaución a todas las políticas comunitarias<sup>80</sup>. El principio de precaución no se limita a prohibir o restringir. Insta a tomar decisiones protectoras del medio y de la salud. Esa visión proactiva complementa la visión reactiva que establece la obligación de remediar o compensar el daño tras su comisión. Las medidas proactivas van desde la moratoria hasta el requerimiento de nuevos tests antes de comercializar un producto.

En forma, el principio de precaución suele enunciarse de la manera siguiente: si persiste el factor desencadenante del riesgo (F) y persiste la condición de incertidumbre (C), entonces persistirá la directiva de la acción (D). Si F y C, entonces D. F designa las amenazas potenciales, C las pruebas científicas sobre el daño potencial y D, las medidas a tomar para evitar el daño. El principio de precaución no nos dota de un algoritmo para tomar decisiones, ni exige que la industria aporte una prueba absoluta de la seguridad del producto. Tal exigencia sería imposible y dejaría inerte a la técnica. El principio de precaución no trata de la certeza absoluta; se limita a poner la carga de la prueba en el creador o promotor. La exigencia estriba en demostrar más allá de toda duda razonable que lo que se propone es seguro. En analogía acertada, se le compara con la resolución judicial. En el foro, la fiscalía y la defensa no trabajan sobre iguales razones. Al defensor se le pide que demuestre la inocencia, y al juez le compete decidir sobre la culpabilidad. El ministerio fiscal debe establecer, más allá de toda duda razonable, que el acusado es culpable. La desigualdad aludida arranca de la incertidumbre que rodea a la situación y las consecuencias que se derivan de tomar una decisión equivocada. El acusado puede ser o no culpable. Si es culpable y convicto, se ha hecho justicia, lo mismo que si es inocente y así reconocido. Pero si el juez dicta una sentencia errónea, puede ocurrir que el acusado cometiera el crimen, pero no se le halló culpable, con lo que el crimen queda impune. O puede acontecer que el acusado sea erróneamente condenado de un crimen que no cometió; su vida queda arruinada por siempre. Ninguno de esos resultados es satisfactorio; sin embargo, el segundo es mucho peor que el primero, por lo que hay que poner particular empeño en evitarlo. Así lo admite la sociedad cuando acepta que es preferible que cien culpables queden libres a que un inocente sea condenado. La sociedad inclina el juicio a favor del acusado porque cree que condenar a una persona inocente es muchísimo peor que exonerar a un culpable. De igual modo, en la ponderación de riesgos y beneficios la decisión debe inclinarse a favor de la seguridad más allá

---

<sup>80</sup> Art. 130.2 del Tratado de Maastricht.

de toda duda razonable, en especial cuando el daño potencial, si se hiciera realidad, resultaría grave e irreversible. Por eso se habla de la preeminencia de la opción más pesimista. Además no debemos caer en la falacia de la interpretación estadística que dice que algo es seguro porque no ha podido demostrarse todavía que es inseguro; es la vía matemática de sostener que la ausencia de pruebas es prueba de la ausencia.

La falta de precisión es connatural con el principio de precaución. Lo mismo que la exigencia de fundamentación científica, las medidas precautorias y el daño potencial. Si hubiera certeza absoluta no sería obligado tomar medidas cautelares, sino obligadas. Es una vaguedad de la que participan todas las reglas de toma de decisiones, como ya sabían los teóricos de la virtud prudentia exigida al gobernante. Sin ese carácter borroso no hablaríamos de precaución, sino de justicia u otras virtudes. Además de vaguedad, se cuestiona una supuesta incoherencia intrínseca del principio de precaución. No podemos llamar incoherencia al fomento de los productos transgénicos en un caso y su prohibición en otro, de acuerdo con el organismo y la circunstancia de su desarrollo. Más sutil es el sofisma que se repite, como hemos dicho, en otros campos de la bioética: el freno de la ciencia y de la técnica que implica su aplicación. Para Henry I. Miller y Gregory Conco, si el principio de precaución se hubiera aplicado decenios atrás a innovaciones como la vacuna contra la polio y los antibióticos, los legisladores podrían haber evitado, en algún caso, efectos colaterales fatales, pero el retraso o la negación de la aprobación de tales productos, por mor de la precaución, hubiera acarreado la muerte de millones de vidas por enfermedades infecciosas<sup>81</sup>. En 2002 los Estados Unidos donaron miles de toneladas de maíz al gobierno de Zambia, que lo rechazó con la excusa de que pudiera haber variedades transgénicas. El principio de precaución estaba en la base de ese rechazo. Lo que no dejaba de resultar problemático, sobre todo sabiendo que, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, morirían de hambre miles de zambianos. Pero la mala aplicación del principio no anula su valor intrínseco.

El principio de precaución puede vincularse con el principio de responsabilidad. Son dos maneras de presentar hoy la virtud de la prudencia. Lo mismo que ésta, ambas necesitan el respaldo de la lógica borrosa para sus inferencias y para su formalización.

<sup>81</sup> H. I. MILLER & G. CONCO, "Genetically modified fear and the international regulation of biotechnology", en J. MORRIS (ed.), o.c., pp. 84-104.