

# Quimeras genéticas: reflexiones sobre la biología sintética

*En memoria del profesor Adhermar Liqitaya Montiel, cuya pasión por esta disciplina nos inspira hasta hoy. Siempre te recordaremos.*

La biología sintética se enfoca en el diseño y la creación de nuevos circuitos genéticos que se incorporan a los organismos vivos para conferirles habilidades diferentes a las que normalmente tenían. Aquí describimos los orígenes de esta disciplina, la diferencia con la ingeniería genética, algunas de las posibles aplicaciones y su impacto en la actualidad.

**Q**uimera fue un terrible monstruo, famoso en la mitología griega. Según cuenta la historia, tenía cabeza de león, cuerpo de cabra y cola de serpiente. Como todos los terribles monstruos famosos, al menos los mitológicos, murió a manos de un héroe no menos célebre, Belerofonte, quien logró dicha hazaña montado sobre Pegaso, el caballo alado. La imaginación de los dioses del Olimpo era lo único necesario para poder crear quimeras, pegasos, centauros, hidras y demás criaturas a voluntad. A los humanos, con todas nuestras limitaciones, no nos queda otro remedio que usar estrategias diferentes para diseñar criaturas similares, aunque con resultados mucho más modestos.

Una de estas estrategias es la biología sintética, rama que estudia la base material y funcional de los sistemas biológicos que puedan ser diseñados, creados, modificados y utilizados. Como toda buena definición, ésta nos pone límites porque deja fuera muchas de las características de dicha disciplina. Una de ellas es que entre sus herramientas está la que permite “cortar y pegar” el ADN. ¿Con esto no podríamos tomar parte del ADN de un león, parte del de una cabra y parte del de una serpiente para hacer una quimera?

La idea de “cortar y pegar” el ADN de los seres vivos no es nueva ni exclusiva de esta disciplina, ya que es una de las herramientas que comparte con la ingeniería genética. Este último término se acuñó para describir aquellos desarrollos biotecnológicos que permitían, entre varias cosas, transferir genes de un organismo a otro. La tecnología del ADN recombinante, conocida como la acción de “cortar y pegar” el ADN, se desarrolló desde hace casi 50 años y se ha utilizado en múltiples aplicaciones. Una de las primeras, y más conocidas, es la producción de insulina humana por bacterias *Escherichia coli* modi-

ficadas. Dichas “bacterias quiméricas” permitieron tener una producción más rápida y económica de esta hormona, para mejorar con ello la calidad de vida de las personas diabéticas.

Entonces, ¿para qué inventar más nombres, como el de biología sintética, y acrecentar la confusión? Para responder, quizá valga la pena mencionar qué diferencia hay con la ingeniería genética. En el centro del paradigma contemporáneo de la disciplina que nos atañe, hay un debate no sólo con respecto al diseño y la creación de nuevos seres vivos con alguna utilidad, sino también en torno a la posibilidad



de homogeneizar los estándares de diseño utilizados. En otras palabras, el dilema se refiere a si es posible concebir a los seres vivos como un ensamblaje coherente de unidades funcionales o módulos que se pueden diseñar y configurar más o menos de una manera flexible.

### Orígenes de la biología sintética

A inicios del siglo XX, el biólogo francés Stéphane Leduc utilizó el término *biología sintética* para proponer una concepción de la vida según la cual las formas y dinámicas de la física y de la química pudieran explicar la estructura y función de los seres vivos. En el segundo volumen de su serie *Etudes de biophysique*, convenientemente titulado *La Biologie Synthétique*, Leduc recapitulaba un esfuerzo empírico para comprender la vida a partir de la reproducción por fuerzas físicas y sustancias químicas de todos los fenómenos biológicos, y con ello explicaba la continuidad entre la materia viva y la no viva, paso a paso. Luego entonces, Leduc se preguntaba si es posible crear una célula desde cero a partir de los ingredientes químicos que la componen.

Las técnicas del ADN recombinante fueron el primer acercamiento para crear sistemas biológicos utilizando el conocimiento adquirido respecto a la manera en que el ADN instruye la síntesis de los bloques materiales de la vida. Sin embargo, la tarea de la ingeniería genética con la tecnología del ADN recombinante implicaba, de alguna manera, sólo to-

mar las instrucciones de un organismo y colocarlas en la maquinaria molecular de otro ser vivo.

En el año 2000 se dio un gran paso para la biología sintética, pues se publicaron los primeros reportes con respecto a circuitos genéticos que daban una función diseñada de manera externa a una célula. Por un lado, se encontró el *toggle switch* (interrup-tor de palanca), que buscaba simular en los circuitos de retroalimentación genéticos dos estados estables que pudieran ser modificados con señales externas, justo como en un interruptor que permite cambiar el flujo de la corriente eléctrica dependiendo de su posición. Por otro lado, el descubrimiento de otros circuitos y su posterior diseño externo, como el del **represilador**, llevó a la elucidación de circuitos oscilatorios que mantuvieran a las células en más de dos sistemas estables que pudieran cambiar dependiendo de los estímulos externos. Adicionalmente, en los inicios de este milenio, cual augurio de los cambios en la manera en que se desarrolla la biología del siglo XXI, quienes empezaron a trabajar en la rama de la biología sintética se comenzaron a cuestionar seriamente si era posible extender los dominios de las máquinas y de lo vivo para crear organismos que fueran programables.

Uno de los fundamentos del diseño de organismos en la biología sintética es el uso de partes biológicas que tengan el mismo estándar para cualquier investigación o emprendimiento. Estas partes han sido llamadas *biobricks* en inglés, emulando la idea de ladrillos o bloques de construcción que pueden

**Represilador**  
Circuito genético sintético que produce oscilaciones entre dos estados en la expresión de genes.



organizarse en distintas configuraciones conforme a la creatividad de quien los usa. Estos *biobricks*, o biopartes, se podrían considerar como unidades funcionales estandarizadas del ADN, como si fueran componentes de un circuito digital.

La visión optimista de la biología sintética apunta a que, teniendo un catálogo de estas biopartes, sería posible diseñar y crear sistemas o construcciones genéticas del mismo modo que se hace en la ingeniería con los circuitos o con los bloques de construcción. De esta forma, dichas construcciones genéticas pueden insertarse en células vivas para conferirles capacidades diferentes, que van desde producir o sintetizar sustancias hasta realizar operaciones lógicas y resolver computacionalmente problemas matemáticos, para constituir así verdaderas computadoras vivas. Este enfoque ya se ha implementado en cierta medida y, a pesar de sus limitaciones, ha tenido resultados asombrosos.

### Aplicaciones e implementaciones de la biología sintética

No sería posible aquí ser exhaustivos al describir las aplicaciones y desarrollos en los que trabajan numerosos grupos, tanto en universidades y centros de investigación como en la industria. Pero nos centraremos en algunas que nos parecen particularmente interesantes o prometedoras, o que dejan claro los alcances de la biología sintética.

Una de las primeras aplicaciones de la biología sintética surgió directamente de la idea del *toggle switch*. Considerando que las condiciones en las que se desarrollan los seres vivos pueden influir en los estados en los que se encuentre el interruptor de un circuito genético, resulta intuitivo crear un interruptor que ayude a detectar ciertas condiciones ambientales y enviar una señal de regreso dependiendo de lo que se encuentre. Estos tipos de indicadores –o, propiamente dicho, biosensores– se han implementado en diversas maneras.

La biorremediación es una tecnología que emplea el potencial metabólico de distintos sistemas biológicos para promover la destrucción o transformación de ciertos compuestos químicos contaminantes en

otros menos nocivos para los organismos y para el ambiente. Son muchos los casos de éxito en los que se han tratado sitios contaminados por compuestos como hidrocarburos, solventes, explosivos, pesticidas y otros. Sin embargo, para restaurar aquellas áreas afectadas por sustancias recalcitrantes, como las dioxinas, plaguicidas o incluso compuestos radioactivos, parece ser evidente que se necesitan organismos biológicos con una mayor capacidad metabólica. La biología sintética plantea soluciones ante problemas como éste y provee herramientas óptimas para la biorremediación. Esto se logra reemplazando o agregando circuitos genéticos y regulatorios modificados en ciertas células para conferir la capacidad de degradar los compuestos problemáticos, de tal forma que el organismo integra el contaminante a su metabolismo, lo procesa y convierte en sustancias de desecho totalmente inocuas.

Por otra parte, en el campo de la medicina se pueden implementar estrategias de la biología sintética para el tratamiento de diversas enfermedades; por ejemplo, el cáncer. En general, puede decirse que las células que se vuelven cancerosas tienen un “conflicto de identidad” y por una multitud de posibles causas empiezan a dividirse de manera descontrolada. Esto se detecta a nivel de los genes que se encuentran “prendidos” o “apagados”. En la actualidad hay esfuerzos de investigación dirigidos a desarrollar circuitos genéticos sintéticos que, una vez implantados en las células, las capaciten para detectar, a su vez, si otra célula es cancerosa. Si además se puede inducir a las células cancerosas a una muerte celular programada, o suicidio celular, se tendrá entonces una terapia no invasiva contra esta enfermedad, pues únicamente se estaría actuando contra las células cancerosas en el momento en que se detecten en el cuerpo. Algo similar se podría implementar en el diagnóstico y tratamiento de las infecciones, al capacitar mediante construcciones sintéticas a las células del cuerpo para desplegar una reacción más rápida y efectiva contra los virus y bacterias.

En un ámbito relacionado, también es posible utilizar microorganismos modificados, dotados de funciones no naturales, para producir precursores de fármacos costosos. Uno de los casos más conocidos



es el de la producción de artemisinina, extraída de la planta *Artemisia annua*, que se usa para combatir la malaria. Esta sustancia puede ser sintetizada por métodos químicos, pero con costos económicos muy altos. En la actualidad, se obtiene dicho fármaco gracias a la biosíntesis de un precursor, llamado ácido artemisínico, en levaduras, lo cual reduce significativamente los costos de producción.

■ **Algunas implicaciones**

■ A pesar de las aplicaciones e implementaciones descritas arriba, es importante mencionar que la realidad biológica es mucho más compleja que la inserción de circuitos para lograr que los organismos lleven a cabo nuevas funciones. Una de las críticas que frecuentemente recibe el paradigma de la biología sintética es por tratar a los sistemas biológicos de una manera francamente reduccionista. En efecto,

detrás de esta visión hay una suposición, más o menos explícita: que entender el comportamiento de las componentes de un sistema podría permitir conocer su dinámica y comportamiento general. Los seres vivos, y en general los sistemas biológicos, constituyen ejemplos por excelencia de que esta concepción no es válida en general. De las interacciones de unidades relativamente simples, o al menos susceptibles de ser descritas con cierto detalle, surgen comportamientos y propiedades nuevas que están muy lejos de poder ser entendidos y, mucho menos, predichos.

Si bien esta incertidumbre intrínseca de la biología sintética es una de las razones que frena el desarrollo de nuevas propuestas, también se deben resolver otros retos para poder explotar el potencial que se le atribuyó a esta disciplina a inicios del presente milenio y que hasta ahora ha resultado insatisfactorio. Por ejemplo, muchos de los proyectos exitosos de la biología sintética se han limitado a diseñar un solo circuito compartido por todas las células modificadas, sin considerar aquellos casos en que las células forman parte de un todo más complejo, o bien ha creado circuitos que sólo puedan dar origen a un número limitado de estados estables.

La biología sintética busca complejizar y superar las limitaciones que le han impedido explotar su potencial mediante –entre otras medidas– el uso de consorcios microbianos, que son comunidades de dos o más especies de microorganismos que coexisten en una relación de ayuda mutua. La biología sintética ha comenzado a trabajar con estas comunidades de microorganismos reconociendo que se pueden intervenir diferentes microorganismos de manera paralela para que los circuitos genéticos se compartan entre los integrantes del consorcio microbiano sintético. Un ejemplo de esta estrategia es el proyecto SynBio4Flav, cuyo objetivo consiste en crear consorcios microbianos sintéticos que puedan producir flavonoides, una familia de compuestos de origen vegetal que han mostrado tener propiedades benéficas para la salud y la industria. Desde SynBio4Flav se construyen los elementos necesarios para crear circuitos genéticos que, al ser distribuidos en diferentes organismos microbianos, permitan

la síntesis de estos compuestos de una manera más rápida.

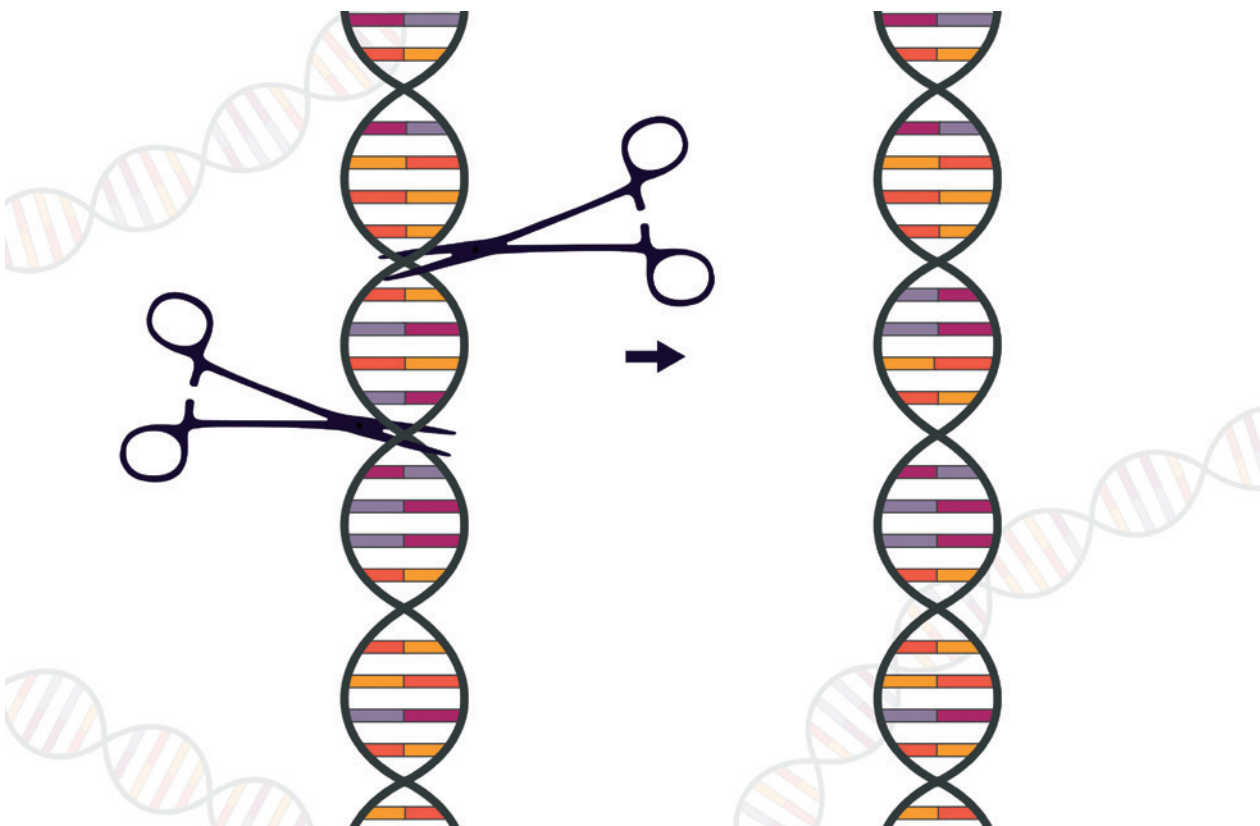
Estas últimas propuestas aún deben madurar y desarrollar las capacidades de escalabilidad que permitan su implementación industrial, así como la robustez de los circuitos para tener células multies- tables capaces de responder a diferentes estímulos de manera predecible. A pesar de lo anterior, resulta esperanzador que los organismos genéticamente modificados, así como los organismos sintéticos, pueden funcionar dentro de los contextos y usos específicos para los cuales fueron diseñados, lo cual, más que re- futar la complejidad de los seres vivos, se convierte en un tema profundamente apasionante para inspi- rar nuevos descubrimientos y concepciones sobre este fenómeno que llamamos vida.

### ■ La biología sintética y la sociedad

■ Los contextos de descubrimiento e implementa- ción de los desarrollos tecnológicos invariablemente estarán marcados por las condiciones socioeconómi- cas y culturales en las cuales surjan; en este sentido,

los desarrollos biotecnológicos no son la excepción. El potencial de generar nuevos métodos de diagnós- tico y terapias, sensores, entre otros, es inmenso, pe- ro no se debe dejar de lado la reflexión y la acción desde la ciencia y demás sectores de la sociedad para analizar cómo las innovaciones tecnológicas se in- corporan a nuestro mundo actual. Se prevé que a mediano y largo plazo los avances de la biología sin- tética, junto con otras disciplinas, como la nanotec- nología, modifiquen en gran medida el estilo de vida de la sociedad.

Uno de los objetivos del arte es reflejar y tratar de reproducir la realidad por medio de las herramientas de las que dispone cada artista, así como a partir de las percepciones sobre el mundo en donde vive. Es una forma de conciencia social. Al igual que la cien- cia, el arte es un poderoso instrumento de reflexión y reconocimiento de nuestro entorno. El surgimiento de la biología sintética ha inspirado la imaginación hacia nuevas realidades que buscan imitar las impre- siones que nos genera el mundo natural. Algunos ar- tistas se imaginan cómo serían las cosas si pudieran abstraer lo surreal al mundo físico; es decir, si fuera



posible romper los límites de la naturaleza, imitarla y hacerla sintética. Este pensamiento permaneció en las mentes creativas y surgió como una corriente artística: el bioarte. Eduardo Kac es considerado pionero, con sus obras “Gen artístico” y “Alba” (un conejo que produce una proteína fluorescente), presentadas en 1999 en el Festival Ars Electrónica, en Brooklyn. En la actualidad, somos espectadores de una multitud de esfuerzos, tanto de artistas que usan técnicas de biología sintética como de especialistas científicos que abordan tareas artísticas, quienes con sus obras buscan tener un acercamiento con la sociedad, más allá de cualquier utilidad que puedan tener la ciencia o las expresiones artísticas, además de reflejar nuestras expectativas e incluso temores.

En la mitología clásica, Prometeo era un Titán conocido por estar a cargo de la creación de los hombres, junto con su hermano Epimeteo. Prometeo no sólo dotó a los hombres con todo aquello que fuera necesario para sobrevivir, sino que les regaló una chispa proveniente del carro del Sol, con lo cual pudieron dominar y utilizar el fuego, que les permitiría desarrollar todos los dones otorgados, las ciencias y las artes. Dicha acción enfureció a Zeus, quien con-

sideraba el fuego un elemento divino. En respuesta, Zeus creó a la primera mujer, Pandora, a quien envió a los hombres con una caja que contenía todos los males del mundo. Pandora, al abrir la caja, liberó estos males para culminar la venganza de Zeus. Las metáforas de este episodio mitológico parecen evidentes: el conocimiento y el poder de dominación sobre todas las ciencias y las artes, representadas por el fuego, pueden suponer las dos caras de una misma moneda: la capacidad para mejorar el mundo y ponerlo a nuestro servicio, pero también poder desencadenar consecuencias desastrosas para nuestro porvenir.

### ■ Conclusiones

■ Los avances en la biología sintética han prometido numerosos beneficios en distintos ámbitos: medicina, energía, ambiente, investigación básica, entre otros. No obstante, al tratarse del diseño con fines pragmáticos de sistemas biológicos inexistentes, los estudios en este campo se ven constantemente implicados en múltiples discusiones éticas, legales y sociales. Conforme las barreras de escalabilidad y robustez que hoy frenan a la biología sintética vayan superándose, nos familiarizaremos con la importancia de reflexionar acerca de las implicaciones de estas acciones y la responsabilidad que adquirimos al impulsarlas.

La posibilidad de dotar a organismos de capacidades o características que normalmente no poseen, e incluso la perspectiva de generar vida desde cero, abre las puertas a reflexiones en torno a las consecuencias y los riesgos de crear estos organismos sintéticos. Esto obliga a todos los agentes sociales involucrados en el desarrollo e implementación de la biología sintética a actuar de una forma responsable bajo un principio precautorio, que por un lado permita el desarrollo de aquellas tecnologías útiles para la humanidad, pero que a la vez evite las consecuencias negativas, ya sea para la humanidad, el ambiente o la sociedad. Así como hemos observado que los consorcios microbianos se organizan para garantizar la supervivencia y el beneficio mutuo, nuestras acciones deben considerar que no existi-



mos de manera aislada al resto de los seres vivos, incluidos aquellos que nos sirven para algún propósito. Por ello, los debates éticos en cuanto a la bioseguridad y contención del riesgo biológico, así como las reglas y leyes que deriven de dicho debate responsable y precavido, tendrán que venir acompañados de una reflexión sobre nuestro papel y responsabilidad como humanidad, hacia el planeta y con el resto de los seres vivos que en él habitan.

### Taller de Biología Sintética

Facultad de Ciencias, Universidad Nacional Autónoma de México.  
ciencias.igem2020@gmail.com

### Integrantes del Taller de Biología Sintética (2019-2020):

Paola J. Aldana Vanegas, José A. Alonso-Pavón, Alison S. Cervantes Contreras, María S. del Río Pisula, Andrés Garibay Luzaurreta, Natalia Godínez Aldana, Gabriela Guzmán Favila, Adhermar Licitaya Montiel, Luis J. Martínez Lomelí, Benjamín Mendoza Téllez, Ingrid Miranda-Pérez, Pablo Padilla Longoria, Carlos Pimentel Ruiz, Miguel A. Rosas Paz, Mario Sánchez-Domínguez y Karen Santillán-Garrido.

### Referencias específicas

- Anderson, J., N. Strelkova, G. B. Stan, T. Douglas, J. Savulescu, M. Barahona y A. Papachristodoulou (2012), "Engineering and ethical perspectives in synthetic biology: Rigorous, robust and predictable designs, public engagement and a modern ethical framework are vital to the continued success of synthetic biology", *EMBO Reports*, 13(7):584-590.
- Cameron, D. E., C. J. Bashor y J. J. Collins (2014), "A brief history of synthetic biology", *Nature Reviews Microbiology*, 12(5):381-390.
- López del Rincón, D. (2015), *Bioarte. Arte y vida en la era de la biotecnología*, vol. 33, Madrid, Akal.
- Meng, F. y T. Ellis (2020), "The second decade of synthetic biology: 2010–2020", *Nature Communications*, 11(1):1-4.
- Porcar, M. y J. Peretó (2014), *Synthetic biology: from iGEM to the artificial cell*, Países Bajos, Springer.
- Zhu, R., J. M. del Río-Salgado, J. García-Ojalvo y M. B. Elowitz (2022), "Synthetic multistability in mammalian cells", *Science*, 375(6578):eabg9765.