

# Biología Sintética

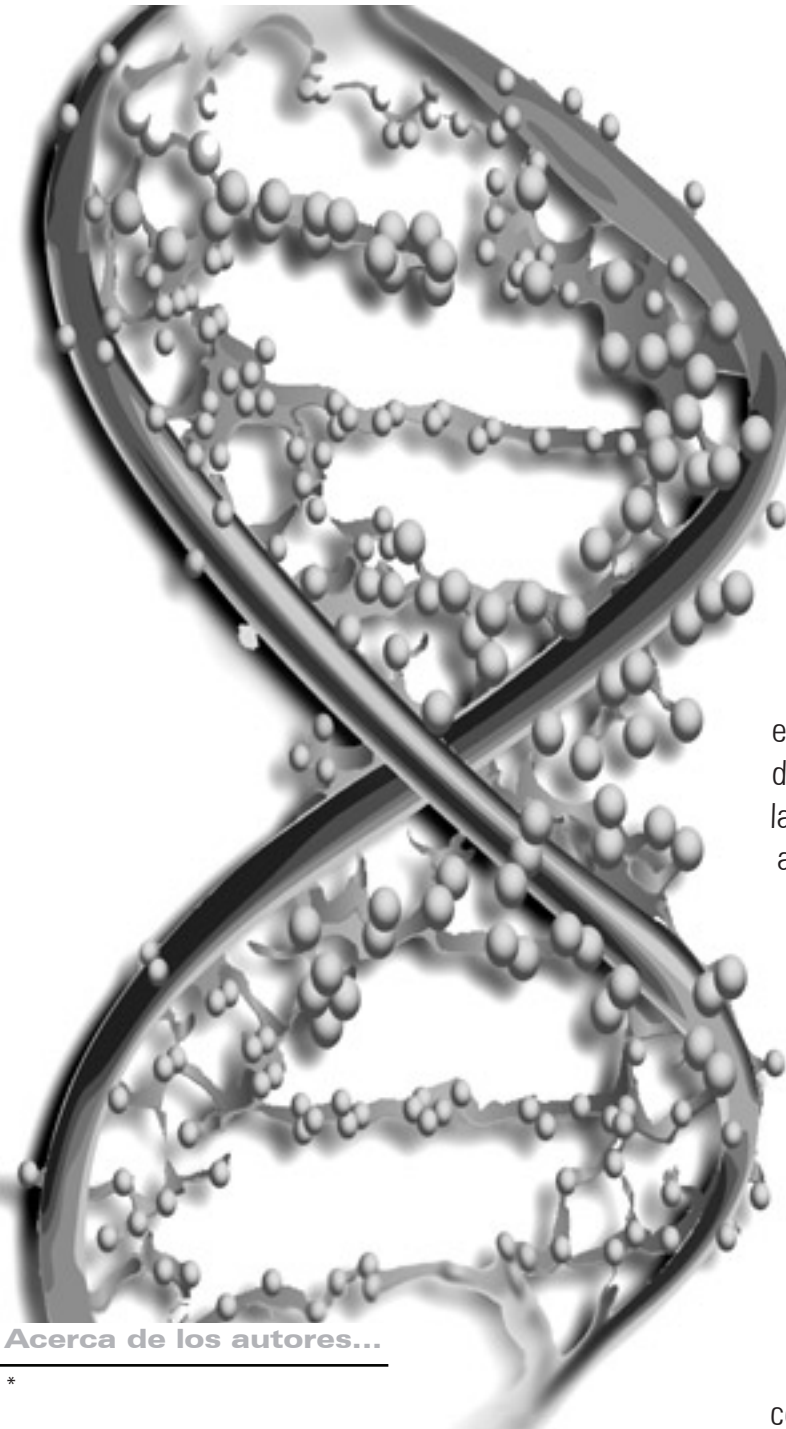
## Biología Molecular Aplicada a Sistemas Genéticos No Originados en la Naturaleza

Juan S. Aranda  
Claudio Garibay  
Edgar Salgado

**Palabras clave:** *Biología sintética, Recombinación genética, Circuitos de control genético, Biología molecular.*

### Introducción

La elucidación de la estructura tridimensional del ADN y el desciframiento del código genético, posibilitaron la explicación a nivel molecular de procesos fundamentales implicados en la preservación de la vida entre generaciones de organismos de una cierta especie, tales como la replicación del ADN, la transcripción de ADN a mRNA, o la traducción del mRNA a proteínas funcionales y estructurales de las células (Figura 1). Con ese conocimiento, fue comprendida la *expresión genética* como el proceso biológico que establece la producción de alguna proteína en cualquier célula a partir de la información contenida en una cierta secuencia de nucleótidos del ADN, definida como *gene*. Si el gene codifica para una proteína catalítica (*enzima*) o con alguna otra función celular específica, se denomina *gene funcional*; pero si la proteína contribuye a la estabilidad mecánica de la célula, se conoce como *gene estructural*.



Acerca de los autores...

\*

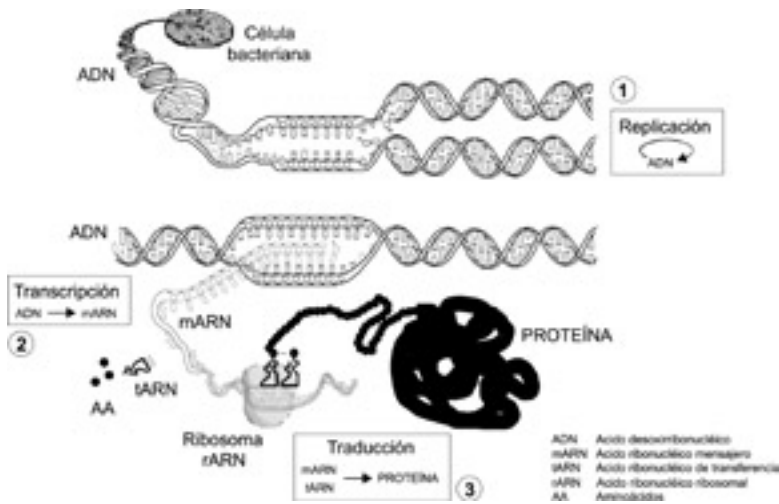


Figura 1. Mecanismos de replicación, transcripción y traducción del material genético.

Para ciertos genes, como los *inducibles*, la expresión está regulada en función de si la proteína para la que codifica es requerida por la célula. Existen varias formas de regulación de la expresión genética, denominadas con el término genérico *operón* (Figura 2). Un operón consiste de un grupo de genes estructurales cuya expresión se determina por otro llamado *gene regulador*. Un operón también define a un *circuito de control genético*, porque la síntesis de proteínas codificadas por un cierto gene está regulada por la expresión de otro, y este gene regulador a su vez puede depender de las proteínas producidas por el gene que regula.

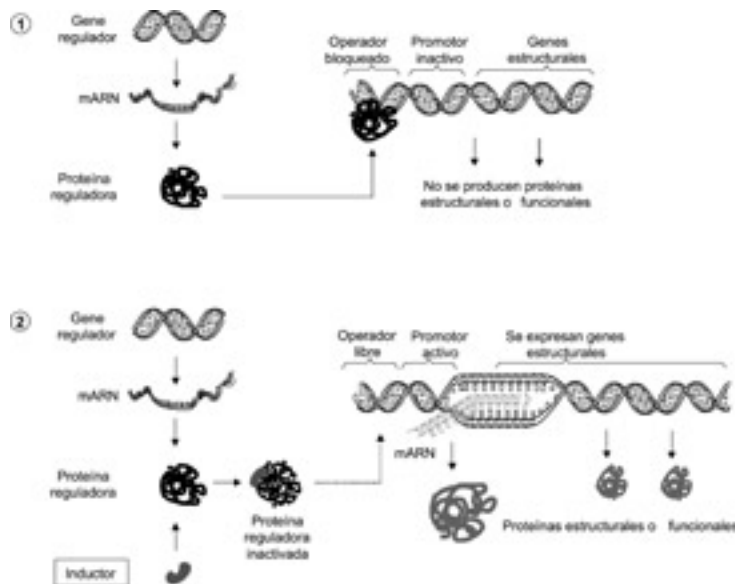


Figura 2. Funcionamiento de un operón inducible como circuito de control genético.

Los principales elementos que constituyen un operón son los siguientes:

- 1) *Los genes estructurales*: llevan información para polipéptidos (proteínas). Se trata de los genes cuya expresión está siendo regulada en el operón.

- 2) *El promotor (P)*: se trata de un elemento de control, que es una región del ADN con una secuencia reconocible por la enzima ARN polimerasa para comenzar la transcripción. En general, se localiza inmediatamente antes de los genes estructurales. ciertas características –codificadas en ese material genético y materializadas con la síntesis de una o varias proteínas– a otra especie; esto es, el ser humano inició la manipulación de genomas presentes en la naturaleza, para introducir la síntesis de una o varias proteínas que la especie receptora no producía de origen.
- 3) *El operador (O)*: es otro elemento de control definido por una secuencia de ADN que es reconocida por cierta *proteína reguladora*. El operador se sitúa entre la región promotora y los genes estructurales, aunque una secuencia promotora también puede funcionar como operador del gene cuya expresión está regulada por el operón. La introducción de uno o más genes provenientes de una especie originaria, en otra receptora, se conoce como *recombinación genética transgénica*, y el individuo de la especie receptora –una vez que ha incorporado el material genético exógeno– se convierte en un *organismo transgénico*. Aun cuando se ha obtenido un gran número de organismos transgénicos, particularmente en especies microbianas y vegetales, la transgénesis no siempre produce los resultados esperados, puesto que un material genético extraño genera alteraciones en el metabolismo de la especie receptora, que todavía no son bien comprendidas o incluso se desconocen.
- 4) *El gene regulador (i)*: es una secuencia de ADN que codifica para la proteína reguladora cuya estructura reconoce la secuencia de ADN del operador. El gene regulador se encuentra cerca de los genes estructurales en el operón, pero no está inmediatamente a su lado. Con la *biología sintética* se persigue evitar la interferencia entre los genes externos y el material genético propio de la especie receptora. Para esto se concibe cada gene exógeno como una *bioparte* con funciones específicas bien determinadas y únicas, que se manifestarán con toda precisión luego de la inserción del material transgénico en la especie receptora, como ocurre cuando se conecta una resistencia a un circuito eléctrico o un microprocesador en un circuito electrónico.
- 5) *La proteína reguladora*: es la proteína codificada por el gene regulador. Esta proteína se une a la región del operador y bloquea la cadena de ADN, de manera que no puede ser transcrita a mRNA.
- 6) *Inductor*: es un sustrato o compuesto de bajo peso molecular cuya presencia permite la expresión de los genes estructurales del operón.

El conocimiento de los sistemas biológicos, tanto de síntesis del material genético, como de regulación de la expresión genética, permitió el uso de genes de alguna especie para transferir

## Resultados de la Biología Sintética

La biología sintética ha tenido logros interesantes, dos de los más destacados por sus aplicaciones potenciales, son la biopelícula fotosensible [8] y el plásmido represilador [5].

1) La biopelícula fotosensible de *Escherichia coli*. Consiste en una capa delgada y uniforme de bacterias que se desarrollan sobre un soporte sólido. Las bacterias de la especie *E. coli*, en las condiciones adecuadas, pueden crecer formando una biopelícula. Sin embargo, no presentan ningún tipo de reacción cuando se exponen a un estímulo lumínico. Un grupo de investigadores del Estado de California, EUA [8], produjo una biopelícula de *E. coli* modificada con genes naturales y circuitos génicos sintéticos que confieren fotosensibilidad a la biopelícula. Así, cuando la biopelícula es expuesta a un patrón de luz definido, éste queda inscrito en la biopelícula bacteriana una vez que se suspende el estímulo de radiación inicial (Figura 3).

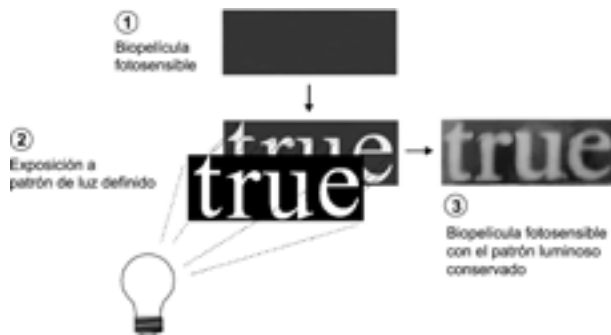


Figura 3. Ilustración del funcionamiento de una biopelícula fotosensible.

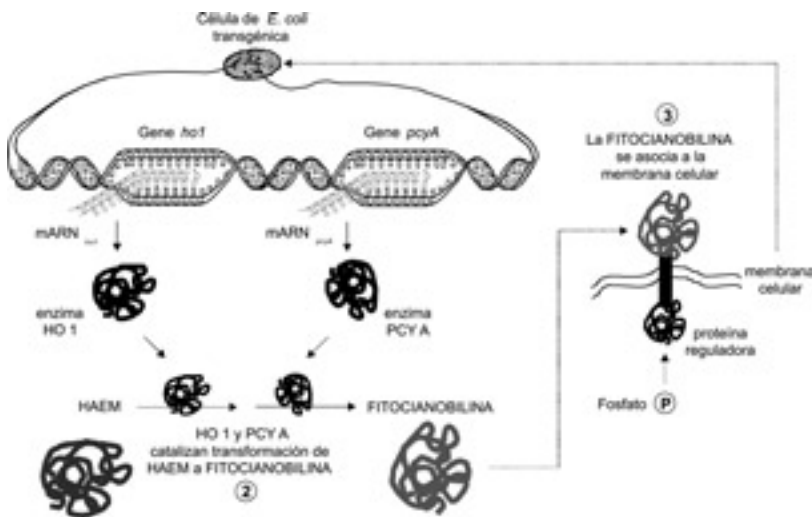
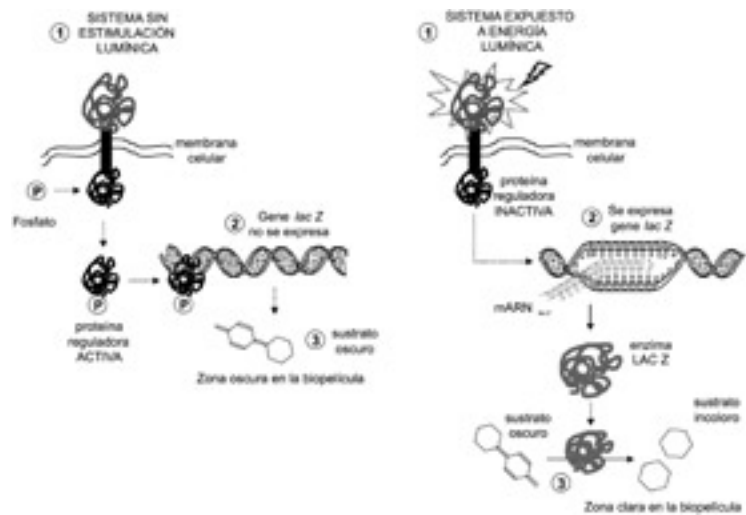


Figura 4. Síntesis de fitocianobilina en Escherichia coli transgénica.

Por tanto, insertando los genes de las enzimas HO 1 y PCY A, es posible disponer de la proteína fotorreceptora, fitocianobilina sensible a la luz, en células viables de *E. coli*. La proteína fotorreceptora es posteriormente acoplada a un circuito de control genético (Figura 4). El circuito de control se regula por ciertos eventos fotoquímicos de la fitocianobilina. Esta proteína –en ausencia de la luz– permite a otra proteína reguladora adquirir un átomo de fósforo. Cuando la proteína reguladora está fosforilada, bloquea al promotor llamado *ampC*, por tanto el gene *lacZ* no se puede expresar y la enzima codificada por ese gene, conocida como LAC Z, no se produce.

LAC Z cataliza la hidrólisis de un compuesto oscuro presente en el soporte sólido, que al hidrolizarse (por la acción de LAC Z) se vuelve incoloro. Cuando LAC Z no se sintetiza en la célula de *E. coli*, lo cual ocurre en ausencia de luz, permanece el tono oscuro en la biopelícula. En cambio, si hay exposición de las células a la energía lumínica, entonces se impide la fosforilación de la proteína reguladora y por tanto inicia la producción de LAC Z. La presencia de ésta genera la hidrólisis de componente oscuro del soporte, de manera que aparecerá un color claro en la región iluminada de la biopelícula. El resultado final es que sobre regiones iluminadas se registrarán zonas blancas en la biopelícula, mientras en regiones protegidas de la luz se presentarán zonas oscuras (Figura 5).

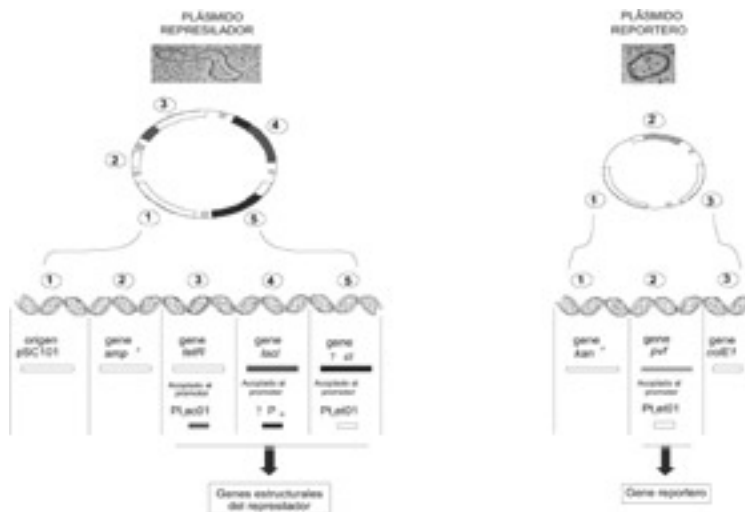


**Figura 5.** Circuito de control genético para impresiones lumínicas en biopelículas de células fotosensibles de *Escherichia coli*.

A través de este sistema sintético, es posible utilizar la biopelícula como un mapa de bits para el almacenamiento de imágenes [8, 3].

2) *El plásmido represilador.* Un plásmido es una cadena doble de ADN que se une en sus extremos produciendo una estructura cerrada. Los plásmidos están presentes normalmente en la mayoría de las bacterias. En el ADN plasmídico generalmente se localiza la información genética que confiere la resistencia bacteriana a los antibióticos, además de otros genes para procesos bacterianos considerados no vitales para la célula.

En el año 2000, M. Elowitz y S. Keiber [5] construyeron un circuito genético autorregulable con estructura plasmídica llamado represilador en células de *Escherichia coli*. El dispositivo molecular es capaz de emitir luminiscencia oscilatoria fluorescente en intervalos regulares de tiempo. Consiste de tres genes, *tetR*, *lacI* y *lcl*, insertados en un plásmido con el gene de resistencia a la ampicilina y desacoplados de sus correspondientes promotores ( $P_{Ltet01}$ ,  $P_{Llac01}$  y  $lP_R$ ). Cada uno de estos genes codifica para las respectivas proteínas reguladoras TetR, LACI y lCI (Figura 6).



**Figura 6.** Estructura del plásmido represilador y su plásmido reportero.

Además se incluyó en las mismas células de *E. coli* junto al plásmido represilador, un *plásmido reportero*, que contiene al gene de una proteína verde fluorescente (*pvf*) unido al promotor de *tetR* ( $P_{Ltet01}$ ). La estructura de este plásmido indica que habrá producción de proteína verde fluorescente –y por tanto luminiscencia fluorescente en la célula bacteriana– cuando el promotor del gene *tetR* ( $P_{Ltet01}$ ) esté desbloqueado, lo cual ocurre en ausencia de la proteína TetR. Por otro lado, el plásmido represilador produce TetR oscilatoriamente y de manera autorregulada, con lo cual se genera fluorescencia oscilatoria en el plásmido reportero, y por tanto en el conjunto de las células bacterianas transgénicas.

Un ciclo del plásmido represilador inicia en el origen de la replicación (pSC101). El primer gene que se expresa es el de resistencia a la ampicilina (*ampR*). Después inicia la codificación de la proteína TetR (a partir de la información del gene *tetR*), regulada por el promotor  $P_{Lac01}$ , que está desbloqueado porque no existe proteína *lacI* en el citoplasma celular en ese momento. La proteína TetR se une a la secuencia de su promotor  $P_{Ltet01}$  en el plásmido reportero, con lo que se detiene la síntesis de la proteína verde fluorescente y las células no presentan luminiscencia. Al mismo tiempo, TetR bloquea la síntesis de la proteína I CL en el plásmido represilador. Así, el promotor  $I P_R$  se encuentra desbloqueado y el gene al que está asociado (*lacI*) inicia la producción de la proteína LACI. Dicha proteína reconoce la secuencia del promotor  $P_{Lac01}$ , que por encontrarse acoplado con el gene *tetR*, impide la síntesis de la proteína TetR. Recuérdese que esa condición donde TetR no se produce, permite la expresión de la proteína verde fluorescente en el plásmido reportero, y por tanto las células presentan luminiscencia.

Al agotarse TetR del medio citoplásmico, el promotor  $P_{Ltet01}$  del represilador queda desbloqueado, así que la proteína I CL se puede sintetizar. La producción de esta proteína genera el bloqueo de su promotor  $I P_R$ , que al estar unido al gene *lacI*, suprime la formación de la proteína LACI. Ante la falta de LACI, el promotor  $P_{Ltet01}$  nuevamente queda desbloqueado, lo cual significa que la proteína TetR será sintetizada *de novo*, suprimiendo la formación de proteína verde fluorescente en el gene reportero, con la subsiguiente pérdida de luminiscencia celular (Figura 7). El ciclo continua produciendo el comportamiento luminiscente oscilatorio de cierta frecuencia en la célula bacteriana.



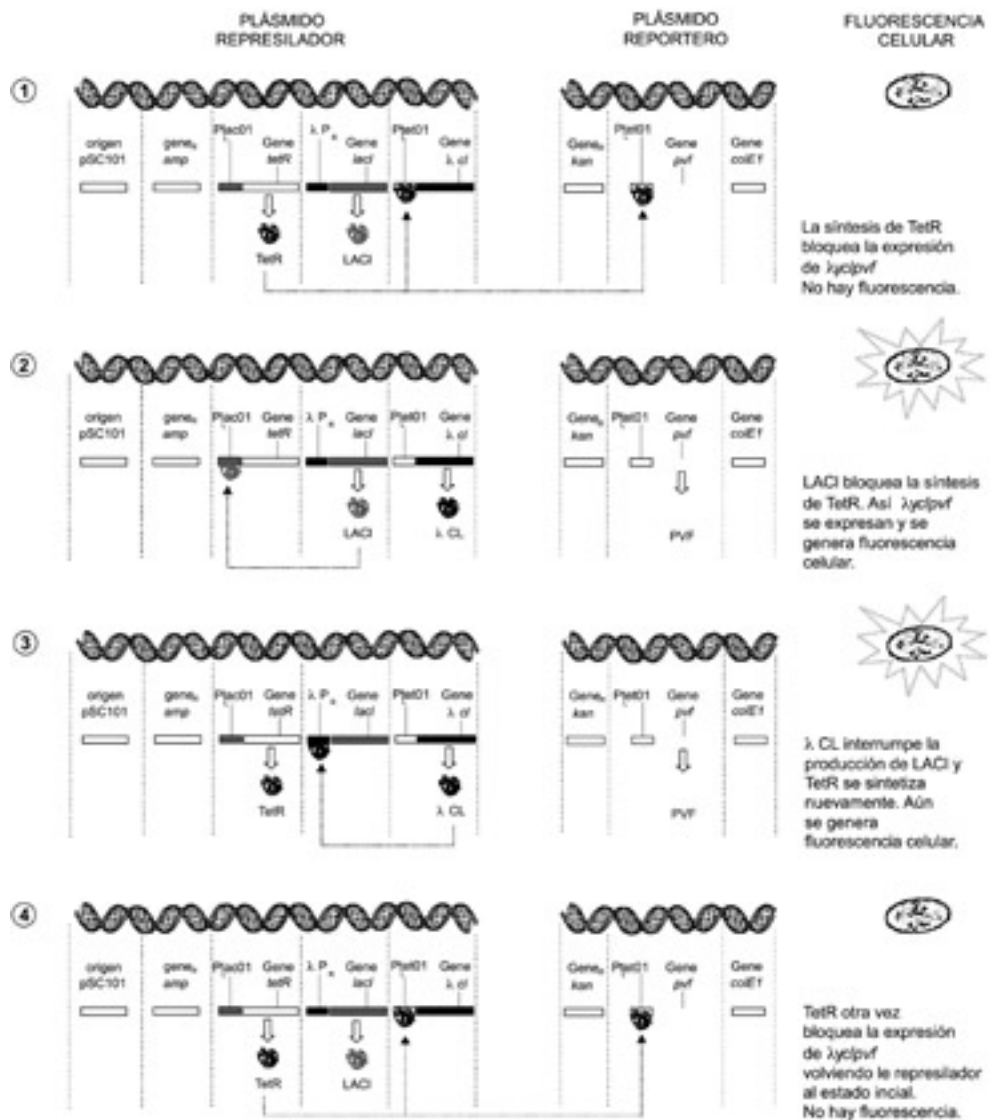


Figura 7. Funcionamiento del plásmido represilador.

La expresión periódica de una proteína regulada desde la célula que la produce, tiene uso en áreas como la detección de contaminantes ambientales.

Estas aplicaciones de la biología sintética se consideran pruebas de principio metodológico, esto es, proporcionan cierta evidencia de que los desarrollos de la biología sintética son factibles. Al mismo tiempo, muestran el amplio potencial de otros estudios donde se construyan circuitos genéticos u otros componentes biológicos sintéticos, ya sea no presentes –de origen– en la naturaleza, o bien surgidos en una especie distinta de aquella en la que se usan.

### Biología Sintética: Aproximación Conceptual

El concepto de *biología sintética* apareció en un escrito de W. Szybalski y A. Skalka [11] en 1978: “El trabajo con nucleasas de restricción no sólo permite construir fácilmente moléculas

recombinantes de ADN y analizar genes, sino también nos ha conducido a la nueva era de la ‘biología sintética’ en la que además de analizar y describir los genes existentes [en la naturaleza], se podrán construir y evaluar nuevos arreglos génicos”. Por otro lado, B. Hobom [7] se refirió a la biología sintética para explicar la modificación genética de bacterias mediante el uso de tecnologías del ADN recombinante. Posteriormente, en el año 2000, la biología sintética fue reintroducida por E. Kool y otros en la reunión anual de la American Society of Chemistry [9]. Desde entonces, el número de trabajos relacionados con la manipulación genética de microorganismos mediante la inserción de material genético no presente en la naturaleza, o a través de la confección de circuitos genéticos artificiales, tanto para la demostración de principios biológicos como para la generación de aplicaciones específicas, ha tenido un incremento importante en todo el mundo.

La biología sintética representa la propuesta de un nuevo paradigma en el uso de sistemas o subsistemas biológicos no presentes de *facto* en la naturaleza, sino construidos artificialmente en el laboratorio, para la generación de aplicaciones específicas de interés humano. Así, la biología sintética se ha constituido como un campo emergente del saber humano para el diseño y fabricación de componentes y sistemas biológicos no existentes en el mundo natural, y para el rediseño y fabricación de componentes a partir de sistemas biológicos existentes [1]. En la consecución de estos propósitos, se busca combinar el uso de las técnicas de biología molecular y de recombinación del ADN con estructuras conceptuales y metodológicas derivadas de la ingeniería, tales como la descomposición de sistemas complejos, la simbolización de variables estandarizadas o la representación simbólica de sistemas biológico-moleculares dinámicos. La biología sintética, por tanto, se comprendería como el estudio de los sistemas biológicos a escala molecular por aplicación de principios y métodos de la ingeniería [4].

### **Retos Técnico-Científicos de la Biología Sintética**

En la próxima década, la biología sintética como campo emergente, experimentará un crecimiento exponencial en el número de investigaciones que la involucran [7]. En cualquier caso, hay una expectación importante respecto a los resultados que eventualmente producirá. Sin embargo, también están presentes retos técnicos significativos que generarán un cuestionamiento serio del desarrollo de la biología sintética en los años siguientes. Por ejemplo, en los sistemas celulares la interacción entre moléculas involucra una aleatoriedad inherente, la cual deberá ser comprendida para que los propósitos de la biología sintética sean viables. Al mismo tiempo, los componentes biológicos (*biopartes*) utilizados en la biología sintética tales como ácidos nucleicos, moléculas de señalización, proteínas o circuitos de control genético, son muy susceptibles de modificación estructural ante algún cambio en el medio extracelular, por tanto, son partes con una variabilidad intrínseca que aún no ha sido totalmente entendida [4], o que sería muy difícil determinar.

Para D. Endy [6], se presentan cuatro retos tecnológico-científicos centrales en la biología sintética, mismos que podrían limitar fuertemente el desarrollo de este campo emergente:

- 1) *La incapacidad* para evitar o controlar la complejidad inherente a los sistemas biológicos.
- 2) *El bajo nivel de confiabilidad* de las técnicas y procedimientos prácticos, y de sus resultados, para la construcción y caracterización de sistemas biológicos sintéticos.





3) *La variabilidad física espontánea en el comportamiento macroscópico de los sistemas biológicos.*

4) *Los cambios espontáneos y los errores en la replicación o síntesis de las biomoléculas, que conducen a la aparición de mecanismos evolutivos en los sistemas celulares.*

La enumeración de estos problemas tecnológicos de la biología sintética, tiene el propósito de generar estrategias metodológicas que permitan afrontarlos con buena probabilidad de éxito. Los métodos de diseño en la ingeniería son, al parecer, opciones viables para el estudio y tratamiento de los aspectos técnicamente problemáticos de la biología sintética. Los retos tecnológicos de la biología sintética pueden ser abordados con la implementación de tres conceptos de la ingeniería de diseño: la estandarización de componentes, la descomposición de sistemas y la abstracción sintética [6].

1) *La estandarización de componentes* se refiere a utilizar formas homogéneas de elementos biológicos sintéticos denominados *biopartes* (moléculas, genes individuales, proteínas catalíticas biomiméticas, circuitos de control genético, sistemas de expresión compuestos inexistentes en la naturaleza).

La estandarización contempla dos aspectos. El primero consiste en armar bloques de material biológico sintético de uso general. De manera similar a los componentes electrónicos de un circuito, los componentes biológicos deberían ser conceptualizados como partes que al ser ensambladas de una forma específica, funcionan de una manera predeterminada. Por ejemplo, construir un operón que produzca una proteína luminiscente con la detección de cierta molécula-sígnal, todo ensamblado en una

sola secuencia (o plásmido) de DNA, listo para que cualquier usuario aplique las enzimas de restricción adecuadas y lo incorpore a su aplicación con la certeza de que esa parte biológica (operón) realizará la función necesaria en su sistema biológico sintético. Desde luego, las partes biológicas diseñadas de este modo deben tener la propiedad de ser intercambiables.

El segundo aspecto se relaciona con la medición uniforme de la expresión de un sistema biológico sintético. Se ha sugerido para tal propósito, la unidad de medida estándar *polimerasa por segundo* (PoPS) [4]. PoPS es el flujo de la ARN-polimerasa actuando sobre el ADN. Lo que se produce en este proceso es una determinada cantidad de mRNA en unidad de tiempo, de manera similar a la medición de la corriente eléctrica en un circuito eléctrico o electrónico. Como la transcripción de ADN, mediada por la ARN-polimerasa, es independiente de la secuencia del propio ADN que está siendo transcrito, PoPS puede servir como una medida estándar de la expresión del sistema biológico sintético.

2) *La descomposición de sistemas* consiste en aplicar la idea cartesiana de separar las partes del sistema biológico que será ensamblado, para facilitar tanto su construcción como la comprensión y medición de su funcionamiento individual. A esto sigue la conjunción integrativa de las partes.

La descomposición de sistemas permite incluso la representación simbólica de las partes biológicas para la creación de modelos que permitan evaluar su funcionamiento individual, antes incluso de construir físicamente tal componente biológico. Luego, al encadenar el funcionamiento de varios componentes

biológicos previamente modelados mediante conceptos matemáticos, se producirá el ensamble de las partes biológicas, sustentado en la simulación de su funcionamiento. Al mismo tiempo, se sentarán las bases de comprensión de la complejidad del sistema biológico sintético. La descomposición requiere de la estandarización de las partes biológicas en que se descompone el sistema.

3) *La abstracción sintética*. Es una generalización aceptada que los sistemas biológicos son altamente complejos. Esto no significa que sean muy difíciles o imposibles de conocer, sino que en cualquier sistema biológico ocurren de manera independiente pero coordinada, un gran número de procesos que individualmente no modifican significativamente el funcionamiento global del sistema. La complejidad proviene de la determinación del número de procesos involucrados en algún sistema biológico, así como del nivel de interacción entre esos procesos.

Un concepto muy importante para la comprensión y dominio de la complejidad, es la abstracción [17], la cual implica el reconocimiento de la existencia de determinados niveles estructurales y de flujo de información en el sistema. La descomposición del sistema, por tanto, permite su abstracción inicial. Luego, cuando las partes del sistema han sido organizadas en distintos niveles, es posible identificar procesos en y entre ellos, con lo cual se plantea otro nivel de abstracción del sistema, la abstracción sintética.

Por lo anterior, los métodos de la ingeniería de diseño transferidos a la biología sintética deberían producir, en principio, un mayor nivel de

sistematización y racionalización matemática en las investigaciones que se generen dentro del campo emergente de la biología sintética, que en sí mismo es interdisciplinario.

### **Retos Humanísticos de la Biología Sintética**

Como ha ocurrido con otros logros tecnológicos a lo largo del tiempo en la historia de la humanidad, la biología sintética también introduce problemas de índole ética y social en su desarrollo. La obtención de genomas totalmente sintéticos crea sin duda nuevos riesgos para la sociedad, desde ciertas consecuencias desconocidas de los productos de genes sintéticos en la salud humana o en los ecosistemas, hasta el uso deliberado de la biología sintética para propósitos hostiles como el terrorismo o la producción de armas biológicas [12]. En general, los riesgos identificados por A. Buthkar [1] se describen brevemente en seguida:

1) *Riesgo de impacto ambiental negativo*. Esto incluye escenarios en los que una máquina biológica creada sintéticamente para el cumplimiento de determinada acción de protección o restauración ambiental (como la degradación de un contaminante), pudiera tener efectos colaterales negativos al interactuar con algún microorganismo ocupante natural del ecosistema, o con cualquier sustancia química contaminante distinta de la que se busca eliminar.

2) *Riesgo de contaminación del acervo genómico natural*. En la naturaleza se han identificado mecanismos de variabilidad genética intrínseca, que modifican ligeramente el conjunto de los genomas existentes, pero al mismo tiempo permiten una estabilidad génica que no compromete la viabilidad de las



especies. Al introducir material genético no producido por la evolución, podría darse una contaminación genética que alterará de manera significativa la deriva génica y las mutaciones naturales, con lo que se tendrían interacciones a nivel genético en las especies, lo cual eventualmente podrían provocar su extinción acelerada, entre otros efectos. Una evidencia que apunta hacia estas conclusiones, es la flexibilidad de flujo genético que existe en forma natural, como los procesos infecciosos virales o la redistribución genética debida a elementos transposones en plantas.

3) *Riesgo de liberación descontrolada de agentes sintéticos.* Todo agente biológico sintético liberado en cualquier medio, debe tener un mecanismo o proceso de autocontención, de lo contrario se generaría la dispersión de un componente sintético con actividad biológica en ese medio, cuyas repercusiones a largo plazo son desconocidas.

4) *Riesgo de creación de patógenos sintéticos para bioterrorismo.* La información genómica de un gran número de especies es ahora de acceso público, de modo que está disponible para la investigación con cualquier propósito. Puesto que las tecnologías de manipulación del genoma reducen su costo muy aceleradamente [12], es muy probable que se puedan construir fácilmente genomas sintéticos de agentes biológicos naturales ya desaparecidos, como los virus de la polio y de la influenza española, entre muchos otros patógenos, casi en cualquier laboratorio del mundo que tenga un mínimo de equipamiento. Por tanto, el riesgo de producción de armas biológicas mediante los conceptos y principios de la biología sintética es potencialmente alto.

Con todo, es posible reducir estos riesgos o eliminarlos virtualmente, si se promueve el uso responsable de los productos de la biología sintética [6], y sería un error bloquear su avance a causa de ellos. Probablemente la mejor alternativa sea tener conciencia de todos los riesgos y peligros inherentes a la biología sintética y procurar condiciones que los reduzcan, limiten y controlen.

En este contexto, cuando las tecnologías del ADN recombinante emergieron como un campo en desarrollo con problemas éticos similares, se discutieron los lineamientos de aplicación de esas tecnologías en la Conferencia de Asilomar en 1975. La biología sintética requiere de un análisis semejante. Bajo la observación de guías para la construcción de sistemas biológicos sintéticos se inducirá, en principio, a la expansión positiva de la investigación y aplicaciones del material y procesos genéticos y metabólicos no existentes en la naturaleza. Los riesgos podrán limitarse introduciendo mecanismos reguladores derivados de la propia biología sintética [10], por ejemplo, al incorporar circuitos genéticos que induzcan la interrupción de la replicación de un gene sintético después de cierto tiempo de expresión, de un número determinado de ciclos de acción o ante la presencia de alguna sustancia inhibitoria en el medio.

Además del análisis ético que se impone con el desarrollo de la biología sintética, se inician también otros cuestionamientos en materia de patentabilidad y protección de la autoría intelectual [1]. La Oficina de Patentes y Marcas Registradas de EUA (US Patent and Trademark Office, PTO por sus siglas en inglés) ha establecido criterios según los cuales todo lo que sea creación humana, y que por tanto no

se encuentre bajo ninguna forma en la naturaleza, es susceptible de protección intelectual.

La síntesis de moléculas que contengan información genética u otra, producidas totalmente por el influjo del conocimiento humano y que no están presentes en la naturaleza como tales, es materia de patente de acuerdo con el criterio indicado algunas líneas antes. Cinco aspectos, no obstante, deben ser considerados como lineamientos importantes para la protección intelectual de cualquier derivado de la biología sintética:

- 1) Los solicitantes de *patente* deben demostrar que el producto de biología sintética tiene nula probabilidad de desarrollarse de forma autónoma en cualquier ecosistema.
- 2) Los solicitantes deben proveer de evidencia suficiente de que el producto de la biología sintética no existe en la naturaleza, y que la probabilidad de su surgimiento en ella es nula.
- 3) Los solicitantes deben demostrar que los mecanismos y procesos de selección natural actuarían en contra de la proliferación del agente biológico sintético.
- 4) Los solicitantes deben demostrar que el producto de la biología sintética no es susceptible de recombinación genética.
- 5) Los solicitantes deben demostrar el interés de la humanidad por el agente biológico sintético producido, así como el potencial beneficio que se obtendría de su uso.

Los retos tecnológicos y humanísticos a los que la biología sintética se confrontará, no se pueden reducir a una consideración mínima. Este campo emergente ofrece posibilidades para comprender los fenómenos biológicos que antes no se habían presentado a la humanidad. Con todos los riesgos que la biología sintética contrae, si son circunscritos dentro de ciertos límites, la investigación holística sobre la creación de sistemas biológicos sintéticos producirá resultados importantes en los próximos años, y sería un error serio coartar en cualquier sentido el desarrollo de esta importante disciplina.

## Conclusiones

La biología sintética es un campo en expansión. El planteamiento básico de la biología sintética es proceder por la inserción de biopartes anulando otras interacciones con el genoma natural, en lugar de intentar comprender todo el genoma y sus productos de expresión antes de modificarlo para generar algún resultado de interés específico. Esta disciplina propone el uso de material genético estandarizado en partes biológicas cuyo funcionamiento esté bien caracterizado. Así, al incorporarse ese material sintético en el genoma natural de alguna especie, se producirían sólo los resultados proyectados en el diseño de cada bioparte.

El desempeño correcto de una bioparte se evalúa tanto con métodos de la recombinación de ADN como con métodos de la ingeniería de diseño. Las biopartes pueden ser genes naturales usados para un nuevo propósito en un sistema celular no existente *per se* en la naturaleza, genes naturales que han sido rediseñados para obtener una función más eficiente, genes artificiales que han

sido diseñados a partir de nucleótidos sintetizados en el laboratorio, o plantillas protéicas sintéticas de estructura o función específicas.

Lo anterior significa que tanto la biología molecular como la tecnología del ADN recombinante, la química biomimética y la ingeniería metabólica, han generado ya un gran acervo de información a la que es preciso incorporar una disciplina de la ingeniería de diseño para promover una mejor comprensión del comportamiento de entidades vivas, en grado suficiente para su predicción, control y rediseño. La diferencia principal entre los logros alcanzados por disciplinas de la biología molecular y los que se propone la biología sintética, es que mientras anteriormente se buscaba la transferencia de genes individuales entre distintas especies sin controlar sus efectos, con la biología sintética se propone el ensamblado de nuevos componentes genómicos a partir de un conjunto de partes biológicas estandarizadas, cuyos resultados sean en gran medida predecibles.

El desarrollo de la biología sintética es controversial: aún se le plantean importantes interrogantes técnicas, y al mismo tiempo múltiples problemas éticos y de regulación normativa. Con todo, las expectativas de los resultados que potencialmente puede generar son altas, y eso deberá conducir a una expansión ordenada y regulada de la investigación en el área.



## Referencias...

1. Bhutkar A. (2005) *Synthetic biology: Navigating the challenges ahead*. Journal of Biolaw and Business, 3: 19-29.
2. Breithaupt H. (2006) *The engineer's approach to biology*. EMBO Reports, 7: 21-24.
3. Check E. (2005) *Designs of life*. Nature, 438:417-418 (November 2005).
4. Chopra P, Kamma A. (2005) *Engineering life through synthetic biology*. Delhi College of Engineering, Internal Report.
5. Elowitz M.B., Keiber S. (2000) *A synthetic oscillatory network of transcriptional regulators*. Nature, 403: 335-338.
6. Endy A. (2005) *Foundations for engineering biology*. Nature, 438: 449-453 (24 november 2005).
7. Hobom B. (1980) *Surgery of genes, at a doorstep of synthetic biology*. Medizin Klinik, 75: 14-21.
8. Levkaya A., Chevalier A.A., Tabor J.J., Simpson Z.B., Lavery L.A., Levy M., Davidson E.A., Scouras A., Ellington A.D., Marcotte E. M., Voigt C.A. (2005) *Engineering Escherichia coli to see light*. Nature, 438: 441-442 (November 2005).
9. Rawls R. (2000) *Synthetic biology makes its debut*. Chem. Eng. News, 49-53 (24 april 2000).
10. Shapiro E., Benenson Y. (2006) *Bringin DNA computers to life*. Sci. Am., 33-39 (may 2006).
11. Szybalski W., Skalka A. (1978) *Nobel prizes and restriction enzymes*. Gene, 4: 181-182.
12. Tucker J.B., Zilinskas R.A. (2006) *The promise and perils of synthetic biology*. The New Atlantis, 25-44 (Spring 2006).