

Vida sintética: Diseñando información genética por co

F. Alejandro Sánchez Flores
Instituto de Biotecnología,
UNAM
Miembro de la Academia de
Ciencias de Morelos

Posiblemente uno de los grandes anhelos y logros de la humanidad ha sido el de diseñar y crear un organismo vivo de manera sintética, definiendo qué información contendrá y las funciones de este nuevo organismo. Desde el descubrimiento de la molécula de ADN en los años 50's y cómo es su relación con la información genética, se abrió una puerta que ha permitido desarrollos tecnológicos de gran importancia. En conjunto con estos desarrollos tecnológicos, la investigación en áreas como la Genómica, ha generado resultados impactantes y con gran potencial para contribuir no solo al conocimiento humano, sino también a su bienestar. Parte de estos desarrollos dieron origen a una nueva área de la ciencia llamada *Biología Sintética*, la cual busca la creación de nuevos organismos "programables" o, visto de otra manera, la creación de microorganismos "a la carta".

generar nueva vida con reglas dictadas fuera de las leyes naturales, es muy grande. El potencial de diseñar y crear funciones que puedan ayudar a resolver ciertos problemas, también es de gran interés para la restitución del balance en el medio ambiente.

Los inicios de la Biología Sintética

La creación y síntesis de biomoléculas e incluso de información genética de manera artificial, han sido parte de muchos experimentos realizado desde los años 90's, pero que nunca llevaron a la síntesis de organismos complejos. Sin embargo, en el 2008 se registraron los primeros avances que dieron inicio a la Biología Sintética de manera formal. Investigadores del *J. Craig Venter Institute* en Estados Unidos de América publicaron los resultados de la creación del primer organismo cuyo genoma fue sintetizado artificialmente. Para esto, se basaron en la información genética de la bacteria *Mycoplasma genitalium*, que es un patógeno de transmisión sexual. Pero la patogenicidad de la bacteria no fue lo que les interesó a Craig Venter y colab-

525 genes. En este trabajo, se desarrolló una nueva metodología que permitía sintetizar moléculas muy largas de ADN, lo cual había sido un cuello de botella para la Biología Sintética. Dentro de los cambios importantes que se realizaron al genoma, fue el bloqueo de la infectividad por parte del patógeno y la introducción de alrededor de 100 bloques de información que no pertenecían al genoma original y que podían ser reconocidas como una firma o "marca de agua" que distinguen al genoma sintético del original. La creación del nuevo genoma sintético fue realizada en bloques que median algunas decenas de miles de bases y que se fueron ensamblando hasta tener el genoma completo (alrededor de 530,000 bases). Esta investigación fue el resultado de 10 años de investigación previa, que les permitió llegar a la creación de este nuevo genoma.

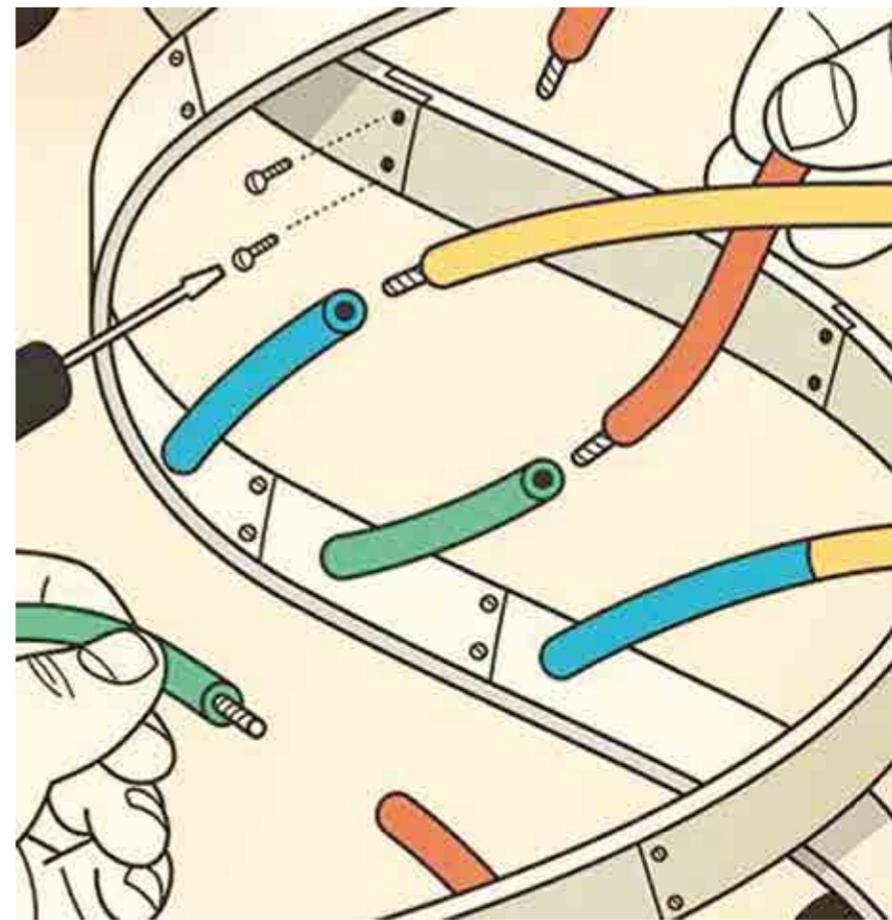
El "Frankenstein" de las bacterias

Después del gran logro que Venter y colaboradores tuvieron en el 2008 al crear el primer genoma sintético, el siguiente paso era poner esta información genética en las condiciones necesarias para crear un organismo regido por esta información. No fue sino hasta el 2010 que Daniel Gibson y colaboradores (también del *J. Craig Venter Institute*) sintetizaron un nuevo genoma basados en la especie *M. mycoides*, que es miembro del mismo género bacteriano *Mycoplasma* con el que trabajaron en el 2008. Después de sintetizar de manera artificial este nuevo genoma, lograron introducir la nueva información (alrededor de 500 genes) contenida en una molécula de ADN de 1.1 millones de bases, en una célula de la especie cercana *M. capricolum*, para así tener un nuevo organismo funcional.

Para lograr esto, fue necesario realizar varias modificaciones tanto al genoma sintético como a la célula receptora. Dado que las células bacterianas tienen mecanismos para detectar ADN extraño y degradarlo, los investigadores tuvieron que introducir "marcas" de metilación en el genoma sintético, para que fuera reconocido como propio. Estas marcas son modificaciones químicas que agregan un grupo metilo, que es un átomo de carbono con tres átomos de hidrogeno, sobre las bases del ADN en ciertas posiciones. Este mecanismo es utilizado por muchos organismos no solo para reconocer el ADN propio

del extraño, sino también para otros mecanismos de regulación. Además, tuvieron que remover ciertas enzimas en la célula receptora para que no destruyera el ADN aun con las modificaciones para evitar esto. Finalmente, *reiniciaron* la célula con el genoma sintético para así tener un organismo vivo y funcional. Es por esto que se le lla-

en el Instituto de Biología Molecular de Sistemas Molecular (Eidgenössische Technische Hochschule en suizo) en Zürich, realizaron un trabajo sin precedentes. Basados en el genoma de la bacteria *Caulobacter crescentus*, una bacteria inofensiva que habita en el agua, los investigadores suizos sintetizaron un genoma artificial con un en-



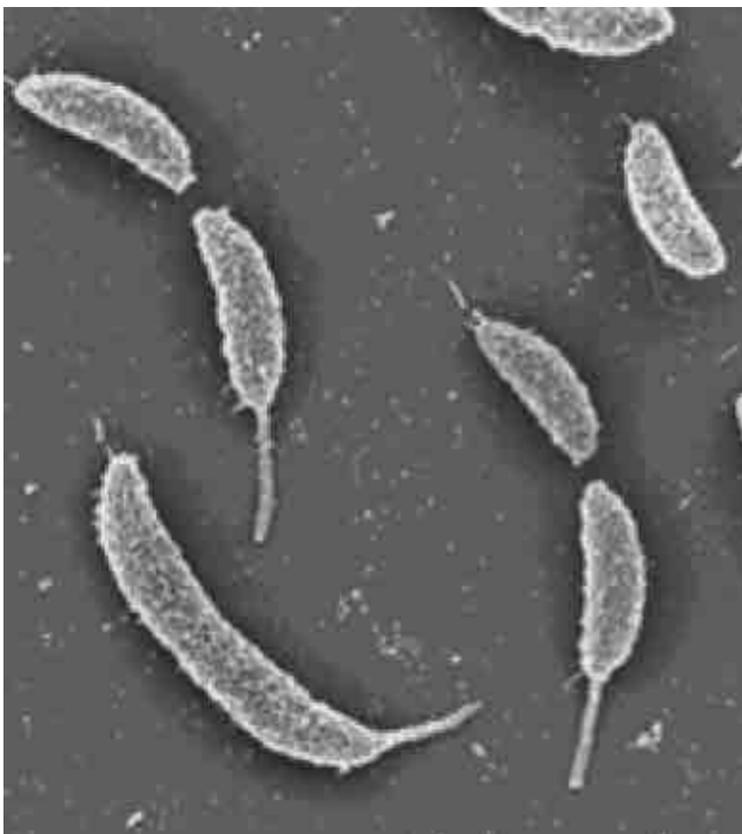
mo el "Frankenbug" o bacteria Frankenstein, haciendo alusión a la obra literaria de Mary Shelley donde un joven científico fue capaz de traer a la vida un ser humano ensamblado con partes de otros. El potencial de sintetizar organismos con información genética a modo, es muy importante ya que nos puede permitir estudiar como se regulan las redes genéticas y cuales son las funciones mínimas que le permiten a un organismo adaptarse o sobrevivir en ciertas condiciones. No esta de más mencionar que también se pueden diseñar nuevas funciones que nos permitan abordar problemas que la naturaleza no ha sido capaz aún de resolver. No obstante, aún quedaban varios retos por resolver, como trabajar con un mayor volumen de información genética y sobrepasar la limitante de los costos de sintetizar ADN.

Reescribiendo un genoma por computadora

Recientemente, un grupo de investigadores en Suiza liderados por el Profesor Beat Christen,

foque muy diferente. Usando un algoritmo de computadora, los investigadores reescribieron un genoma con un tamaño de aproximadamente 780,000 bases, donde se realizaron modificaciones que les permitieran tener una síntesis química más eficiente y por lo tanto, más barata de la molécula. También desde el punto de vista biológico, se realizó un análisis de los genes esenciales para este organismo, de tal manera que el genoma tuviera el menor tamaño posible, pero sin perder funcionalidad. Además, se aprovechó la redundancia del código genético para poder realizar cambios que no afectaran la información para codificar proteínas pero que los genes tuvieran la composición de bases que facilitara la síntesis del genoma de manera artificial. Estas modificaciones también permitieron que la síntesis de la molécula fuera más sencilla y por lo tanto reducir su costo.

Finalmente, el genoma sintético fue introducido en una célula de *C. crescentus* sin información genética y lista para recibir la



Si bien el conocimiento generado por el estudio de los seres vivos es lo que alimenta a esta nueva área, la Biología Sintética posee como objetivo el diseño de sistemas biológicos nuevos a partir de la síntesis artificial de biomoléculas. Con esto, la intención es tener organismos que puedan realizar funciones que no se encuentren en la naturaleza. Por lo tanto, el reto de

oradores, más bien fue el tamaño de su genoma (compendio de información genética). Recordemos que las bases son las moléculas que conforman los bloques básicos del ADN y que están representados por las letras A, T, G y C. Esta bacteria tiene un genoma muy simple y pequeño, el cual está formado por 580,000 bases, las cuales contienen la información para

Computadora

nueva molécula. El nuevo organismo fue bautizado como *Caulobacter ethensis-2.0*.

Con este experimento ha sido posible descifrar muchos procesos biológicos, como la división celular, la función de ciertos genes y proteínas, el descubrimiento de elementos esenciales y la flexibilidad del código genético.

Además de la reducción de tamaño del nuevo genoma, los autores comprobaron que, con tan solo 680 genes y a pesar de todos los cambios introducidos en ellos, el nuevo organismo puede tener la funcionalidad biológica sigue siendo la misma. Los autores mencionan que esto resulta una "prueba de fuego" para la Biología y nos da una idea de si realmente hemos entendido y aprendido de la genética de los organismos. Con la ayuda de los algoritmos computacionales será posible descubrir mucha información aún escondida en los genomas y se ha demostrado que se puede diseñar un genoma con las características que uno desee.

Gran potencial para la biotecnología

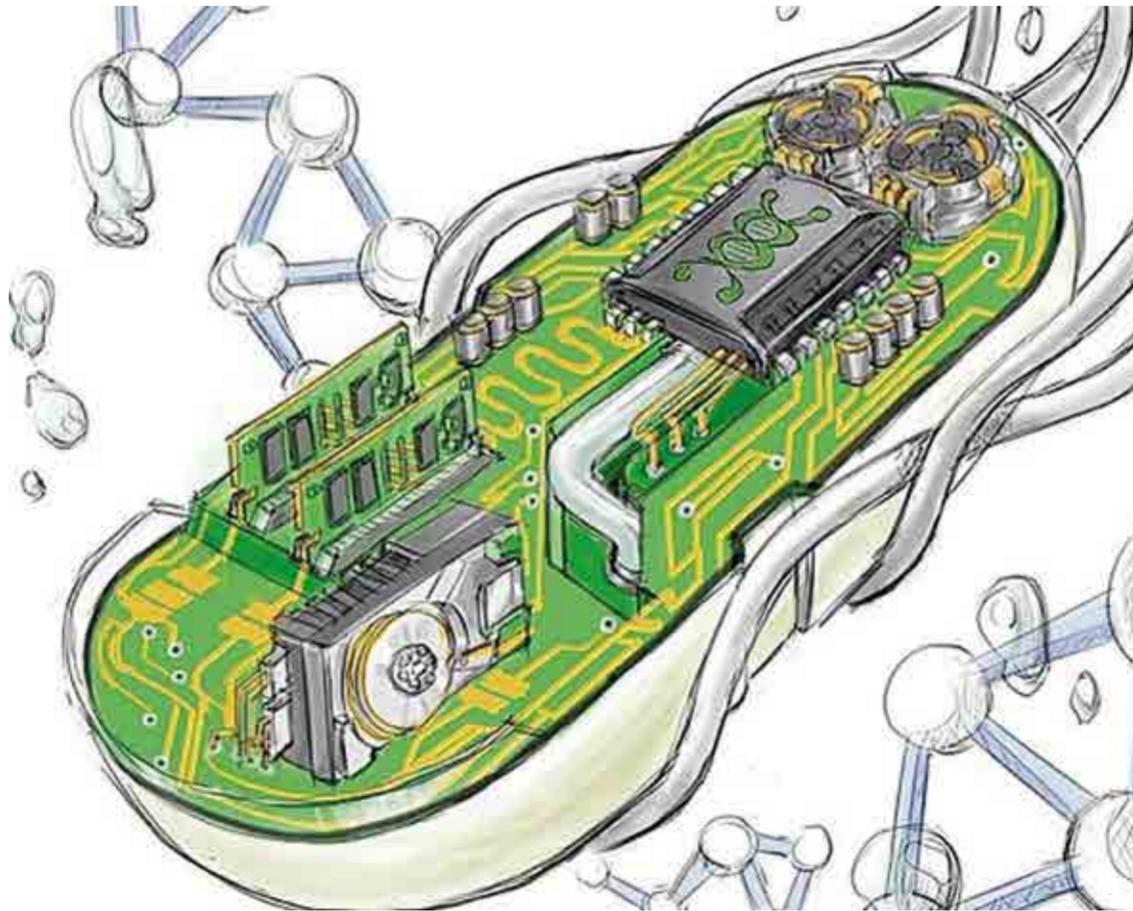
Si bien este reciente logro de la Biología Sintética aún es perfectible, ha contribuido enormemente al entendimiento de los sistemas biológicos.

En el primer esfuerzo entre los años 2008 y 2010, 20 grupos de investigación con un trabajo previo de 10 años y una inversión de 40 millones de dólares hicieron posible los primeros genomas sintéticos de *M. genitalum* y *M. mycoides*.

Sin embargo, los avances actuales y el conocimiento acumulado han permitido que un pequeño grupo de investigadores en Suiza, realizaran un genoma de mayor tamaño y complejidad, con una inversión de aproximadamente 120,000 dólares.

A diferencia del trabajo del grupo de Craig Venter, donde realizaron una copia modificada del genoma original de las dos especies de *Mycoplasma*, los investigadores suizos si reescribieron completamente el genoma, asistidos por una computadora. Esta es la diferencia más importante y el por qué esta investigación ha sido tan relevante e innovadora.

El potencial biotecnológico que tiene la Biología Sintética es el de tener organismos que puedan sintetizar compuestos de alto valor comercial a costos reducidos, así como otros productos como vacunas, vitaminas o incluso diseñar microorganismos que nos permitan degradar compuestos tóxicos



que están en el ambiente. A pesar de que los organismos existentes podrían desarrollar las capacidades necesarias para realizar funciones de biorremed-

diación, lleva mucho tiempo para que logren adaptarse y degradar dichos compuestos. Por lo tanto, el diseño de organismos sintéticos podría

ayudarnos a resolver problemas ambientales y reestablecer el balance que se ha perdido debido a la intervención humana.

Esta columna se prepara y edita semana con semana, en conjunto con investigadores morelenses convencidos del valor del conocimiento científico para el desarrollo social y económico de Morelos. Desde la Academia de Ciencias de Morelos externamos nuestra preocupación por el vacío que genera la extinción de la Secretaría de Innovación, Ciencia y Tecnología dentro del ecosistema de innovación estatal que se debilita sin la participación del Gobierno del Estado.

Referencias

<https://www.pnas.org/content/116/16/8070>
<https://science.sciencemag.org/content/329/5987/52>
https://science.sciencemag.org/content/319/5867/1215?ijkey=b48908d4174e10c8d3e779823a754b837aae2373&keytype=tf_ipsecsha
https://es.wikipedia.org/wiki/Biolog%C3%ADa_sint%C3%A9tica

Para actividades recientes de la Academia y artículos anteriores puede consultar: www.acmor.org.mx



La BIOTECNOLOGÍA te beneficia

Al producir insecticidas, combustibles y hasta electricidad por medio de sistemas biológicos sin afectar el medio ambiente.

#LaBiotecnologíaTeBeneficia