

Biología sintética

Una nueva era genómica más allá de los transgénicos

Giovanni Garro*
ggarro@itcr.ac.cr

Recientemente una nueva tecnología apunta a generar un desarrollo industrial muy prometedor. En EE.UU. más de 200 empresas, y diversos grupos de investigación alrededor del mundo, han dejado de lado las técnicas “convencionales” de producción de organismos modificados genéticamente (OMG, transgénicos) para incursionar con mucho ímpetu en el diseño y ensamblaje de grupos de genes debidamente diseñados para su expresión génica en sistemas biológicos, ya sean plantas o microorganismos.

Estos nuevos módulos genéticos pretenden modificar toda una ruta metabólica y hasta genomas completos con aplicaciones muy interesantes en la producción de compuestos y la detección de enfermedades o residuos tóxicos en el ambiente. El valor global del mercado de la biología sintética alcanzó \$ 1,1 millones de dólares en 2010 y se espera que crecerá más de \$ 10,8 mil millones para el año 2016, aumentando a una tasa de crecimiento anual compuesto (CAGR) de 45,8 % (Kidney 2012).

Definición y alcance

La biología sintética se define como “la aplicación de la ciencia, la tecnología y la ingeniería para facilitar y acelerar el diseño, la fabricación y la modificación de material genético en organismos vivos”. En otras palabras, la biología sintética utiliza métodos más rápidos y sencillos para producir OMG mediante la introducción o eliminación de genes de un organismo o la combinación de estructuras genéticas modulares para crear seres vivos totalmente nuevos (Comisión Europea 2015).

El alcance científico y tecnológico de la biología sintética recae en el desarrollo de tecnologías fundamentales que dan soporte a

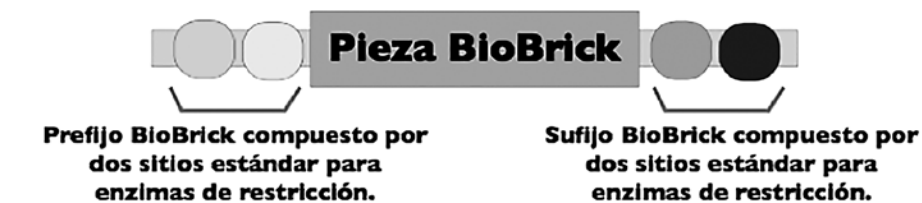


Fig 1. Detalle del diseño de un *BioBrick*. Adaptado de <http://biosintetica101.org/>

la ingeniería biológica, al enfocarse en los siguientes conceptos que la diferencian de las diferentes disciplinas que conforman la ingeniería biológica tradicional.

1. Abstracción, que significa la organización de la información en jerarquías que describen las funciones biológicas entre diferentes niveles de complejidad. Con ello se puede manejar la complejidad biológica.
2. Construcción por módulos a través de partes biológicas (BioBricks), con el uso de tecnología automatizada de síntesis de ADN, que permite la escritura rápida y sencilla del código genético, en comparación con métodos tradicionales (recombinación de ADN y PCR).
3. Estandarización de partes biológicas y dispositivos.

La biología sintética propone el uso de los principios de la ingeniería a la biología molecular, con el fin de hacer posible el diseño racional de organismos con nuevas capacidades mediante un ciclo de creación, donde el diseño asistido por ordenador y la simulación son una fase previa a la construcción y validación de los resultados (Liu & Stewart 2015). Esta nueva aproximación a la biotecnología permitiría dar el salto de una tecnología “artesanal” y hecha a medida para cada necesidad, a una tecnología estándar que permita la

optimización y automatización en el manejo del ADN, comparable al salto en la industria llevado a cabo en la primera revolución industrial (Quijano 2015). Para hacer posible este salto, uno de los primeros pasos ha consistido en el desarrollo de métodos de clonaje que permitan construir (ensamblar) piezas de ADN de forma modular y estandarizada. Estos sistemas modulares facilitan la construcción de dispositivos y circuitos génicos cada vez más complejos.

Los sistemas modulares han dado lugar a la definición de estándares de ensamblaje y a la creación de colecciones de partes de ADN estándar, intercambiables y reusables, que funcionan como unidades mínimas de construcción (*BioBricks*). Estas unidades, en su mayoría sintetizadas *de novo* funcionan como si de piezas de *Legó* se tratase: con un determinado *set* de piezas se puede crear una gran cantidad de estructuras con diferentes funciones (Quijano 2015).

Los *BioBricks* constituyen el ejemplo más célebre de estos nuevos sistemas de ensamblaje. Su funcionamiento es muy sencillo y consiste básicamente en la unión de piezas de ADN estándar dos a dos mediante reacciones de restricción-ligación específica. El resultado es una nueva pieza compuesta, la cual resulta flanqueada exactamente por los mismos sitios de restricción que las piezas originales que se utilizaron para componerla.

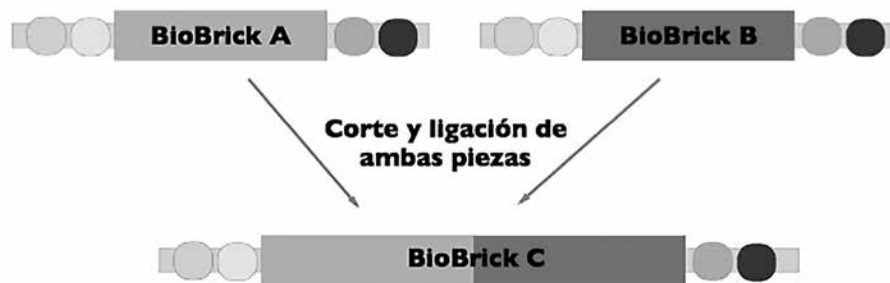


Fig 2. Ensamblaje de dos *BioBricks*. Las partes iniciales A y B poseen un formato BioBricks con sus prefijos y sufijos estándar. Al ser fusionados para crear una nueva molécula recombinante, la nueva pieza mantiene su estructura original *BioBricks* con sufijos y prefijos originales. Modificado de <http://biosintetica101.org/>

Esta propiedad, conocida como *idempotencia*, permite que cada nueva pieza pueda ser usada de nuevo para combinarla con otras piezas utilizando siempre la misma reacción de ensamblaje y obtener construcciones multigénicas complejas tras varios ciclos de reacciones (Knight 2003). *BioBricks*, además, posee un registro de partes de ADN donde científicos de todo el mundo pueden acceder y solicitar partes existentes e ingresar nuevas partes a la colección (http://parts.igem.org/Main_Page). La biología sintética trasciende la mera manipulación microbiana y pone en cuestión conceptos centrales de la evolución. La disciplina ha recorrido tres fases: la primera fue la era de la ingeniería genética o la biotecnología. Comenzó en los años setentas con la modificación del genoma de microorganismos. Se alteró el de *Escherichia coli* para que produjera insulina, eritropoyetina y anticuerpos monoclonales, entre otros. La segunda fase se aplicó a la elaboración y desarrollo de una genómica sintética asociada a la fabricación de nuevos fármacos y producción de biocombustibles y alimentos genéticamente modificados. Y en la tercera fase, la actual, se pretende la síntesis completa de genomas, la creación incluso de especies enteramente nuevas (Alonso 2013).

Un par de aplicaciones

Biosensores-levaduras reprogramadas

Jef Boeke, biólogo de levaduras de la Facultad de Medicina de la Universidad Johns Hopkins en Baltimore, Maryland, y sus colegas, abordaron dos segmentos cromosómicos que en conjunto representan alrededor del 1% del genoma de 12 millones de pares de bases de la levadura *Saccharomyces cerevisiae*. Con ayuda de un software específico, los investigadores diseñaron los segmentos sintéticos, incorporando varios tipos de cambios. Estos cambios incluyeron la eliminación de secuencias repetitivas que podrían desestabilizar el genoma y la adición de etiquetas para distinguir los segmentos sintéticos de los naturales. Para crear el sistema de codificación genética, el equipo insertó secuencias cortas que actúan como sitios de unión de una enzima específica, la cual, si se activa, puede eliminar o reorganizar los genes. En general, los investigadores cambiaron el 17% de la secuencia de estos segmentos objetivo. Los segmentos editados se sintetizaron e introdujeron en las células de levadura, susti-

tuyendo los segmentos naturales correspondientes. Las pruebas mostraron que las cepas semi-sintéticas resultantes tenían tasas de crecimiento, apariencia de colonias y expresión génica normales. Cuando los investigadores activaron el sistema de codificación mediante la enzima necesaria, fueron capaces de generar cepas mutantes con tasas de crecimiento diferentes, sensibilidad a fármacos, sensibilidad a la temperatura, el uso de fuentes de carbono y las respuestas al estrés (Kwok 2011).

Bioplásticos en microorganismos

El *Mirel* es un polihidroxibutirato (PHB) que se ha venido extrayendo de hidrocarburos fósiles. Actualmente existe un PHB de extracción microbiana producido por biología sintética que presenta ventajas ambientales evidentes sobre la versión derivada del petróleo; las resinas Mirel son los únicos bioplásticos sin almidón acreditados por organismos de certificación en cuanto a biodegradabilidad en suelos naturales y en el mar. De compuestos petroquímicos se obtenía también el 1,3-propanediol (PDO), principal componente de la fibra Sorona para alfombras. Recientemente se creó una cepa industrial de *Escherichia coli*, con 26 cambios genéticos, que convierte directamente la glucosa del maíz en PDO en un tanque de fermentación, igual que la cerveza o el Mirel. Organismos genéticamente manipulados producen diésel, gasolina y combustible para aviones. Y se manipulan microorganismos para detectar la presencia de arsénico en el agua potable a unas concentraciones sumamente bajas (cinco partes por mil millones).

Bioseguridad de la biología sintética

Teniendo en cuenta que los dictámenes se centran en el futuro próximo (10 años), los métodos actuales de evaluación de riesgos de los OMG y las sustancias químicas siguen siendo aplicables; sin embargo, los nuevos avances en el campo de la biología sintética pueden requerir la adaptación de los métodos existentes de evaluación de riesgos y seguridad.

A raíz de estas observaciones se encuentra activo un *task force* a nivel mundial, derivado de la COP-MOP (Convención de Diversidad Biológica) para evaluar el riesgo y marco regulatorio de esta nueva tecnología. A nivel mundial diversas organizaciones y Academias de Ciencia han formado grupos de trabajo y

discusión sobre las implicaciones del uso de estas nuevas tecnologías en la salud y el ambiente.

Se prevén retos a la hora de evaluar los riesgos de la biología sintética, tales como la integración de las células modificadas en/con organismos vivos; el desarrollo futuro de células modificadas autónomas; el uso de sistemas bioquímicos atípicos en células vivas; la aceleración de las modificaciones introducidas por las nuevas tecnologías; y el crecimiento de la “biología de garaje” entre los actores de la ciencia ciudadana. Sin embargo, es posible hacer frente a dichos retos combinando rigurosas medidas de seguridad que incluyan sistemas de biocontención, como cortafuegos e interruptores de emergencia genéticos para prevenir riesgos en materia de bioseguridad. Las nuevas tendencias de la biotecnología moderna, como la *biología sintética*, requieren ajustes en términos de capacidad física y de recurso humano, que permitan hacer un uso adecuado, eficiente y seguro de las ventajas de estas tecnologías. Así mismo, de forma paralela el seguimiento y continuo aprendizaje de las técnicas requiere un minucioso escrutinio con habilidad perceptiva y preventiva de los eventuales riesgos asociados y sus medidas de control. Esto requiere un abordaje amplio, honesto, ético y ajustado a la realidad y a la evidencia científica sin prejuicios de la pseudociencia. ■

Referencias:

- Alonso L. (2013). Biología sintética: La nueva frontera de la investigación. Investigación y Ciencia Junio 2013. Biología sintética one-oh-one. <http://biosintetica101.org/>
- Comisión Europea. 2015. Biología Sintética. Dictámenes de los Comités Científicos de los Riesgos Sanitarios Emergentes y Recientemente Identificados (SCENIHR), de los Riesgos Sanitarios y Medioambientales (SCHER) y de Seguridad de los Consumidores: http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/emerging/opinions/index_en.htm.
- Knight, T. (2003). Idempotent Vector Design for Standard Assembly of Biobricks. MIT Artificial Intelligence Laboratory; MIT Synthetic Biology Working Group.
- Kitney, R., & Freemont, P. (2012). Synthetic biology—the state of play. *FEBS letters*, 586(15), 2029-2036.
- Kwok, R. 2011. La levadura sobrevive con un genoma parcialmente sintético. *Nature News*. Sep.
- Liu, W., & Stewart, C. N. (2015). Plant synthetic biology. *Trends in Plant Science*, 20(5), 309-317.
- Quijano A. (2015). Construcción de un nuevo interruptor genético basado en recombinación específica de sitio para biología sintética de plantas (Doctoral dissertation). Universitat Politècnica de València. Departamento de Biotecnología-Departament de Biotecnologia.

*Investigador del Centro de Investigación en Biotecnología (CIB) del TEC.