

# A propósito de cómo aproximarnos a la biología sintética para no llevarnos desilusiones

Andrés Moya

Instituto Cavanilles de Biodiversidad y Biología Evolutiva, Universitat de València

En un trabajo reciente, el grupo de Luis Serrano en el CRG (Isalan et al, 2008) ha llevado a cabo un experimento no solo interesante sino también descorazonador para una de las dos concepciones sobre la biología sintética. Han transformado un conjunto amplio de genes de *E. coli* en una forma particular, pues si los genes naturales o canónicos se componen de una zona reguladora y una zona codificadora, lo que han llevado a cabo es la construcción de genes alterados con zonas reguladoras de unos y zonas codificadoras de otros y los han introducido en el cromosoma principal de la bacteria. El efecto que tal operación tiene es importante, por muchos motivos, algunos de los cuales deseo examinar aquí, aquellos más relacionados con la biología sintética.

Es conocida la literatura sobre las redes biológicas en la que se pone de manifiesto que las redes son de naturaleza robusta frente a la eliminación aleatoria de determinados nodos, por cuanto la red sigue funcionando como si fuera la red canónica no modificada del organismo correspondiente. La forma en cómo se demuestra tal capacidad es estimando de alguna forma si el organismo con la red alterada conserva o presenta disminuida la eficacia biológica con respecto a la del organismo salvaje. Son varias las redes biológicas donde se puede llevar a cabo este tipo de investigación. Así, por ejemplo, la red metabólica, la de las interacciones proteína-proteína, las redes de regulación o transcripción, etc. Como indico es por eliminación al azar, o específicamente dirigida, de nodos de las mismas el que podamos comprobar de forma fehaciente si las redes son robustas y, por lo tanto, la célula que las aloja. Pero esta no es la única aproximación, y añadiría que probablemente no es la mejor forma de comprobar esta importante propiedad de los organismos.

En efecto, las aproximaciones anteriores no consideran un elemento importante en la evolución biológica, cual es el hecho de que los genomas incrementan su tamaño por sucesos tales como duplicaciones de genes, de fragmentos cromosómicos, o incorporando material foráneo procedente de plásmidos, fagos o, en general, por transferencia horizontal de otros organismos. Deberíamos pregun-

tarnos qué efectos tienen sobre las redes establecidas la adición de nuevos nodos como consecuencia de la incorporación de nuevo material genético. Existe una relativamente amplia literatura de resultados in silico que confirman la conservación de la robustez, pero hasta el estudio de Isalan et al. no conocíamos qué pasaría cuando las redes de expresión de genes se han hecho más complejas de forma experimental. Los trabajos pioneros de Lynch (en los que tenemos todo un tratado sobre la evolución de la arquitectura de los genomas) muestran que la evolución de los procariotas hacia el incremento del tamaño del genoma es cara, por cuanto la selección parece jugar un papel importante en contra de su incremento, al menos cuando se compara con el coste de tal incremento en eucariotas. Los resultados de Isalan et al. demuestran que, aunque cara, tal situación es factible. Es más, han podido demostrar que no solo muchas de las redes incrementadas conservan la eficacia biológica del organismo salvaje, sino que algunos constructos (¿construcciones? ¿Quimeras?), y bajo determinadas condiciones, la superan. Debiera matizarse, no obstante, que lo que Lynch viene a demostrar es que las redes de los eucariotas uni- y pluricelulares pueden ser más complejas y sofisticadas porque la deriva genética tiene un papel preponderantemente mayor en su evolución que la de los procariotas, al contrario que la selección natural. Está por demostrarse empíricamente si la robustez es una propiedad que evoluciona diferencialmente entre procariotas y eucariotas.

La biología sintética que haga caso omiso a estas propiedades de las redes biológicas, donde tanto la eliminación como la adición de nodos no parecen provocar efectos graves a su eficacia y crecimiento, está avocada a sorpresas. Cuando consideramos la citada biología desde la perspectiva de adicionar o incorporar redes estamos admitiendo que el comportamiento del nuevo conjunto será aditivo, y que cada subred añade al conjunto su nueva función, la que deseamos. El que añada esa nueva función, y solo esa, se conoce como ortogonalización, propiedad que

también podría entenderse como la de 'hacer siempre lo mismo'. Pero Isalan *et al.* nos muestra lo incierto de una tal aventura. Ellos han creado subredes que han ido a alimentar la red transcripcional de *E. coli*, y no solo se han encontrado con un interesante fenómeno de robustez frente al cambio al mantener la eficacia del organismo con la red canónica, sino que han aparecido comportamientos novedosos en cuanto a la funcionalidad, preservando además la robustez. El mensaje que puede derivarse de todo esto para la naciente biología sintética es sencillo: antes de ponerse con los componentes hay que estudiar el conjunto, sobre todo si, como es el caso que comento, podemos abordarlo experimentalmente. El eslogan podría ser: para hacer biología sintética necesitamos biología de sistemas.

Una propuesta muy apropiada y compatible con esta filosofía de la biología sintética es el abordaje de la célula mínima. Podemos estudiar la biología de sistemas de células naturales reducidas, las que proceden de organismos con genomas reducidos. Pero también podemos evaluar

las redes propias de organismos cuyos genomas han sido minimizados artificialmente por delección de genes específicos. Y podemos, también, comprobar la naturaleza de las redes correspondientes a células 'por construir'. El objetivo es poder ortogonalizar al máximo el comportamiento de células que tendrán componentes adicionales de interés. Para poder disponer de mayores garantías sobre el comportamiento independiente de las partes, lo mejor es trabajar con sistemas de pocas partes, el mínimo conjunto de las mismas para garantizar las propiedades vitales, para luego añadir subredes de interés. En cierto modo la ortogonalización es un objetivo ideal al que nos podemos aproximar más fácilmente desde células mínimas.

## REFERENCIAS

- Isalan M. *et al.* 2008. Evolvability and hierarchy of rewired bacterial gene networks. *Nature* 452:840-846.  
Lynch M. 2007. The origins of genome architecture. Sinauer Associates. Sunderland, MA, USA.

# Sociedad Española de Microbiología

Fundada en 1946



Miembro de:

FEDERATION OF EUROPEAN MICROBIOLOGY SOCIETIES (FEMS)  
INTERNATIONAL UNION OF MICROBIOLOGICAL SOCIETIES (IUMS)

Representada en numerosos Comités Internacionales relacionados con la especialidad.

Agrupada a los interesados en cualquier faceta científica o profesional relacionada con los microorganismos.

## Socios protectores de la SEM:

Francisco Soria Melguizo, S.A.  
Merck Sharp & Dohme, S.A.  
Pfizer, S.A.

Para solicitar más información,  
inscripciones o publicidad,  
dirijase a la Secretaría de la

## Sociedad Española de Microbiología

Vitruvio, 8 - 28006 Madrid

Tel.: 915 613 381

Fax: 915 613 299

E-mail: [orgra46@orgc.csic.es](mailto:orgra46@orgc.csic.es)

## Socios colaboradores de los Grupos Especializados de la SEM:

- AGBAR, S.A.
- BIOETANOL GALICIA
- EMASA
- EMASESA
- Iberdrola, S.A.
- Instituto Tecnológico Agroalimentario
- Iproma, S.L.
- Laboratorio Municipal de Vigo
- Millipore Ibérica, S.A.
- Proaguas Costablanca, S. A.
- THOR Especialidades, S.A.
- VWR International Eurolab (grupo Merck)