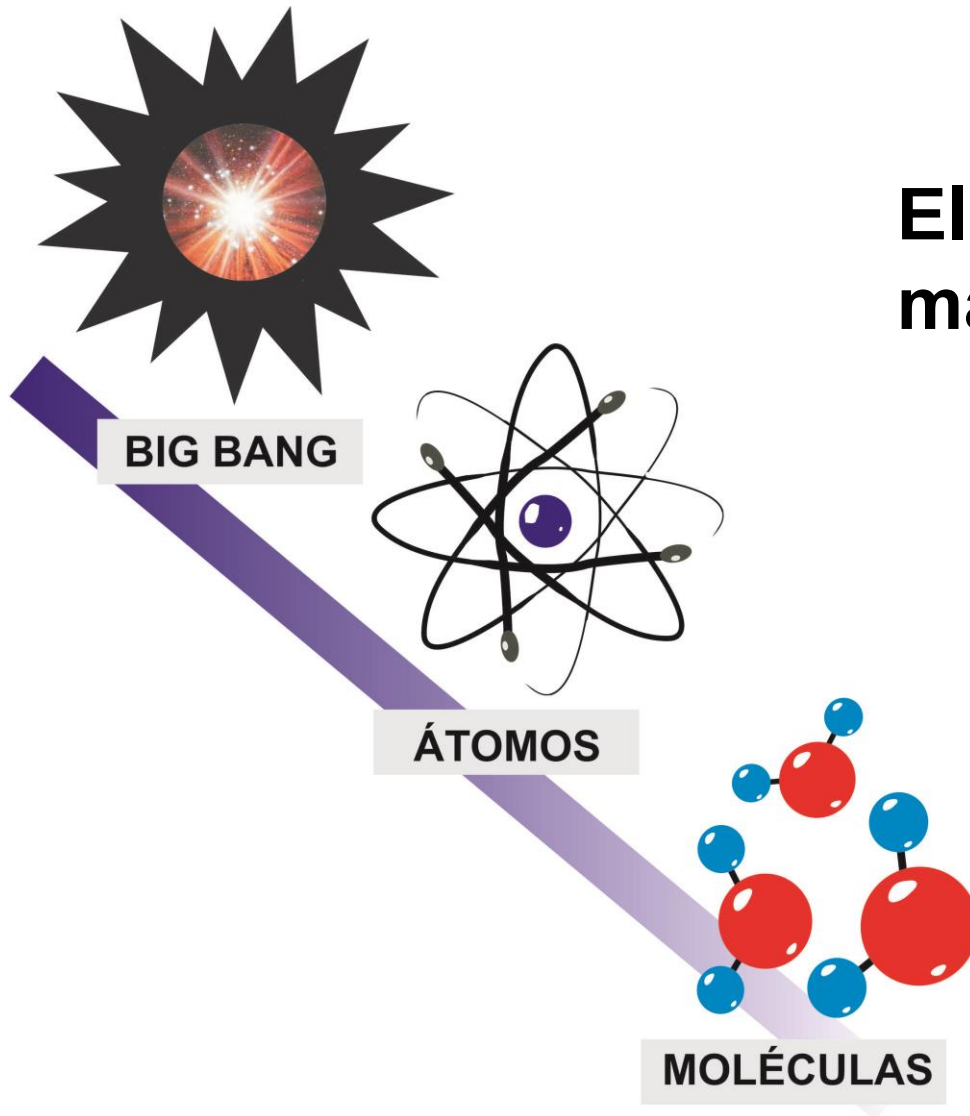


Biotecnología y Biología sintética,
o el **PRESENTE** y el **FUTURO**
sobre la aplicación de la
materia viva en la producción de
bienes y servicios

El camino hacia la materia viva...



El camino hacia la materia viva...



GALAXIAS



ESTRELLAS

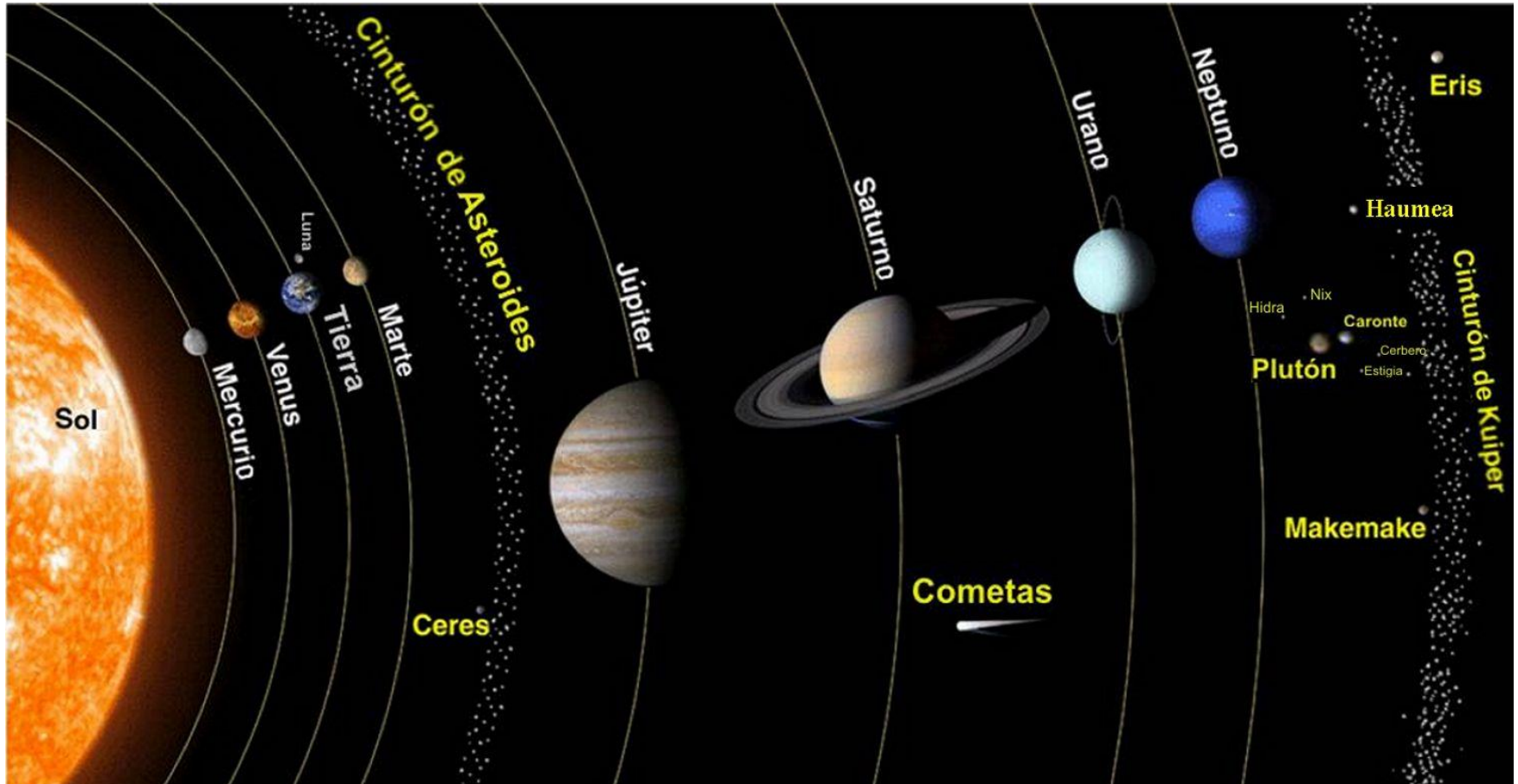


PLANETAS



LA TIERRA

Hace alrededor de 4,5 mil millones de años sucede un proceso de **abiogénesis**



Hace alrededor de **4,5 mil millones** de años sucede un proceso de **abiogénesis**



Hace alrededor de **4,5 mil millones** de años sucede un proceso de **abiogénesis**

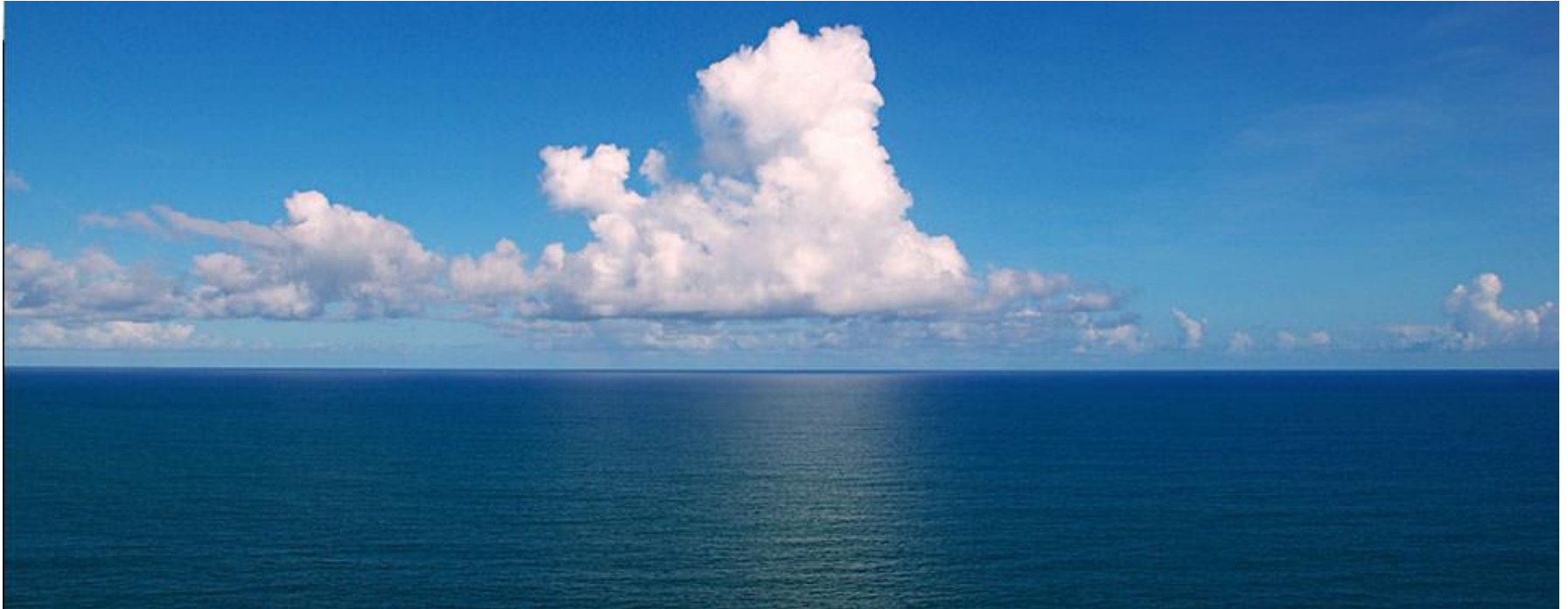


TABLA PERIÓDICA DE LOS ELEMENTOS

<http://www.periodni.com/es/>

PERIODO	GRUPO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
1	IA	1	2																VIIIA
1		1.0079																	2 4.0026
2		3 6.941	4 9.0122																
3		11 22.990	12 24.305																
4		19 39.098	20 40.078	21 44.956	22 47.867	23 50.942	24 51.996	25 54.938	26 55.845	27 58.933	28 58.693	29 63.546	30 65.38	31 69.723	32 72.64	33 74.922	34 78.96	35 79.904	36 83.798
5		37 85.468	38 87.62	39 88.906	40 91.224	41 92.906	42 95.94	43 (98)	44 101.07	45 102.91	46 106.42	47 107.87	48 112.41	49 114.82	50 118.71	51 121.76	52 127.60	53 126.90	54 131.29
6		55 132.91	56 137.33	57-71	72 178.49	73 180.95	74 183.84	75 186.21	76 190.23	77 192.22	78 195.08	79 196.97	80 200.59	81 204.38	82 207.2	83 208.98	84 (209)	85 (210)	86 (222)
7		87 (223)	88 (226)	89-103	104 (267)	105 (268)	106 (271)	107 (272)	108 (277)	109 (278)	110 (281)	111 (280)	112 (285)	113 (...)	114 (287)	115 (...)	116 (291)	117 (...)	118 (...)
		Fr	Ra	Ac-Lr	Rf	Db	Sg	Bh	Hs	Mt	Ds	Rg	Cm	Uut	Fl	Uup	Lv	Uus	Uuo
		FRANCIO	RADIO	ACTINÓIDOS	RUTENIO	DUBNIO	SEABORGIO	BOHRIO	HASSIO	MEITNERIO	DARMSTADTIO	ROENTGENIO	COPERNICIO	UNUNTRIO	FLEROVIO	UNUNPENTIO	UNHEMIO	UNUNSEPTIO	UNUNOCTIO

LANTÁNIDOS														
57 138.91	58 140.12	59 140.91	60 144.24	61 (145)	62 150.36	63 151.96	64 157.25	65 158.93	66 162.50	67 164.93	68 167.26	69 168.93	70 173.05	71 174.97
La	Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu
LANTANO	CERIO	PRASEODIMO	NEODIMIO	PROMETIO	SAMARIO	EUROPIO	GADOLINIO	TERBIO	DISPROSIO	HOLMIO	ERBIO	TULIO	YTERBIO	LUTECIO
ACTINÍDOS														
89 (227)	90 232.04	91 231.04	92 238.03	93 (237)	94 (244)	95 (243)	96 (247)	97 (247)	98 (251)	99 (252)	100 (257)	101 (258)	102 (259)	103 (262)
Ac	Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lr

(1) Pure Appl. Chem., 61, No. 11, 2131-2156 (2009)
 Las masas atómicas relativas se expresan con cinco cifras significativas. El elemento no tiene núcleos estables. El valor encerrado en paréntesis, por ejemplo [209], indica el número de masa de más larga vida del elemento. Sin embargo tres de tales elementos (Th, Pa y U) tienen una composición isotópica terrestre característica, y para estos es tabulado

Copyright © 2012 Eri Generali

<http://www.periodni.com/es/>

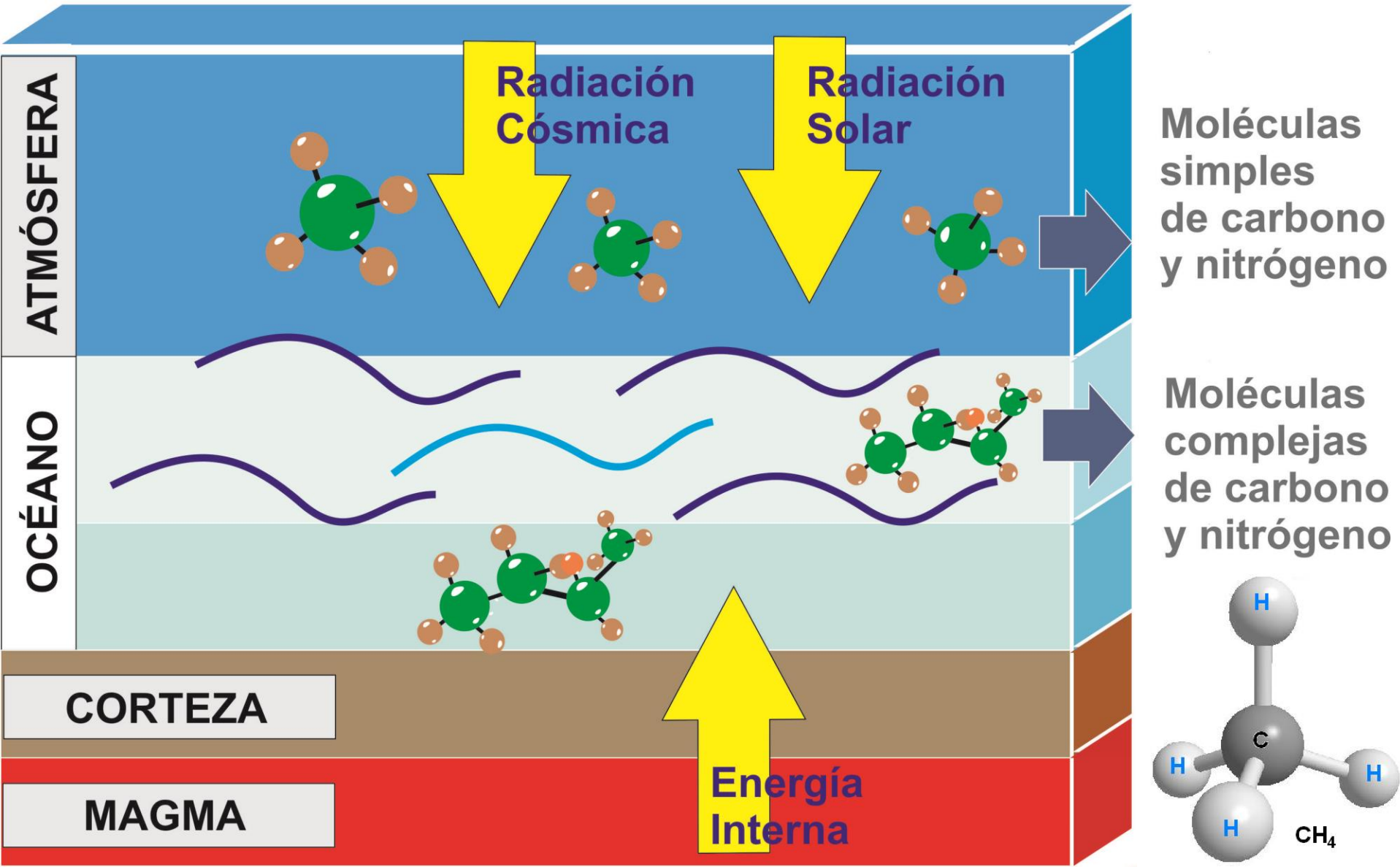
Copyright © 2012 Eni Generali

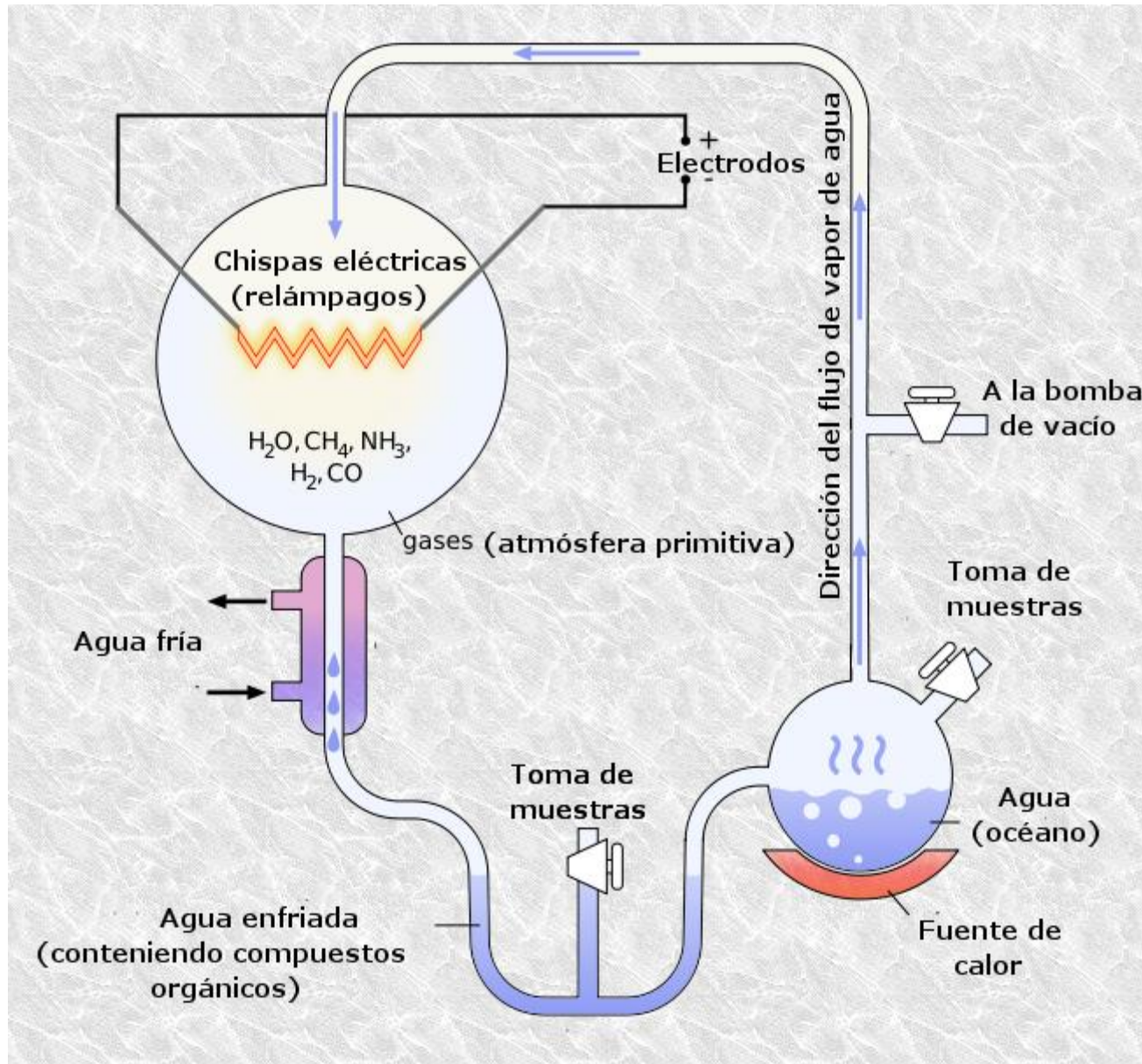
Las masas atómicas relativas se expresan con cinco cifras significativas. El elemento no tiene núcleos estables. El valor encerrado en paréntesis, por ejemplo [209], indica el número de masa de más larga vida del elemento. Sin embargo tres de tales elementos (Th, Pa y U) tienen una composición isotópica terrestre característica, y para estos es tabulado

LANTANÍDOS														
57 138.91	58 140.12	59 140.91	60 144.24	61 (145)	62 150.36	63 151.96	64 157.25	65 158.93	66 162.50	67 164.93	68 167.26	69 168.93	70 173.05	71 174.97
La	Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu
LANTANO	CERIO	PRASEODIMO	NEODIMIO	PROMETIO	SAMARIO	EUROPIO	GADOLINIO	TERBIO	DISPROSIO	HOLMIO	ERBIO	TULIO	YTERBIO	LUTECIO

ACTINÓIDOS														
89 (227)	90 232.04	91 231.04	92 238.03	93 (237)	94 (244)	95 (243)	96 (247)	97 (247)	98 (251)	99 (252)	100 (257)	101 (258)	102 (259)	103 (262)
Ac	Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lr

Moléculas basadas en esqueletos de carbono se multimerizan...





Experimento de Stanley Miller y Harold Urey

A high-yielding, strictly regioselective prebiotic purine nucleoside formation pathway

Sidney Becker,* Ines Thoma,* Amrei Deutsch, Tim Gehrke, Peter Mayer, Hendrik Zipse, Thomas Carell†

The origin of life is believed to have started with prebiotic molecules reacting along unidentified pathways to produce key molecules such as nucleosides. To date, a single prebiotic pathway to purine nucleosides had been proposed. It is considered to be inefficient due to missing regioselectivity and low yields. We report that the condensation of formamidopyrimidines (FaPys) with sugars provides the natural *N*-9 nucleosides with extreme regioselectivity and in good yields (60%). The FaPys are available from formic acid and aminopyrimidines, which are in turn available from prebiotic molecules that were also detected during the Rosetta comet mission. This nucleoside formation pathway can be fused to sugar-forming reactions to produce pentosides, providing a plausible scenario of how purine nucleosides may have formed under prebiotic conditions.

LETTER

<https://doi.org/10.1038/s41586-019-1371-4>

Peptide ligation by chemoselective aminonitrile coupling in water

Pierre Canavelli¹, Saidul Islam¹ & Matthew W. Powner^{1*}

Amide bond formation is one of the most important reactions in both chemistry and biology^{1–4}, but there is currently no chemical method of achieving α -peptide ligation in water that tolerates all of the 20 proteinogenic amino acids at the peptide ligation site. The universal genetic code establishes that the biological role of peptides predates life's last universal common ancestor and that peptides played an essential part in the origins of life^{5–9}. The essential role of sulfur in the citric acid cycle, non-ribosomal peptide synthesis and polyketide biosynthesis point towards thioester-dependent peptide ligations preceding RNA-dependent protein synthesis during the evolution of life^{5,9–13}. However, a robust mechanism for aminoacyl thioester formation has not been demonstrated¹³. Here we report a chemoselective, high-yielding α -aminonitrile ligation that exploits only prebiotically plausible molecules—hydrogen sulfide, thioacetate^{12,14} and ferricyanide^{12,14–17} or cyanoacetylene^{8,14}—to yield α -peptides in water. The ligation is extremely selective for α -aminonitrile coupling and tolerates all of the 20 proteinogenic amino acid residues. Two essential features enable peptide ligation in water: the reactivity and pK_{aH} of α -aminonitriles makes them compatible with ligation at neutral pH and *N*-acylation stabilizes the peptide product and activates the peptide precursor to (biomimetic) *N*-to-*C* peptide ligation. Our model unites prebiotic aminonitrile synthesis and biological α -peptides, suggesting that short *N*-acyl peptide nitriles were plausible substrates during early evolution.



Presencia de moléculas orgánicas en meteoritos

Así, en el **planeta Tierra** primitivo abundaban...

las **MACROMOLÉCULAS**:

LÍPIDOS

CARBOHIDRATOS

PROTEÍNAS

ÁCIDOS NUCLEICOS

Moléculas que forman micelas y bicapas en agua

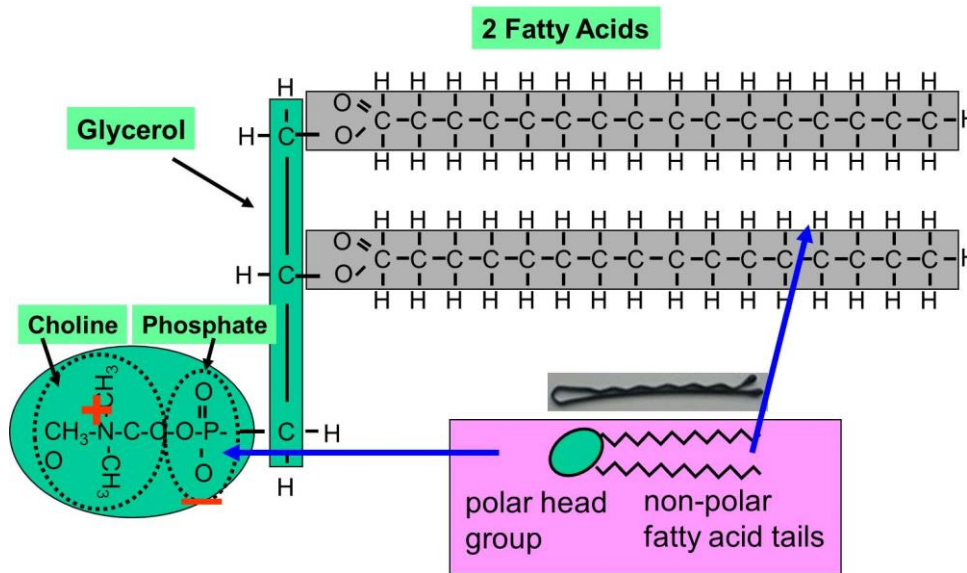
Polímeros que almacenan energía en sus enlaces.
También forman estructuras

Polímeros con alto contenido de información.
Catalizan procesos químicos

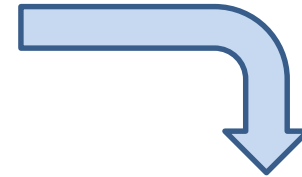
Polímeros con alto contenido de información.
Se acoplan a proteínas.
ARN y ADN



Los lípidos...

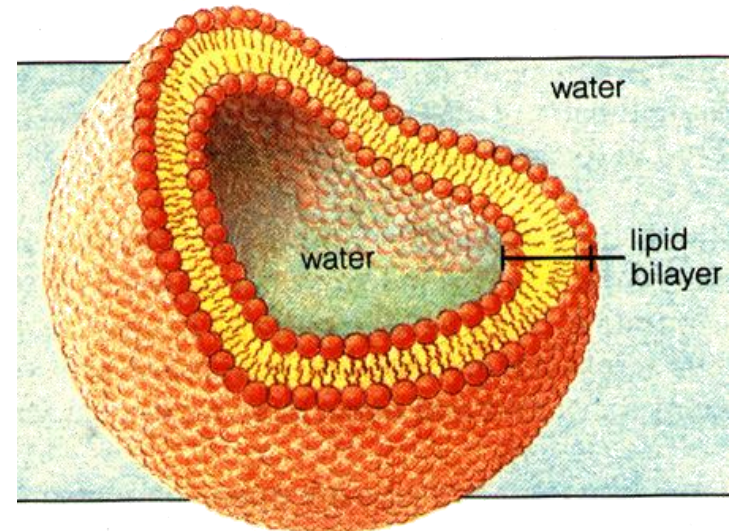


fosfolípidos

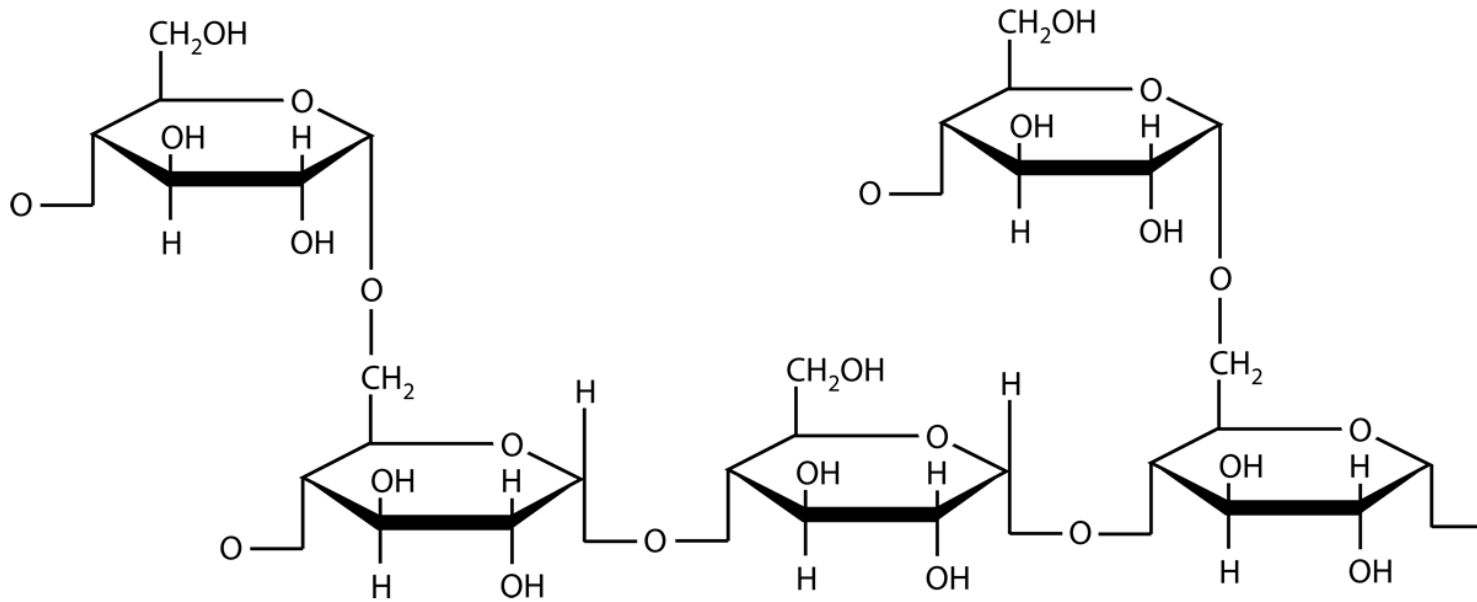
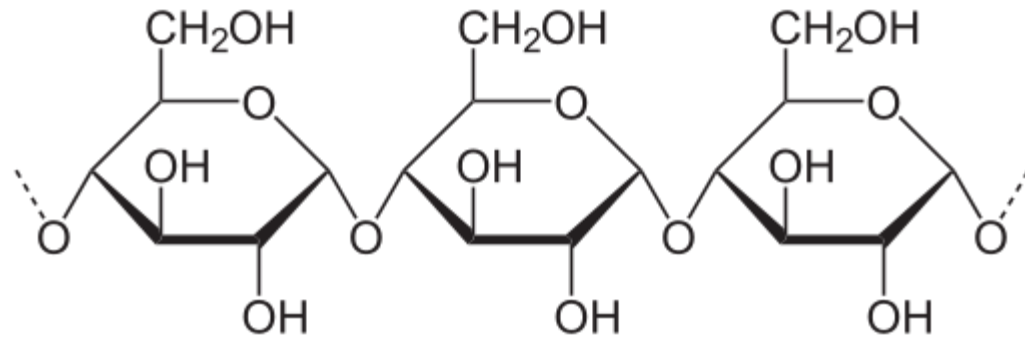


Created by Wayne W. LaMorte, MD, PhD, MPH. Boston University School of Public Health

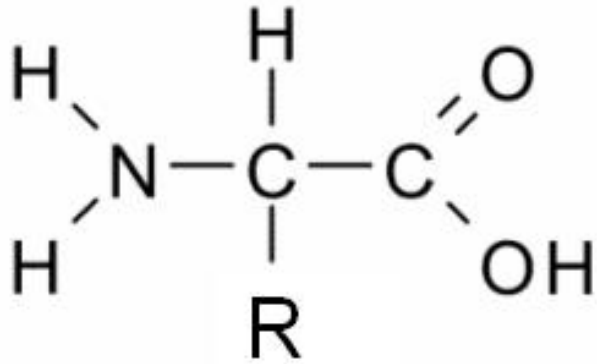
Bicapas lipídicas



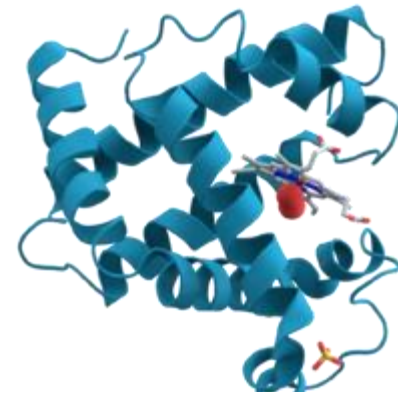
Los carbohidratos...



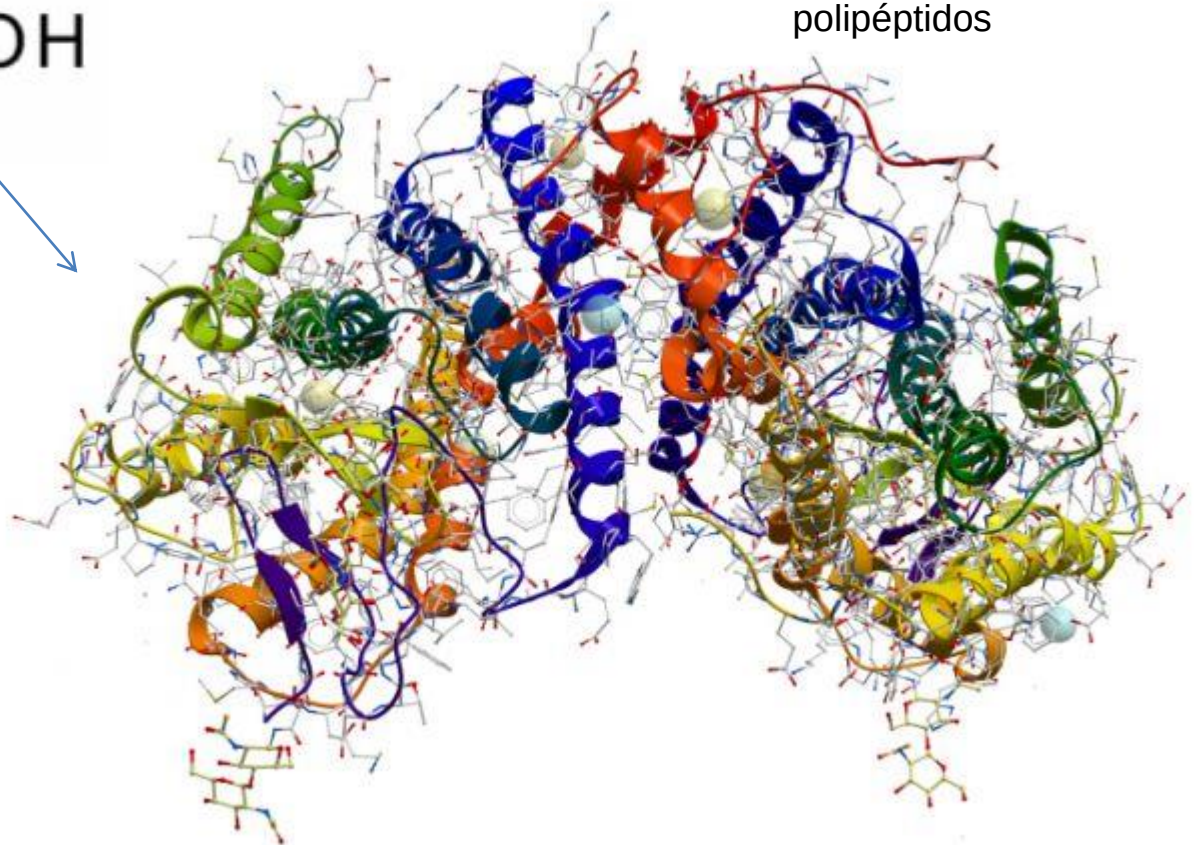
Las proteínas...



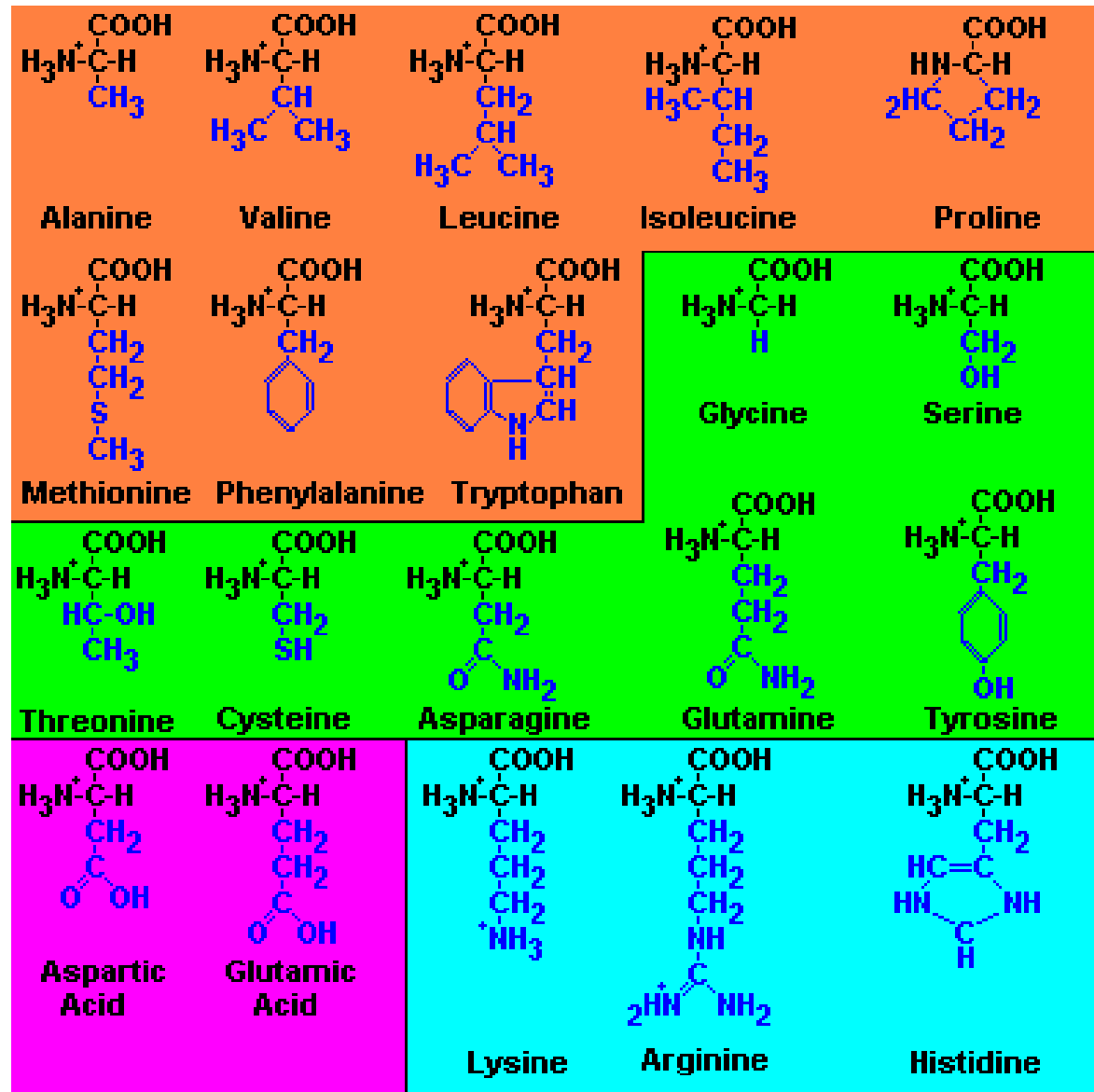
aminoácido



polipéptidos



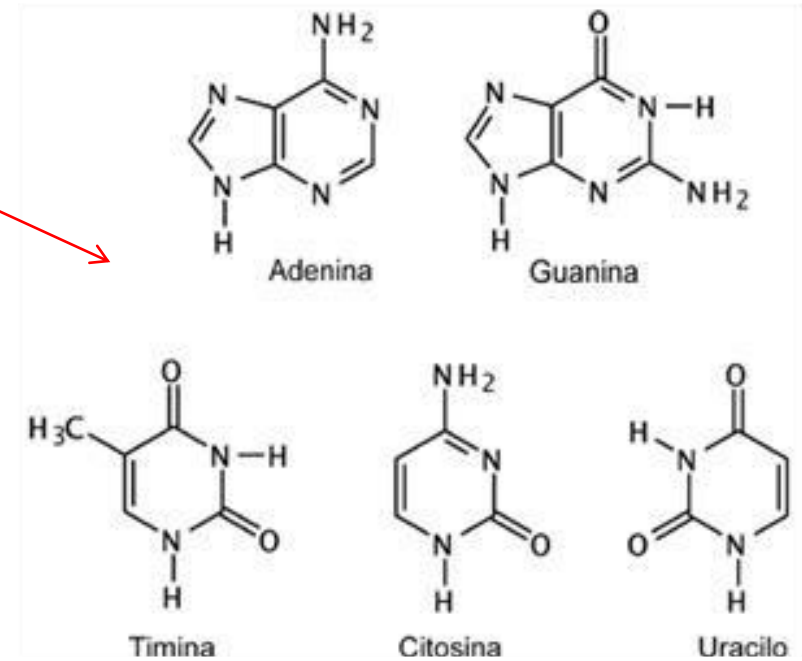
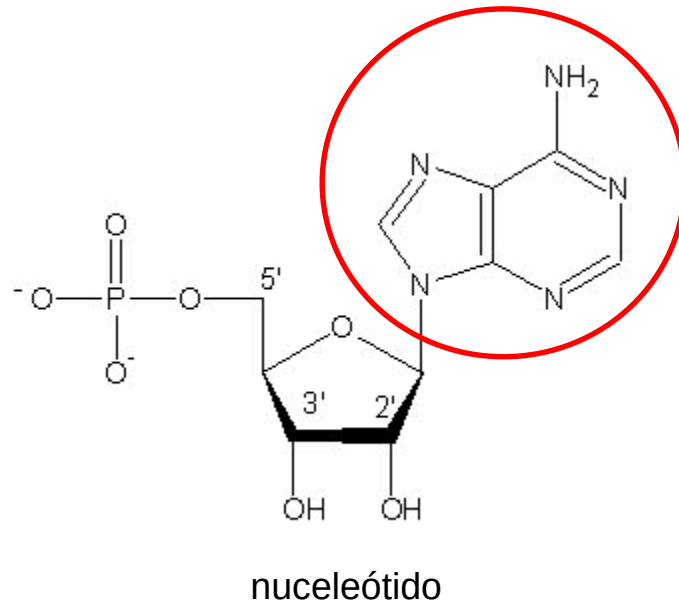
Los aminoácidos...



Las proteínas...

- Las **enzimas** son **catalizadores** que posibilitan que **reacciones termodinámicamente posibles** sucedan a **mayor velocidad**.
- De este modo, una **molécula sustrato** puede ser **modificada** varias veces mediante diferentes **reacciones químicas** generándose **productos** distintos que la molécula de partida.
- Esta **sucesión** de **pasos** químicos, catalizados por diferentes enzimas (cada una con **una actividad**), conforman una **vía enzimática** de modificación (**una función**).

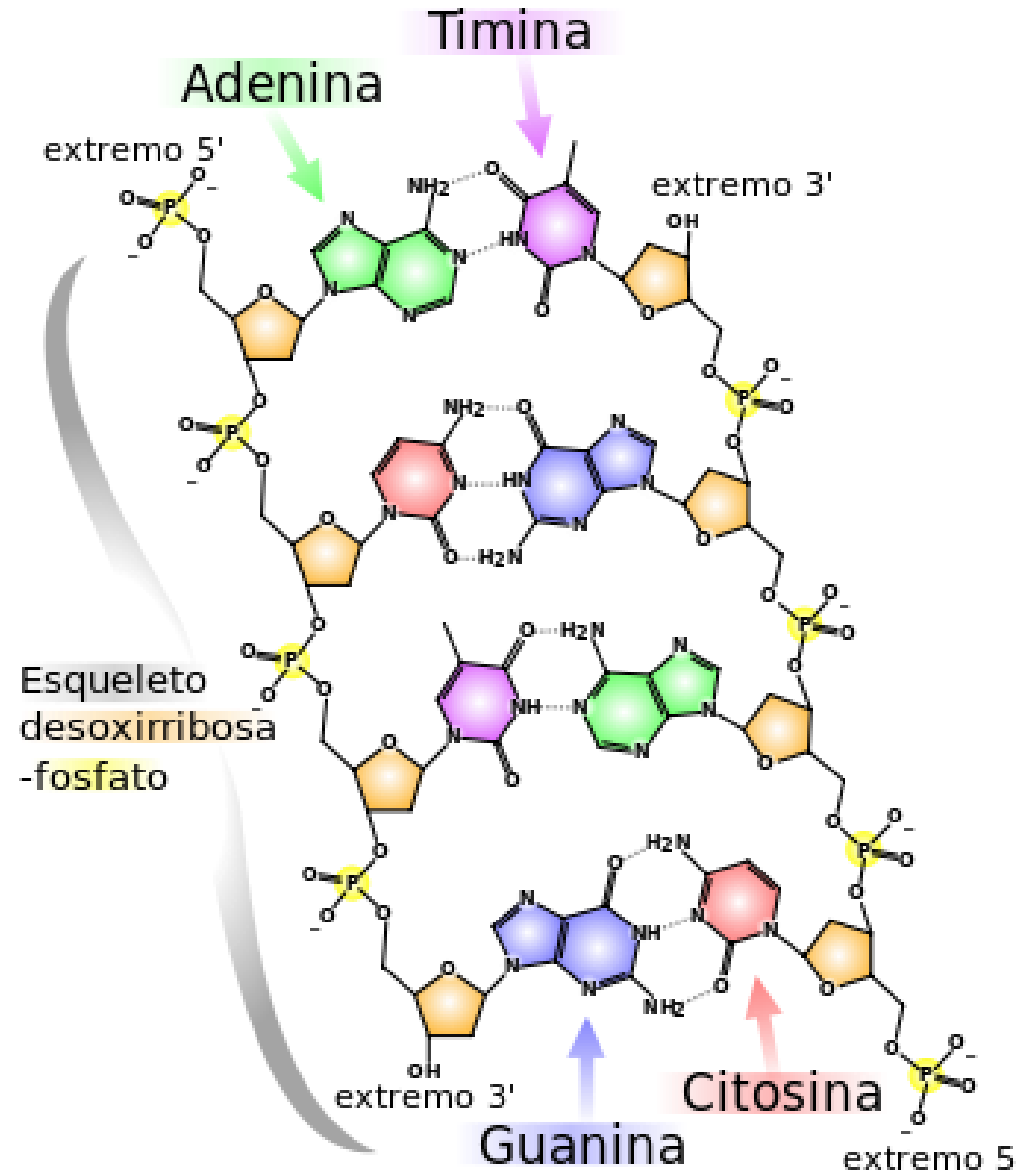
Los ácidos nucleicos...



ARN

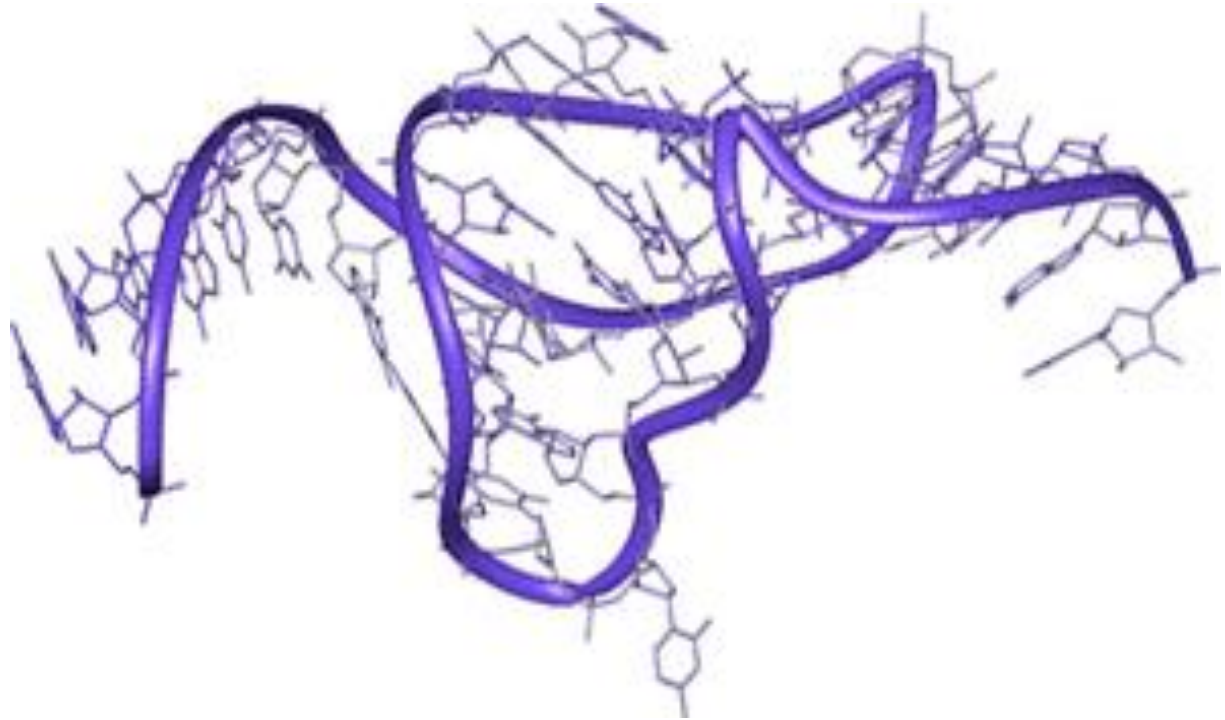
ADN

Los ácidos nucleicos...



Los ácidos nucleicos...

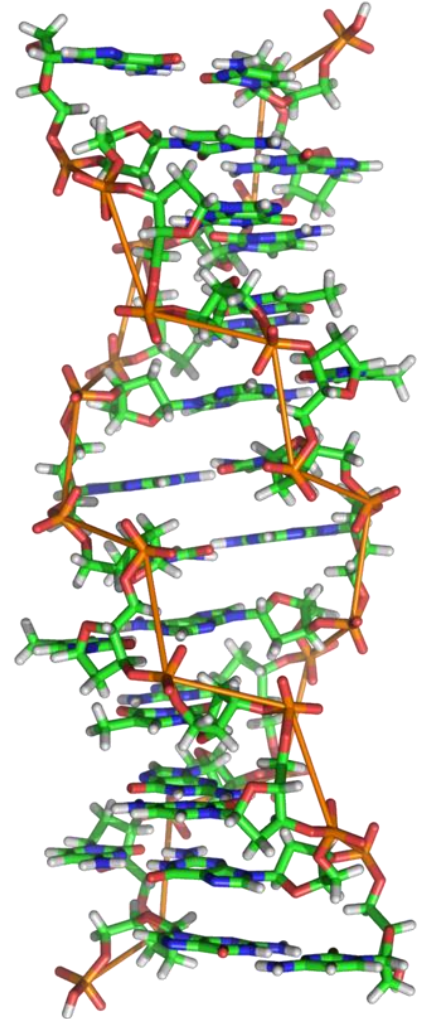
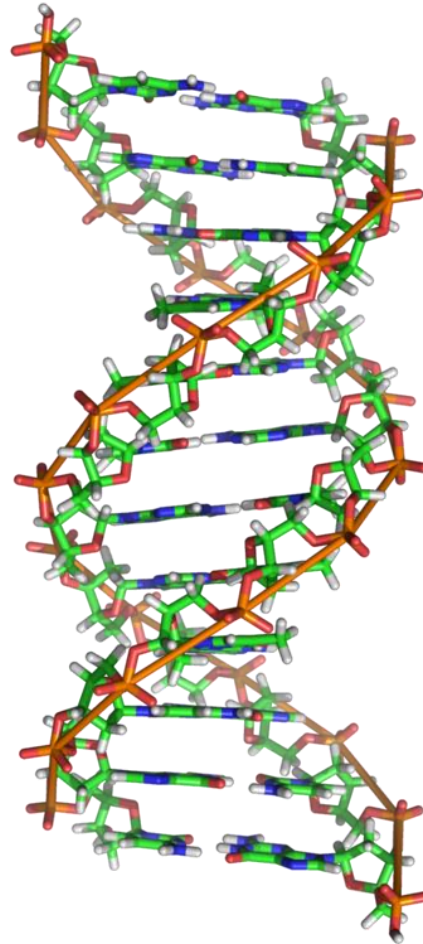
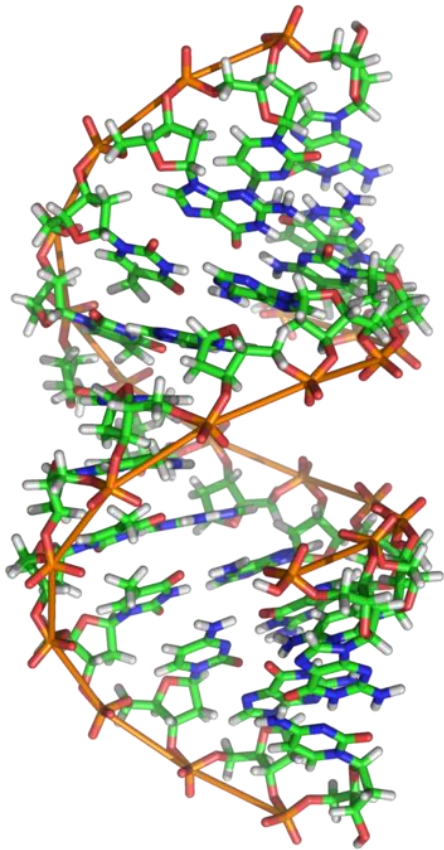
ARN



Universidad Berkely

Los ácidos nucleicos...

ADN

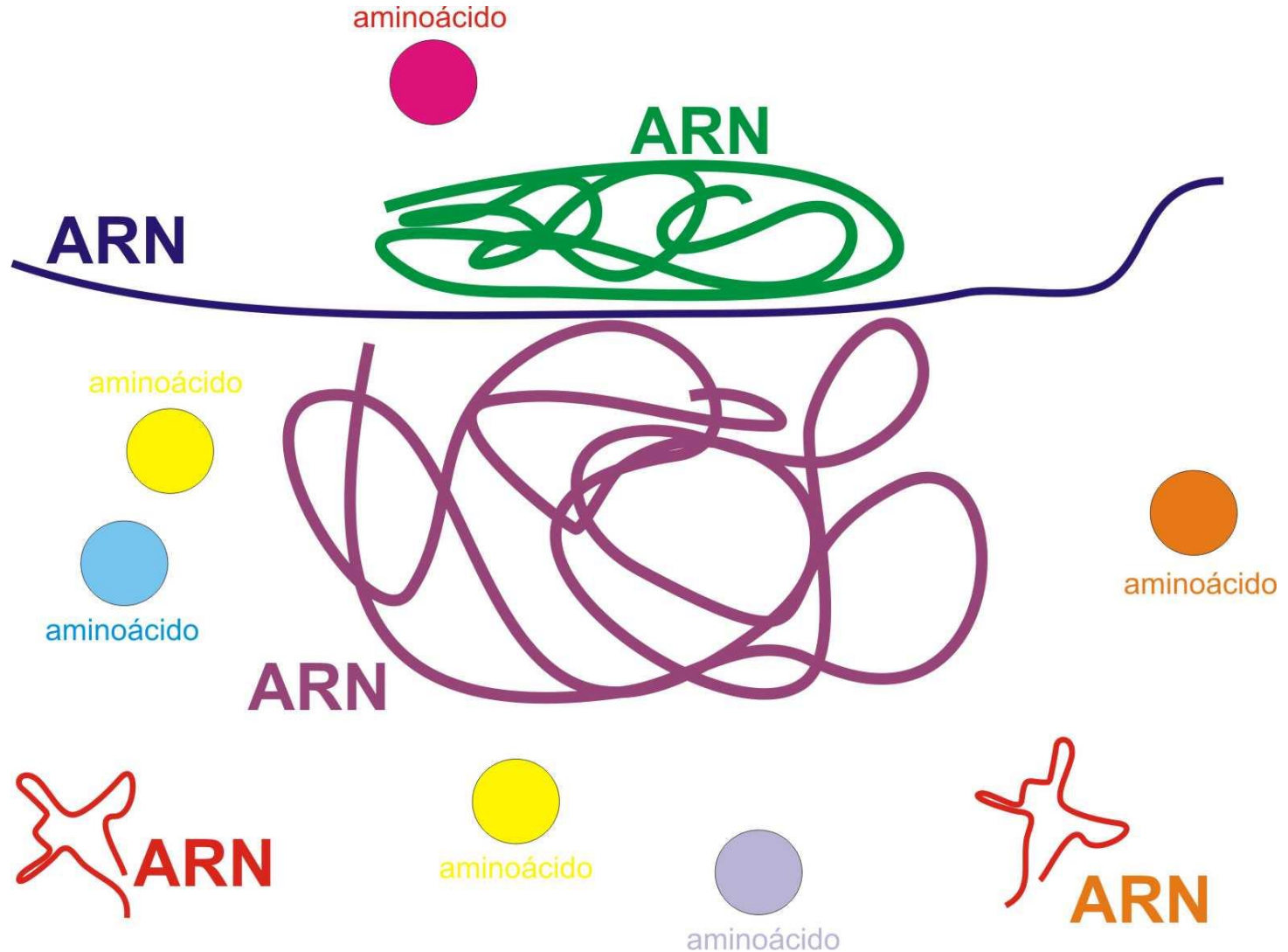


***¿Cómo se habría iniciado
la materia viva?***

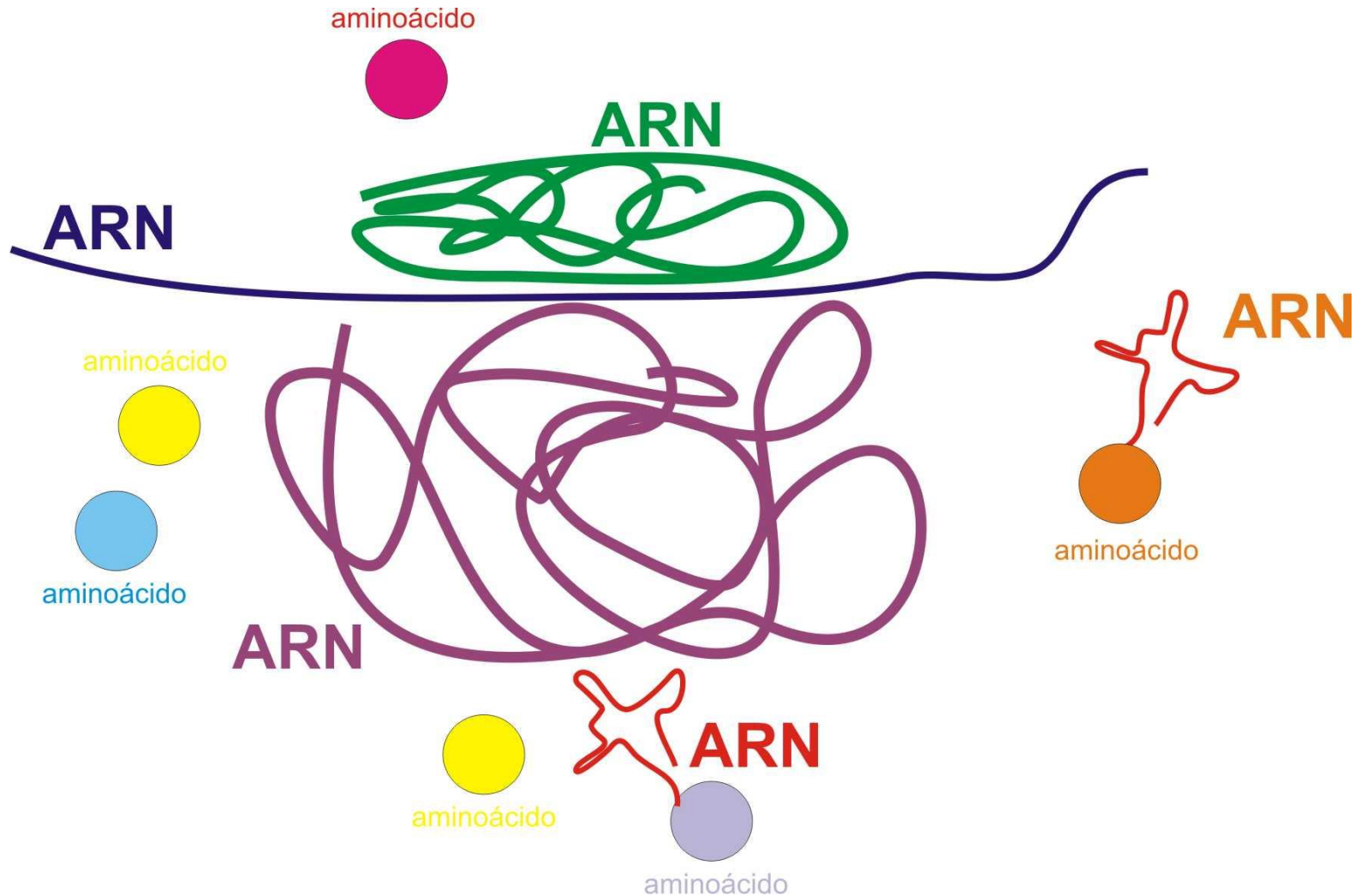
El mundo de ARN

- El **ARN** es una **macromolécula** que puede tener **actividades catalíticas**.
- Así, moléculas de **ARN** podrían haber comenzado a **autoreplicarse**, tomando monómeros del medio para **sintetizar** las **copias**.
- Como el **ARN** es capaz de **interactuar específicamente** con **proteínas**, los mejores catalizadores biológicos, comenzaron a darse estas asociaciones.
- Luego, mediante **procesos de selección**, las moléculas de **ARN** con **capacidad** de replicación lograron **controlar** la **síntesis de proteínas**, ya que **pueden catalizar** la **unión de aminoácidos** entre sí.

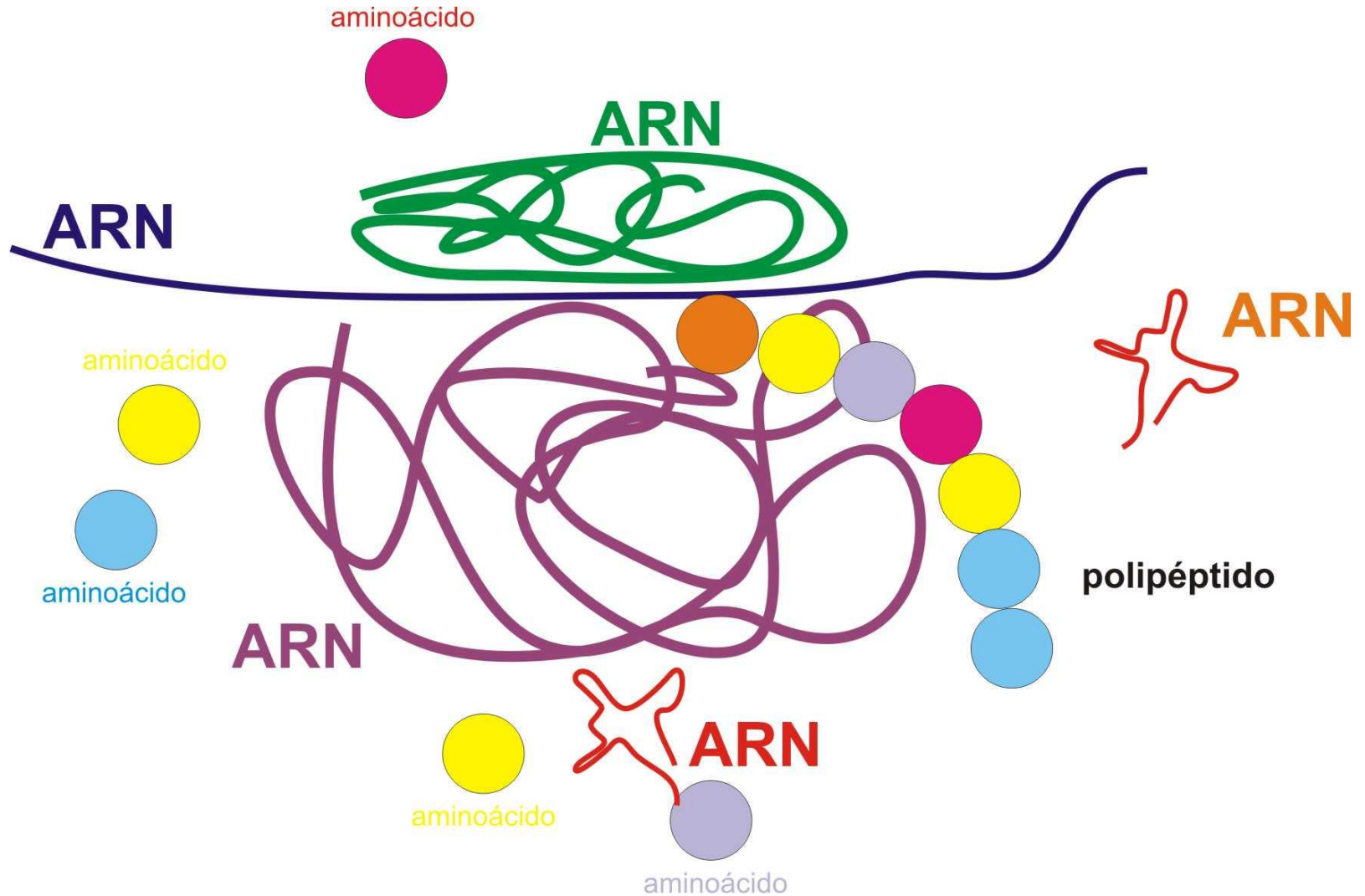
ARN sintetizando proteínas

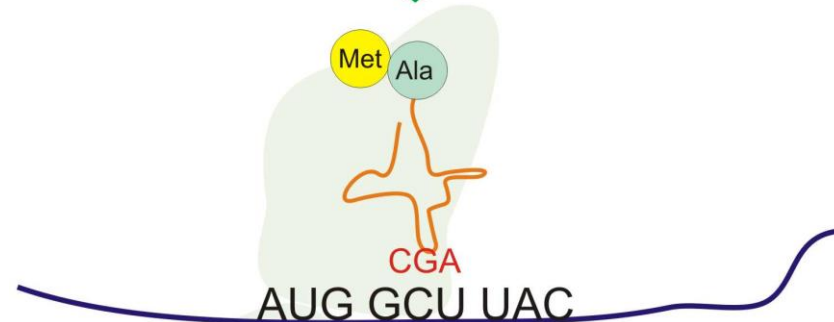
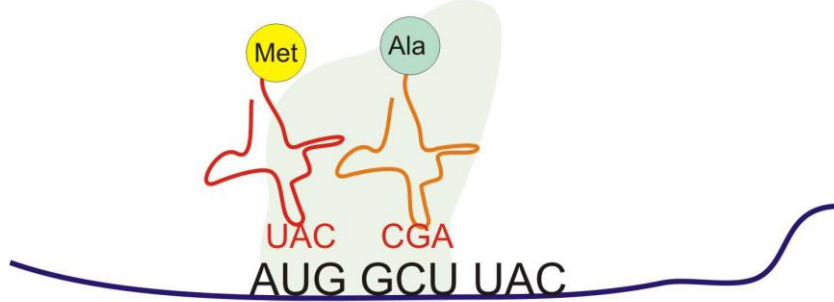


ARN sintetizando proteínas



ARN sintetizando proteínas





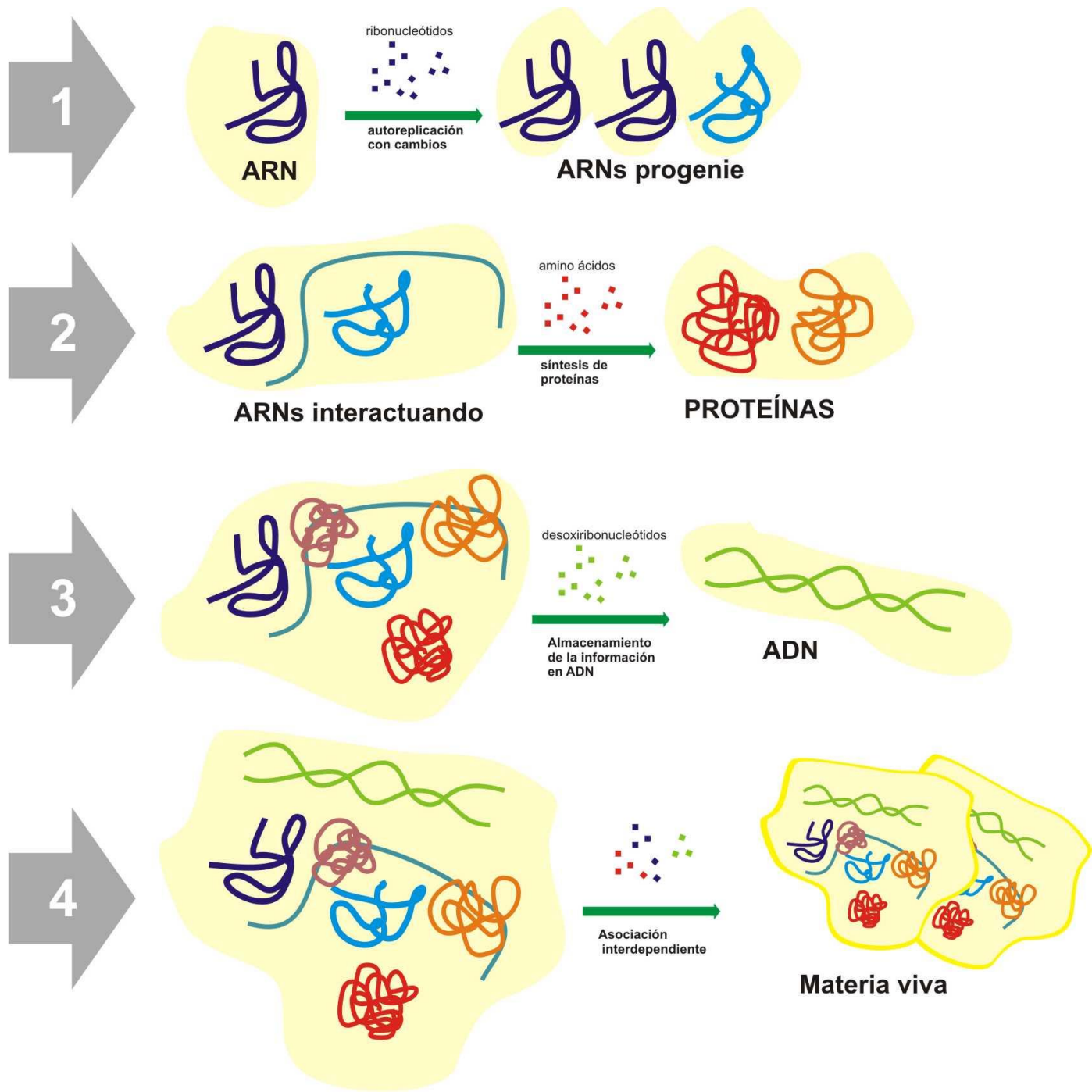
**ARNs
sintetizando
proteínas**

El mundo de ARN

1 ^a	2 ^a BASE								3 ^a	
	U		C		A		G			
U	UUU	Phe	UCU	Ser	UAU	Tyr	UGU	Cys	U	
	UUC		UCC		UAC		UGC		C	
	UUA		UCA		UAA		UGA		Stop	A
	UUG		UCG		UAG		UGG		Tyr	G
C	CUU	Leu	CCU	Pro	CAU	His	CGU	Arg	U	
	CUC		CCC		CAC		CGC		C	
	CUA		CCA		CAA		CGA		A	
	CUG		CCG		CAG		CGG		G	
A	AUU	Ile	ACU	Thr	AAU	Asn	AGU	Ser	U	
	AUC		ACC		AAC		AGC		C	
	AUA		ACA		AAA		AGA		A	
	AUG	Met	ACG		AAG	Lys	AGG	Arg	G	
G	GUU	Val	GCU	Ala	GAU	Asp	GGU	Gly	U	
	GUC		GCC		GAC		GGC		C	
	GUA		GCA		GAA	Glu	GGA		A	
	GUG		GCG		GAG		GGG		G	

El mundo de ARN

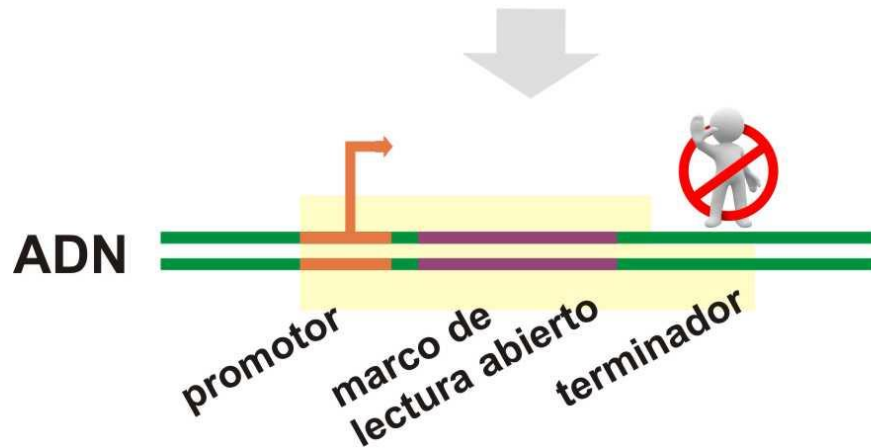
- Con el **tiempo**, cada vez más **proteínas** fueron siendo **sintetizadas** por **ARN**; y a su vez, conjuntos de estas moléculas se fueron aislando al quedar capturadas **dentro de bicapas lipídicas**.
- Estos **sistemas pre-bióticos** continuaron complejizándose e incluso, la **asociación** entre ARN y proteínas se **expandió** al **ADN** (ácido nucleico más estable).
- De este modo, la **información** que **controlaba** la **síntesis de proteínas** pasó al **ADN**, quedando el **ARN** como **intermediario** y **responsable** de la **síntesis de proteínas**, protagonistas de controlar diversos procesos catalíticos.
- Así, se conformaron las **primeras poblaciones de células** (*Last Unified Common Ancestor*; **LUCA**) que dieron lugar a toda la **biodiversidad** del planeta.



Genes y sintaxis



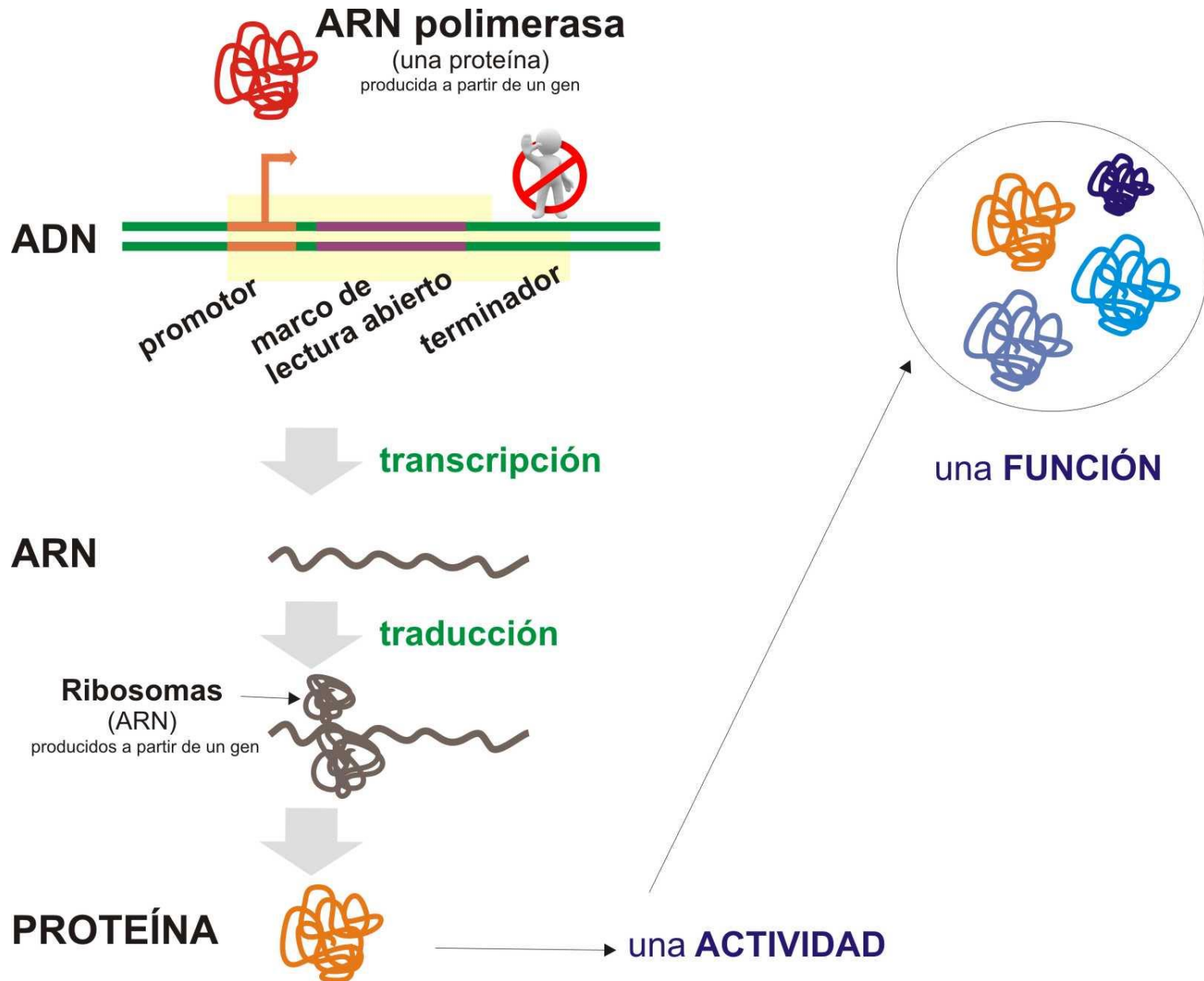
el gen es la unidad de la información



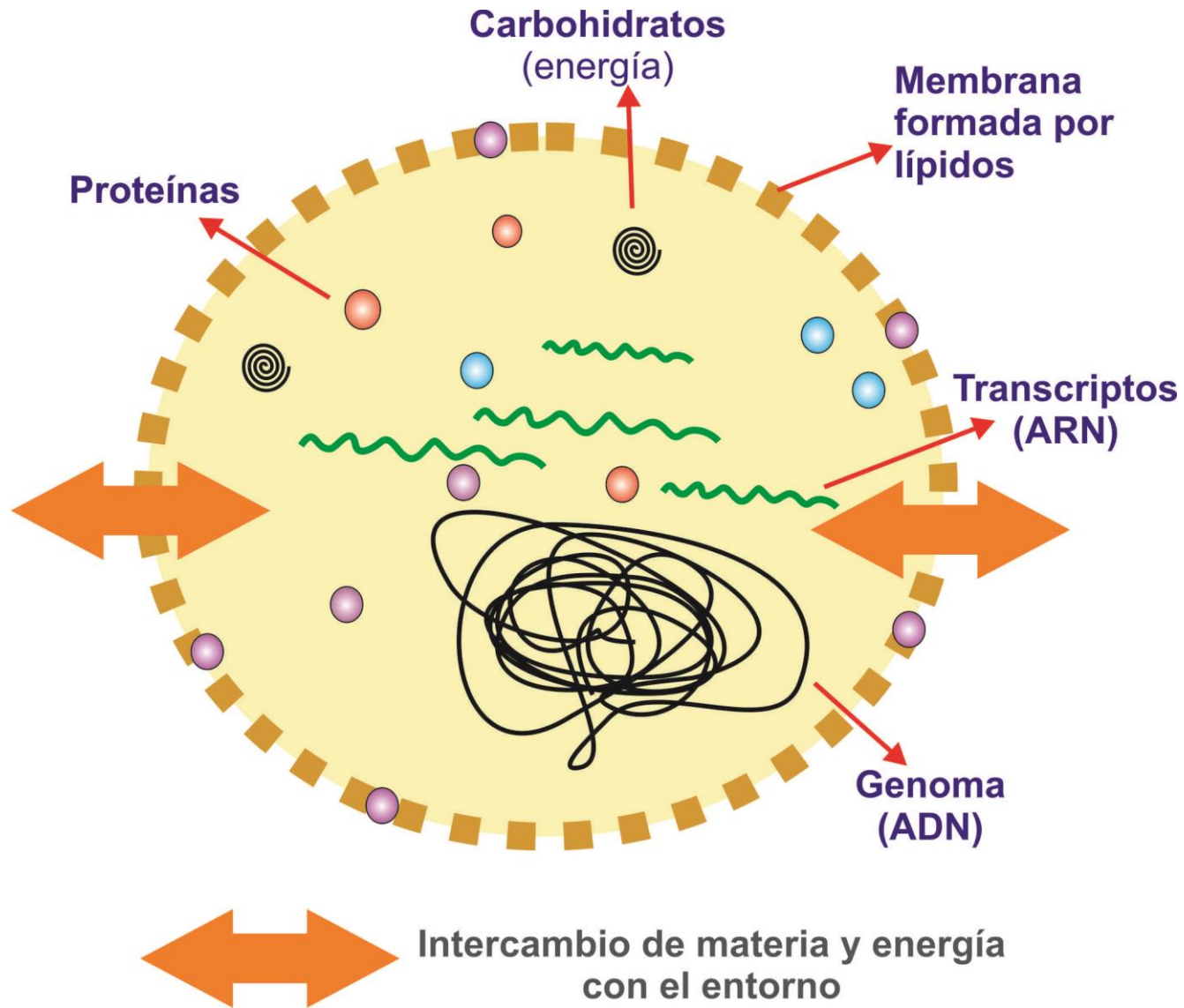
el gen posee una sintaxis

Sucesión de tripletes (codones) codificando aminoácidos

Genes y sintaxis



Organización de las células



Primeras células

La materia viva es un sistema interdependiente de macromoléculas, que posee las siguientes funciones:

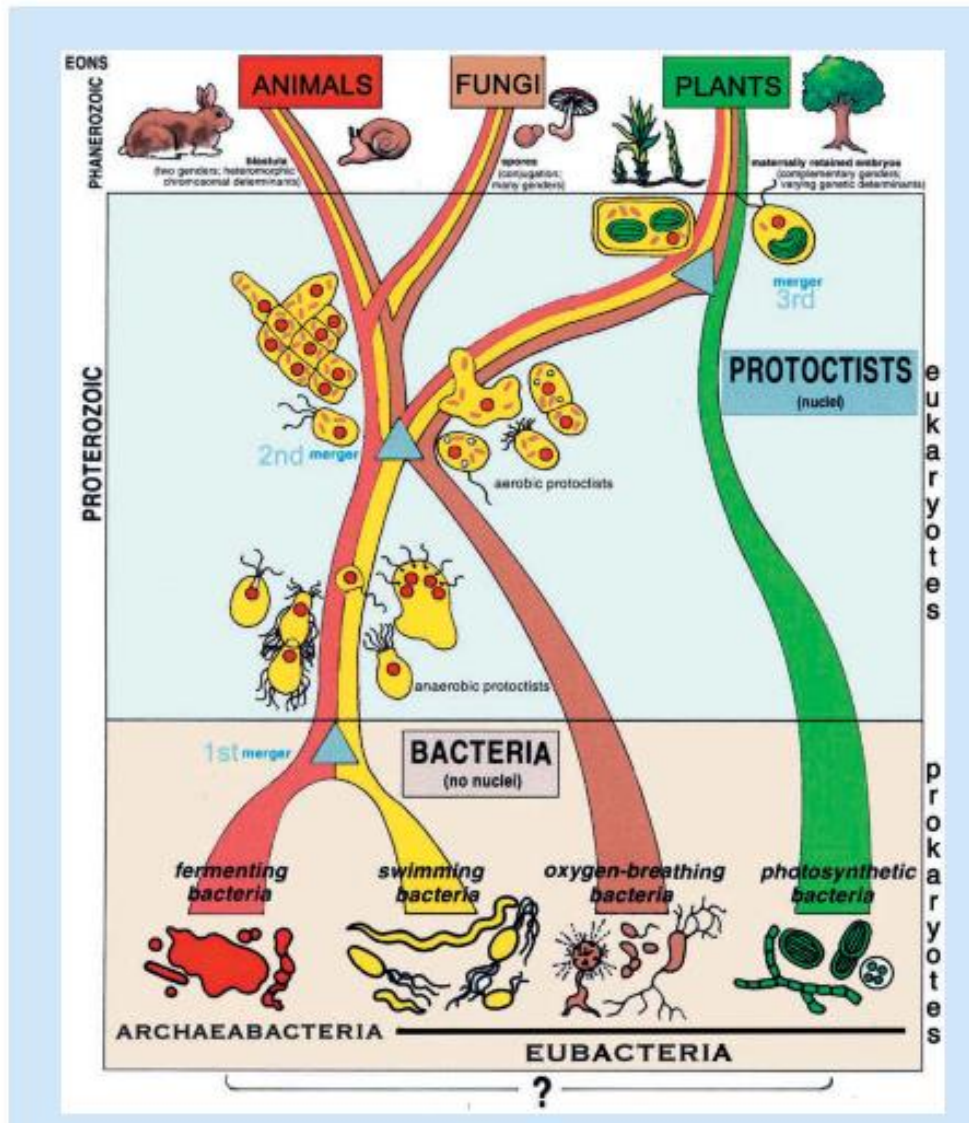
- *Transformación y almacenamiento de energía*
- *Síntesis de materia*
- *Capacidad de perpetuación (con cambios)*
- *Capacidad de respuesta al entorno*

¿Cómo se diversificó la vida?

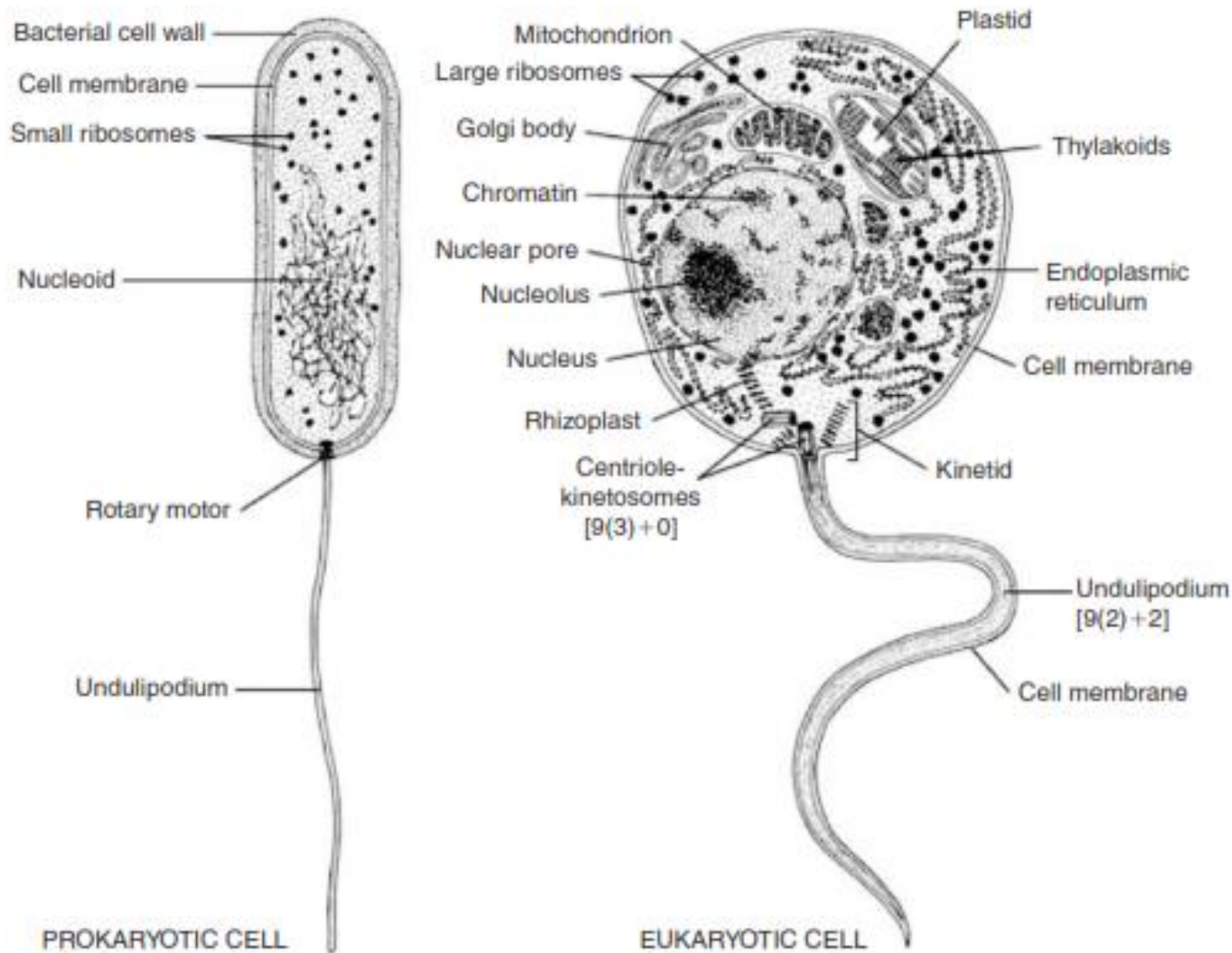
Evolución

- Las primeras poblaciones de **células**, **interactuando entre sí** y con el **entorno**, fueron **expresando** sus **diferencias**.
- **Aquellas** con **mayores aptitudes** ante la circunstancia tuvieron un **éxito reproductivo diferencial**.
- Así, mediante este proceso de **selección natural** y **el azar**, la **vida** se fue **diversificándo** y **conquistando** todo el **planeta**.

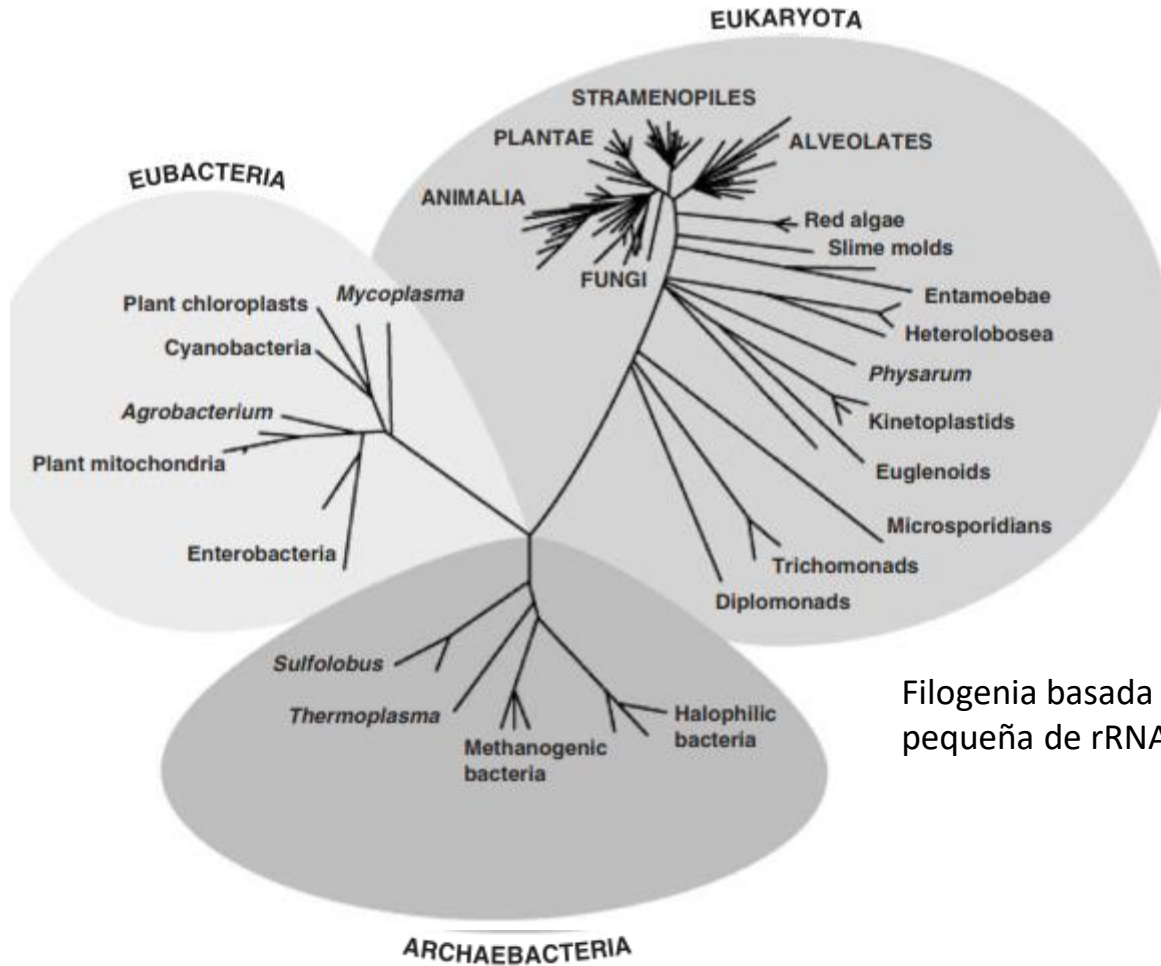
Biodiversidad



Biodiversidad



Biodiversidad



Filogenia basada en la subunidad pequeña de rRNA

Niveles de información

Procariotas

- Secuencia del ADN (**genoma**)

Eucariotas

- Secuencia del ADN (**genoma**)
- Compactación del ADN (**epigenoma**)
- Cultura

Niveles de información

Genoma

- Molécula/s de **ADN** contenedoras de **genes**
- Los **genes** expresan todas las **funciones celulares**
- Algunos de esos **genes controlan** el **empaquetamiento** del **ADN** en **eucariotas** (**epigenoma**)
- Algunos **genes posibilitan** la función de **cultura**.

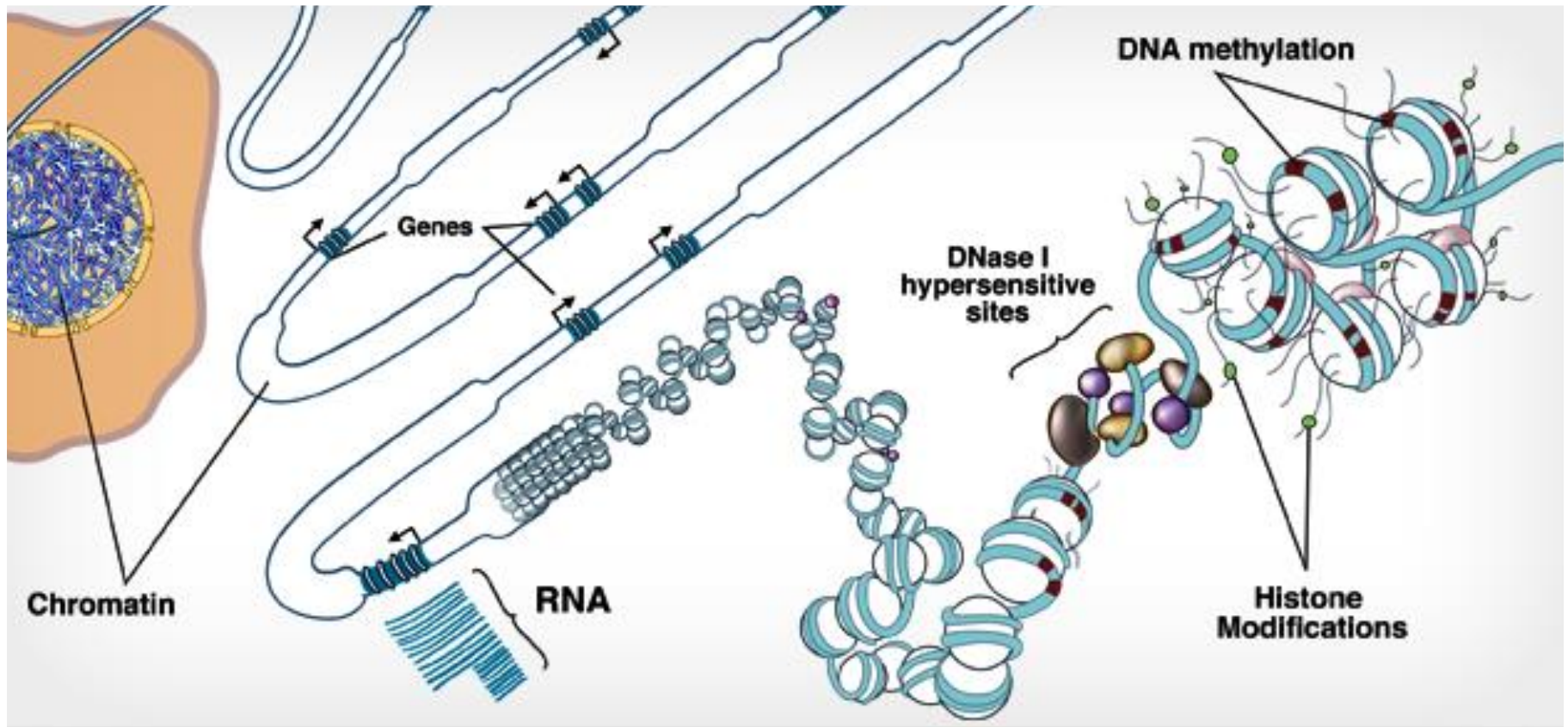
Epigenoma

- El **empaquetamiento** del **ADN** pone **disponible** la **información** (genes) para la **transcripción**
- En un **organismo pluricelular**, todas las **células** poseen **igual genoma** pero **distinto epigenoma**.

Cultura

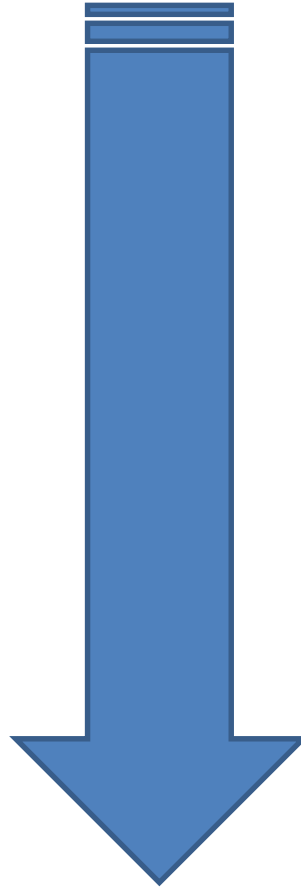
- Es una **función comportamental** con **base genética**.
- Consiste simplifcadamente en la **capacidad** de **observar**, **copiar** el comportamiento y **transmitirlo**.

Niveles de información en eucariotas



Flujo de la información

Vertical

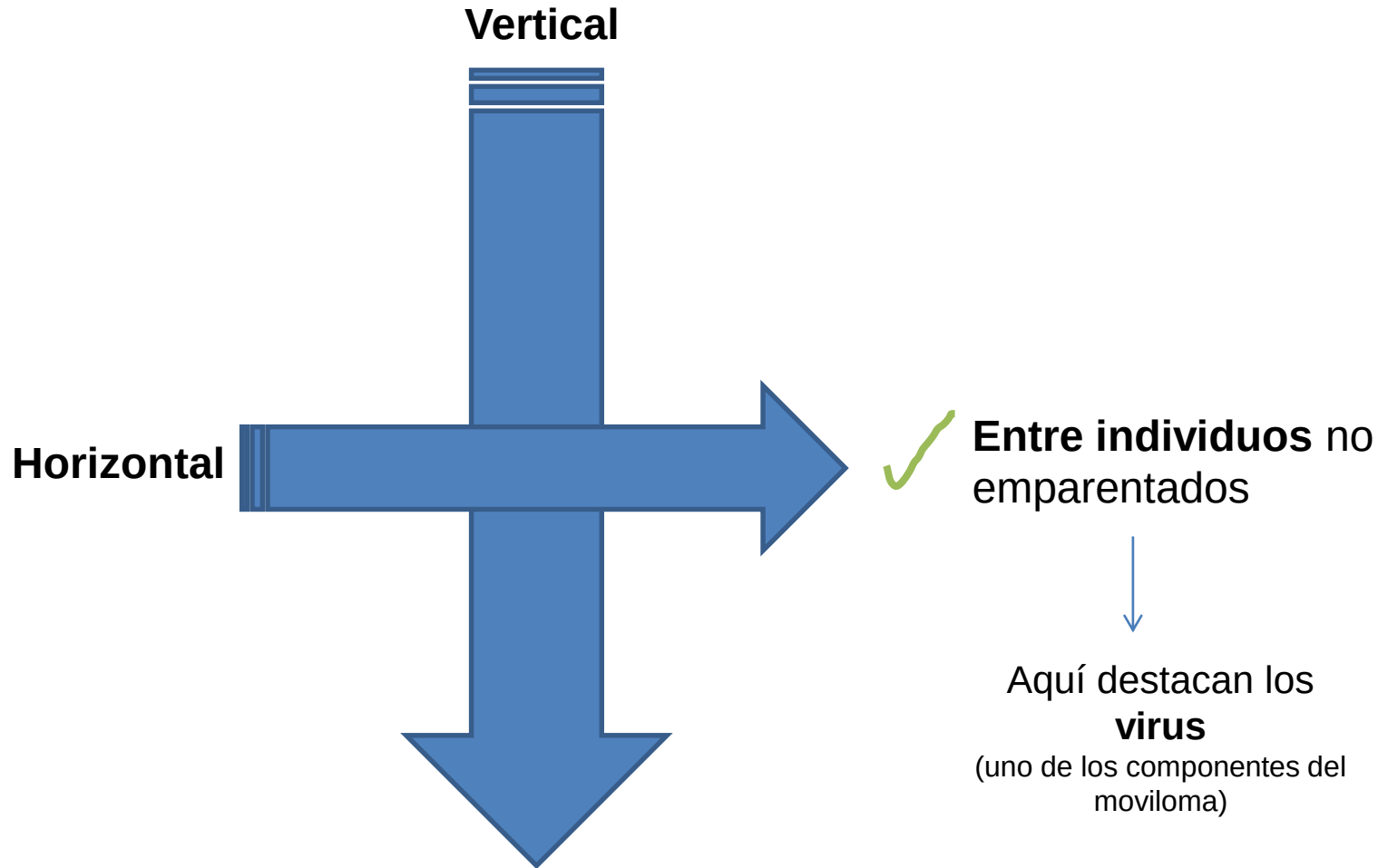


**Generación tras
generación**

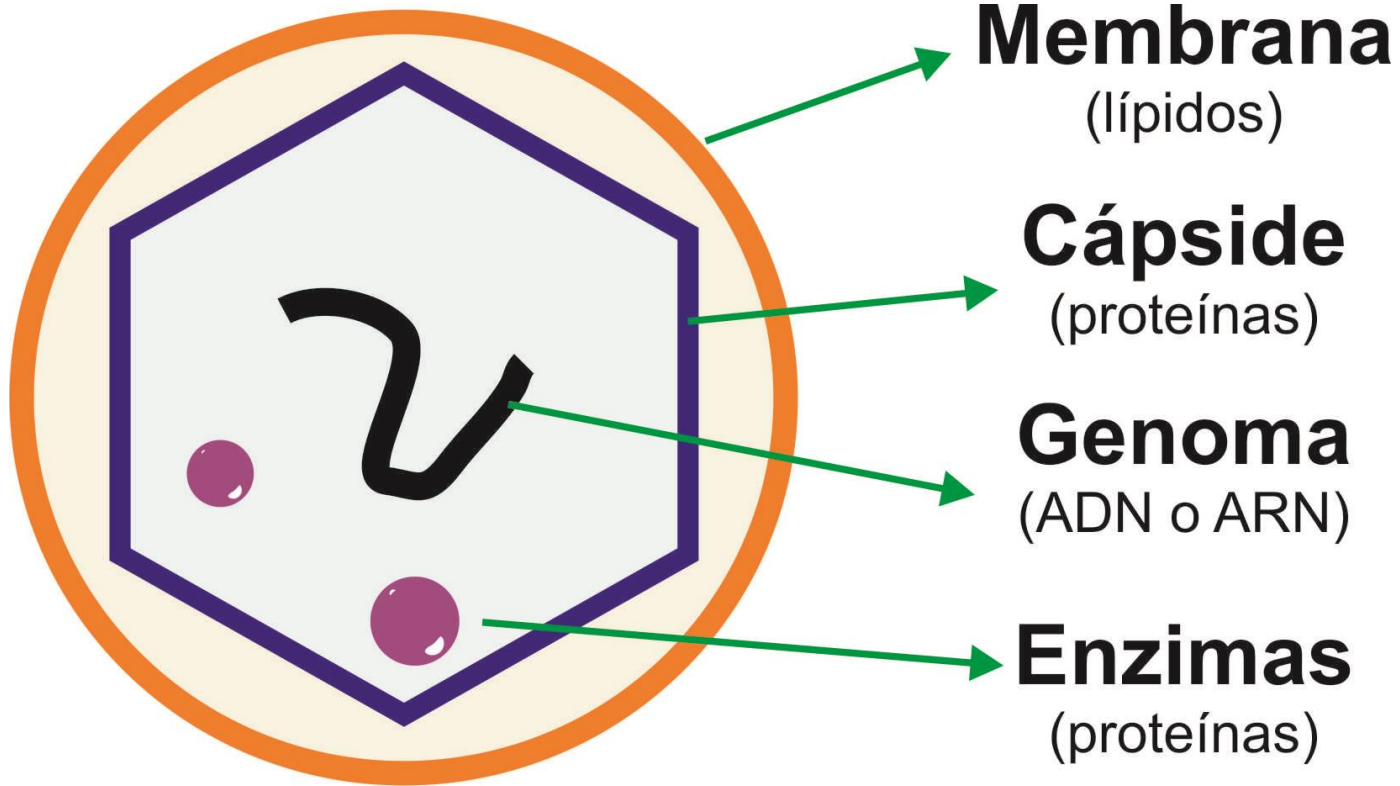


**Con posibilidad de
cambios**

Flujo de la información

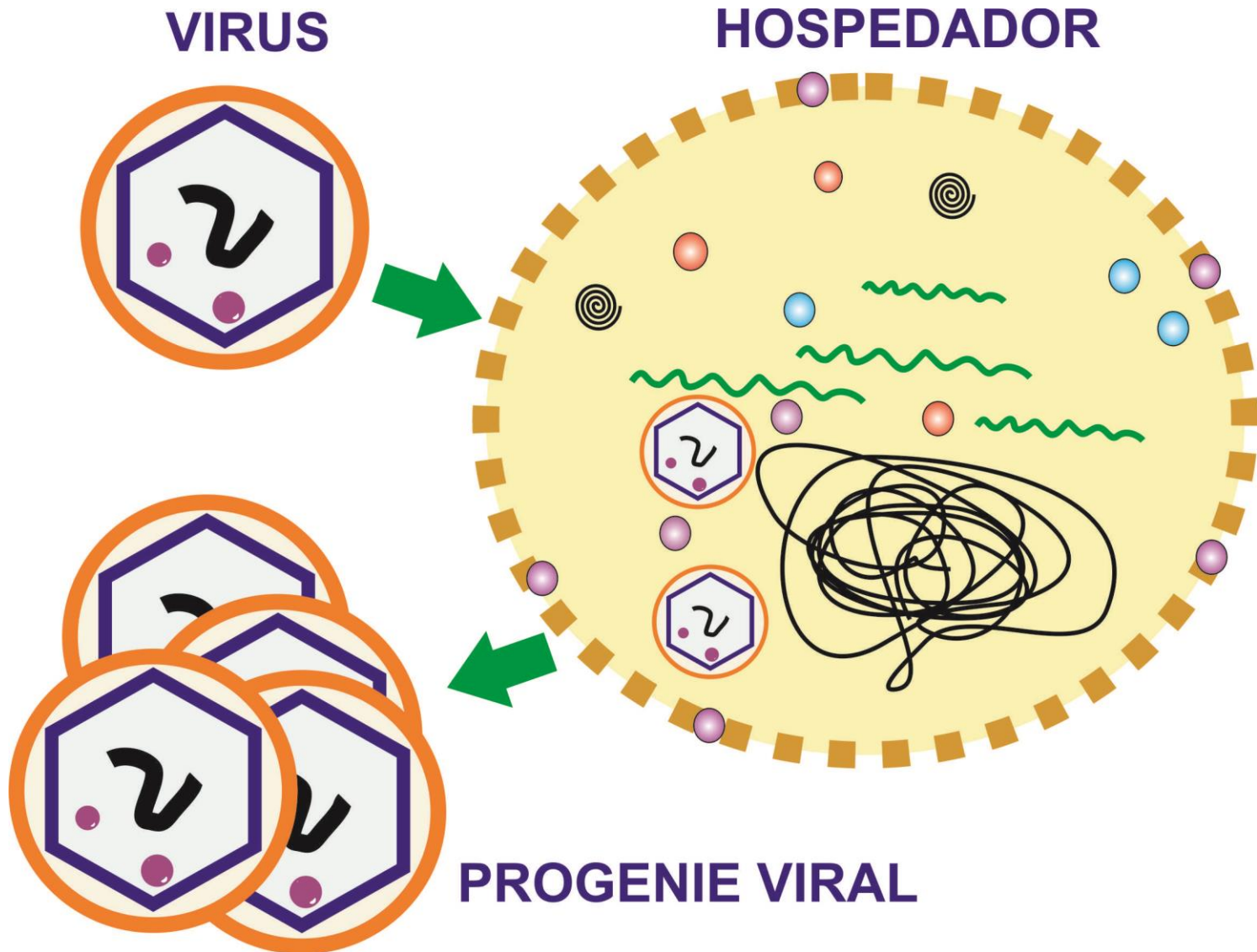


Virus

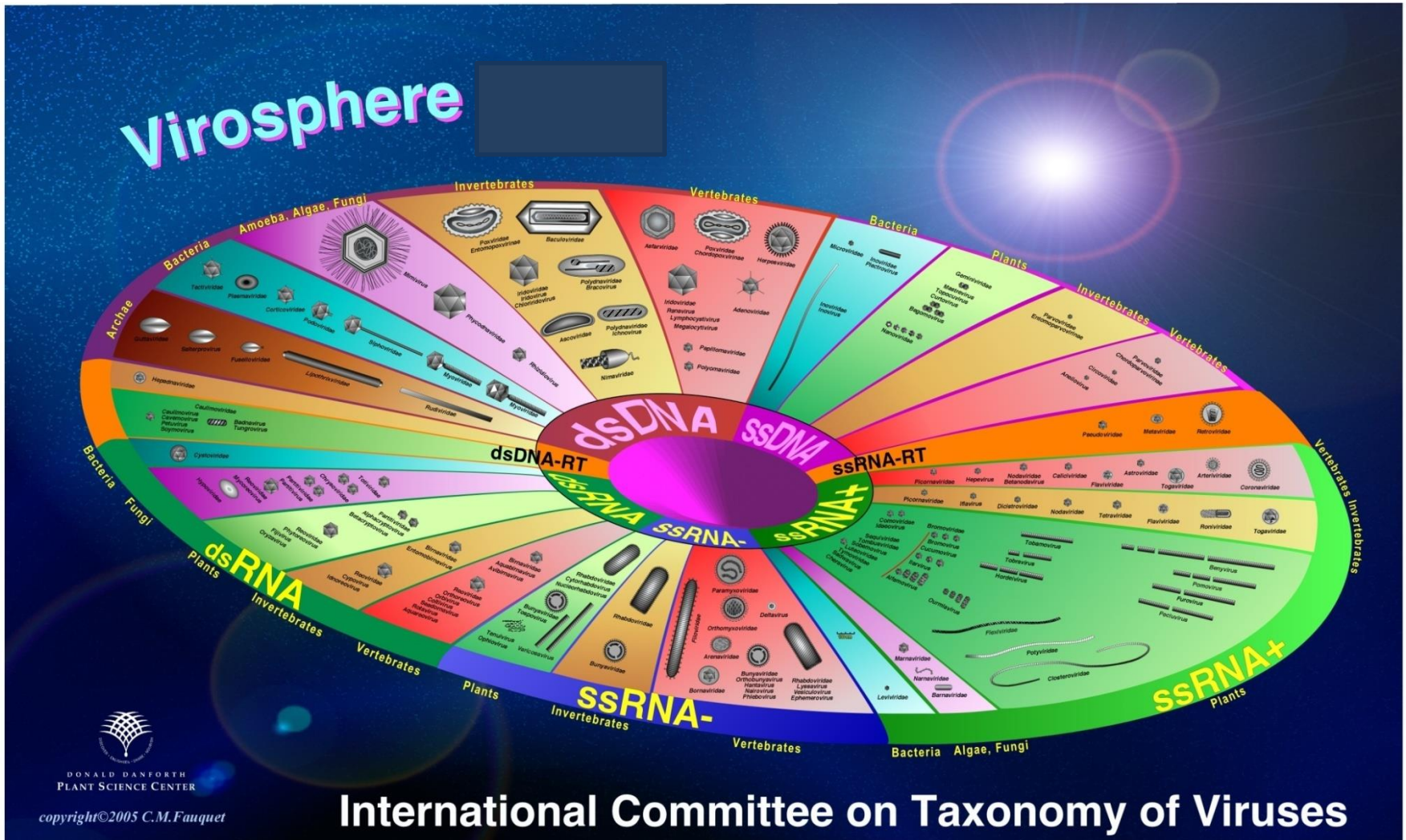


**NO Intercambia materia y energía
con el entorno**

Virus

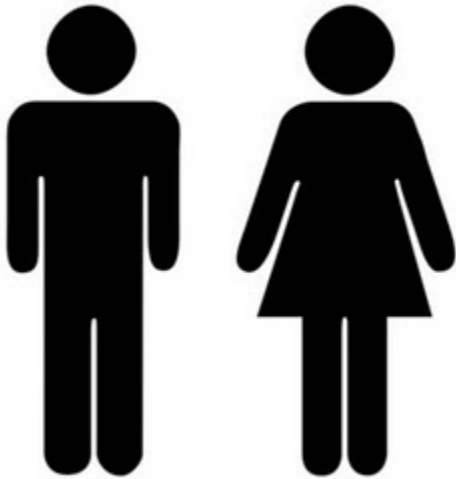


Virus



El ser humano dentro de la biodiversidad

El ser humano



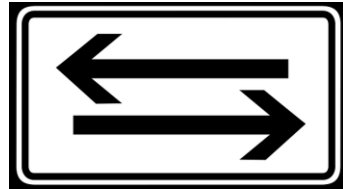
- **Materia viva eucariota multicelular**
- **Genoma**
- **Epigenoma**
- **Cultura**

Poseemos los 3
niveles de
información

El ser humano y la cultura

- La **cultura** podemos entenderla como la **habilidad de manipular el entorno para desarrollar nuevas capacidades** que **optimicen el uso del hábitat** y la **conquista de nuevos hábitats** (observando, copiando y transmitiendo).
- La **CIENCIA** es un **producto cultural** y es la manera que el ser humano utiliza para **conocer el universo** mediante la **generación de evidencias**.
- La **TECNOLOGÍA** es la **utilización del conocimiento** (la manipulación del entorno) para **colaborar en el desarrollo de nuevas capacidades y funciones**.

Ciencia



Tecnología



Ciencia



- ☐ Objeto de estudio
- ☐ Recortes
- ☐ Métodos
- ☐ Registro de evidencias
- ☐ Uso de lenguajes abstractos
- ☐ Sistematización de la información

El conocimiento es intangible

El conocimiento es relativo

Tecnología

- ❑ Objeto/Área de intervención
- ❑ Construcción (bien/servicio → herramientas)
- ❑ Evaluación de capacidades y límites
- ❑ Extensiones biológicas



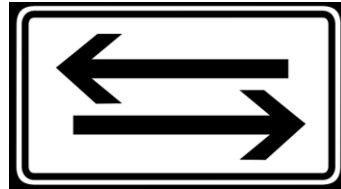
Las tecnologías son tangibles

Las tecnologías son reemplazables

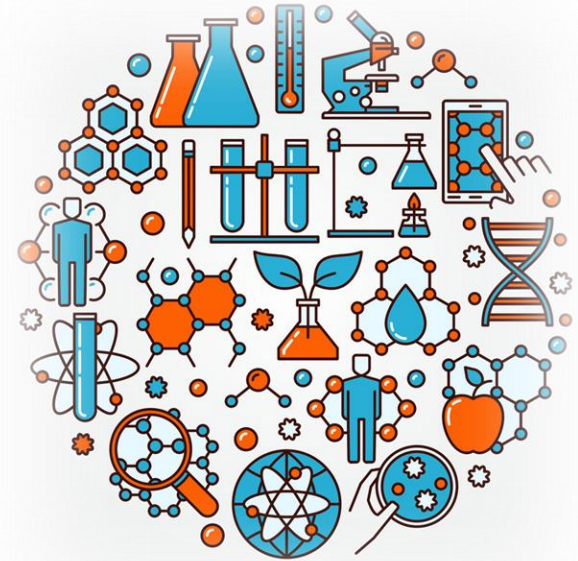
El ser humano y la Ciencia y la Tecnología

- La **CIENCIA** requiere de un **objeto de estudio**. Por ende, se habla de **CIENCIAS de la VIDA** a la disciplina que pretende conocer a la **materia viva**.
- La **TECNOLOGÍA** presenta **objetos de aplicación**. Por ende, se habla de **TECNOLOGÍAS de la VIDA** a la disciplina que aplica a la **materia viva**

Biología



Biotecnología



La biotecnología

¿Qué es la Biotecnología?

1919, Karl Ereky: primer definición de Biotecnología

“La ciencia de los métodos que permiten la obtención de productos a partir de materia prima, mediante la intervención de organismos vivos.”

1982, Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OECD): **“La aplicación de los principios de la ciencia y la ingeniería al tratamiento de materias por agentes biológicos en la producción de bienes y servicios.”**

1984, Oficina de Evaluación Tecnológica (OTA): **“Biotecnología, en un sentido amplio, incluye cualquier técnica que utiliza organismos vivos (o parte de ellos) para obtener o modificar productos, mejorar plantas y animales, o desarrollar microorganismos para usos específicos.”**

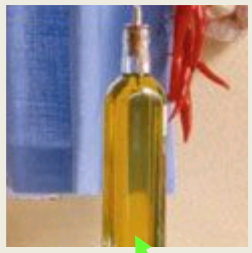
1988, Federación Europea de Biotecnología (EFB): **“Uso integrado de la bioquímica, la microbiología y la ingeniería genética para poder aplicar las capacidades de microorganismos, células cultivadas animales o vegetales o parte de los mismos en la industria, en la salud y en los procesos relacionados con el medio ambiente”**

1989, E.H.Houwink: **“El uso controlado de la información biológica.”**

2003, Organización de la Industria Biotecnológica (BIO): **“En un sentido amplio, biotecnología es “bio” + “tecnología”, es decir, el uso de los procesos biológicos para resolver problemas o hacer productos útiles.”**

¿Qué es la biotecnología?

“empleo de organismos vivos y sus productos o partes para obtener un bien o servicio”



Aceite
Lecitina
energ
aceite



Carne y huevos
La fitasa es una enzima que podría reemplazar al fósforo inorgánico en el alimento animal ayudando a reducir el impacto de la producción animal intensiva



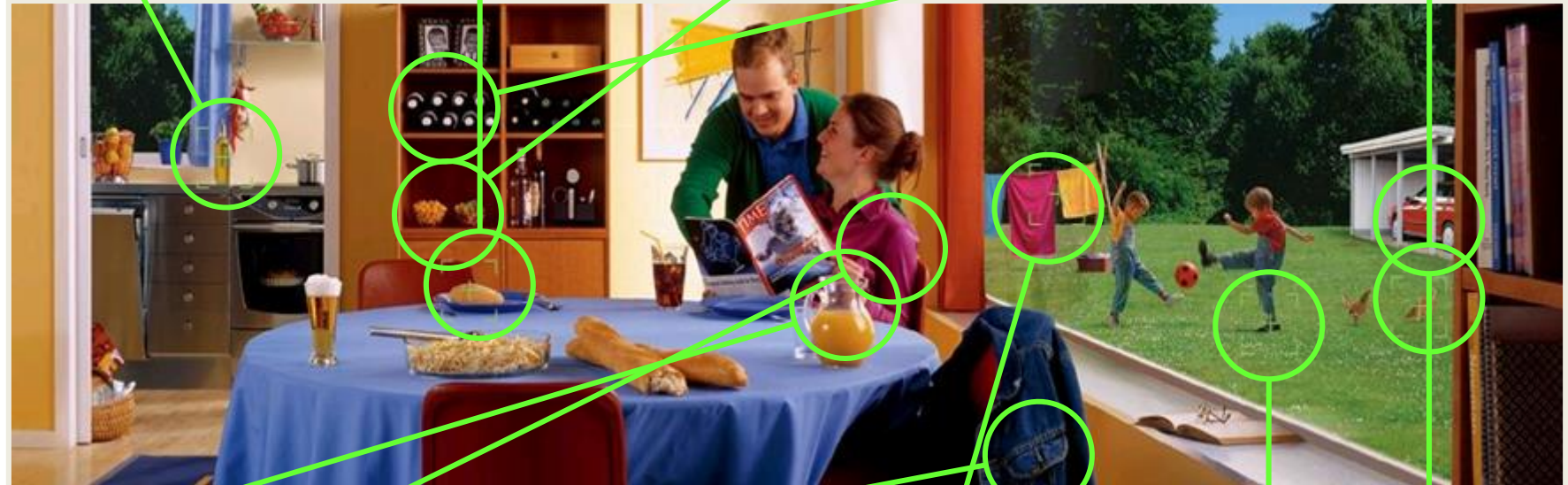
Pan
Enzimas para aromas más intensos y una mejor digestión
La fitasa es una enzima que podría reemplazar al fósforo inorgánico en el alimento animal ayudando a reducir el impacto de la producción animal intensiva



Alm
Enzimas para aromas más intensos y una mejor digestión
La fitasa es una enzima que podría reemplazar al fósforo inorgánico en el alimento animal ayudando a reducir el impacto de la producción animal intensiva



convertir
Alm
Enzimas para aromas más intensos y una mejor digestión
La fitasa es una enzima que podría reemplazar al fósforo inorgánico en el alimento animal ayudando a reducir el impacto de la producción animal intensiva

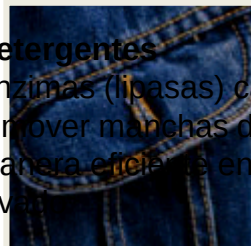


Jugos
Enzimas para clarificar los jugos



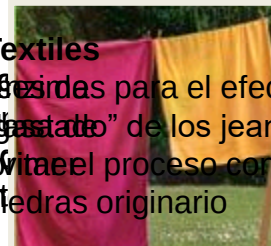
Detergentes

Enzimas (lipasas) capaces de remover manchas de grasas de manera eficiente en el lavado



Textiles

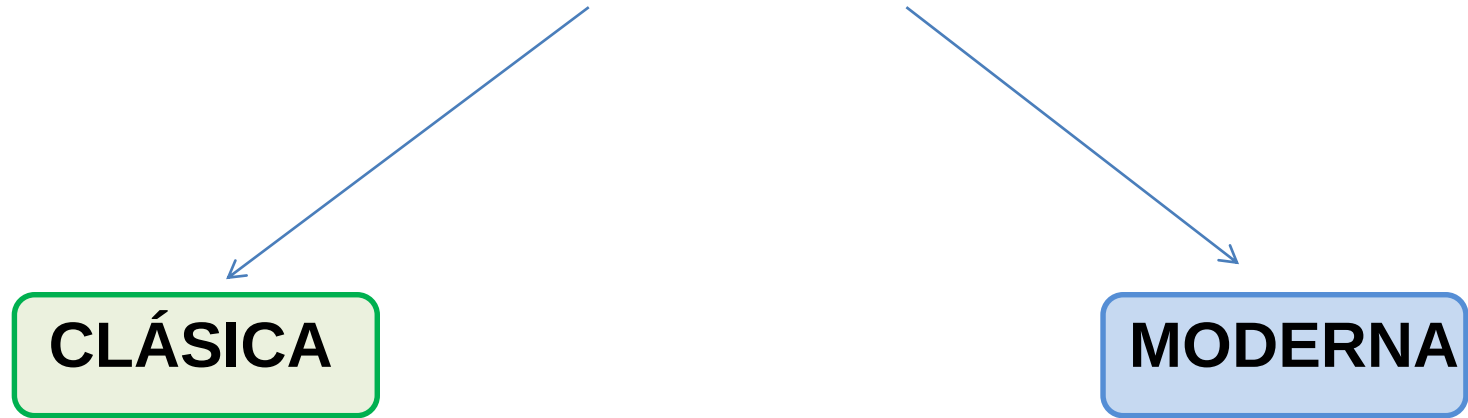
Enzimas para el efecto de "stone" de los jeans para darles un aspecto más original



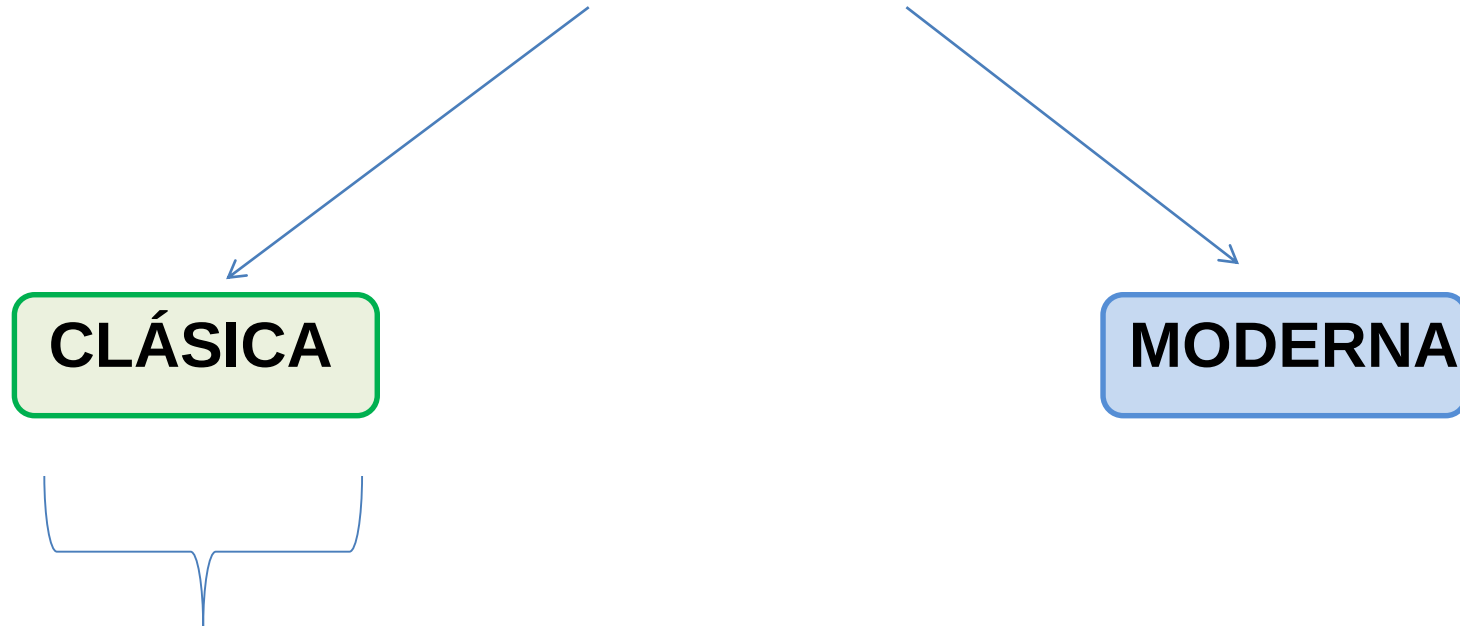
Lavandería

Las enzimas para lavado de ropa son eficientes a bajas temperaturas permitiendo ahorrar energía necesaria para calentar el agua

Biotecnología



Biotecnología



- Se basa en el **uso** de **organismos naturales**, sus **productos** o sus **partes**.
- **Ejemplos son:** alimentos y bebidas derivados de fermentaciones; extracción de moléculas de fuente natural (antibióticos, analgésicos, insulina, factores de coagulación, hormonas, etc.), control biológico.

Biotecnología clásica

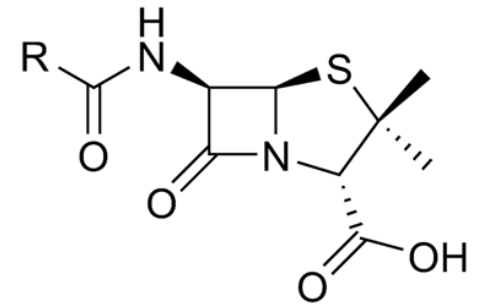
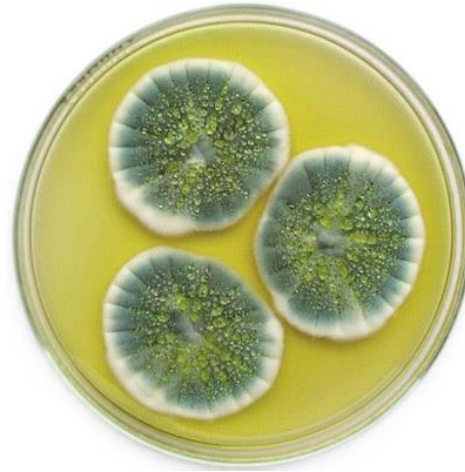
Comidas y
bebidas



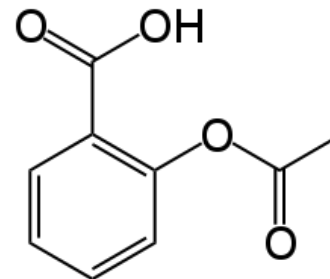
Biotecnología clásica

Fármacos

(para actividades que no tenemos)



Penicilina



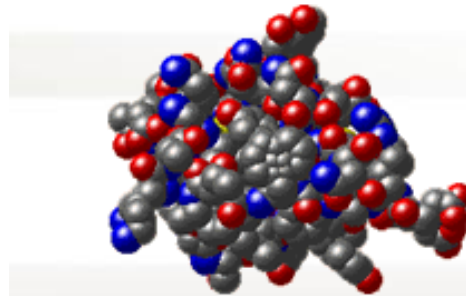
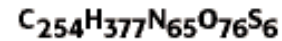
Ácido acetilsalicílico

Biotecnología clásica

Fármacos

(para actividades que tenemos pero que fallan)

insulina



Factor VIII de coagulación sanguínea

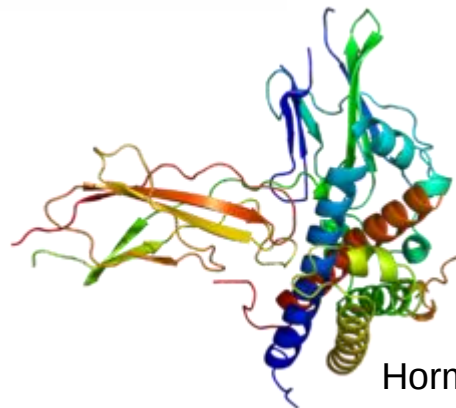
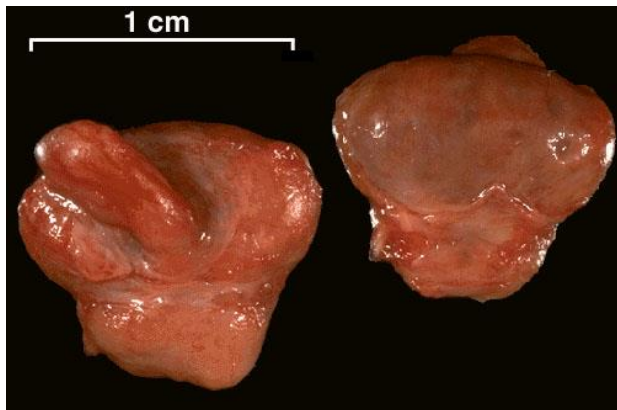
Biotecnología clásica

Fármacos

(para actividades que tenemos pero que fallan)



Gonadotropina coriónica humana



Hormona de crecimiento

Biotecnología clásica

Control
biológico



Larva de lepidóptero infectada por virus



Larva de mosquito parasitada por nematodos



Insecto afectado por hongos

Biotecnología clásica

Control
biológico



Basado en bacterias



Basado en hongos



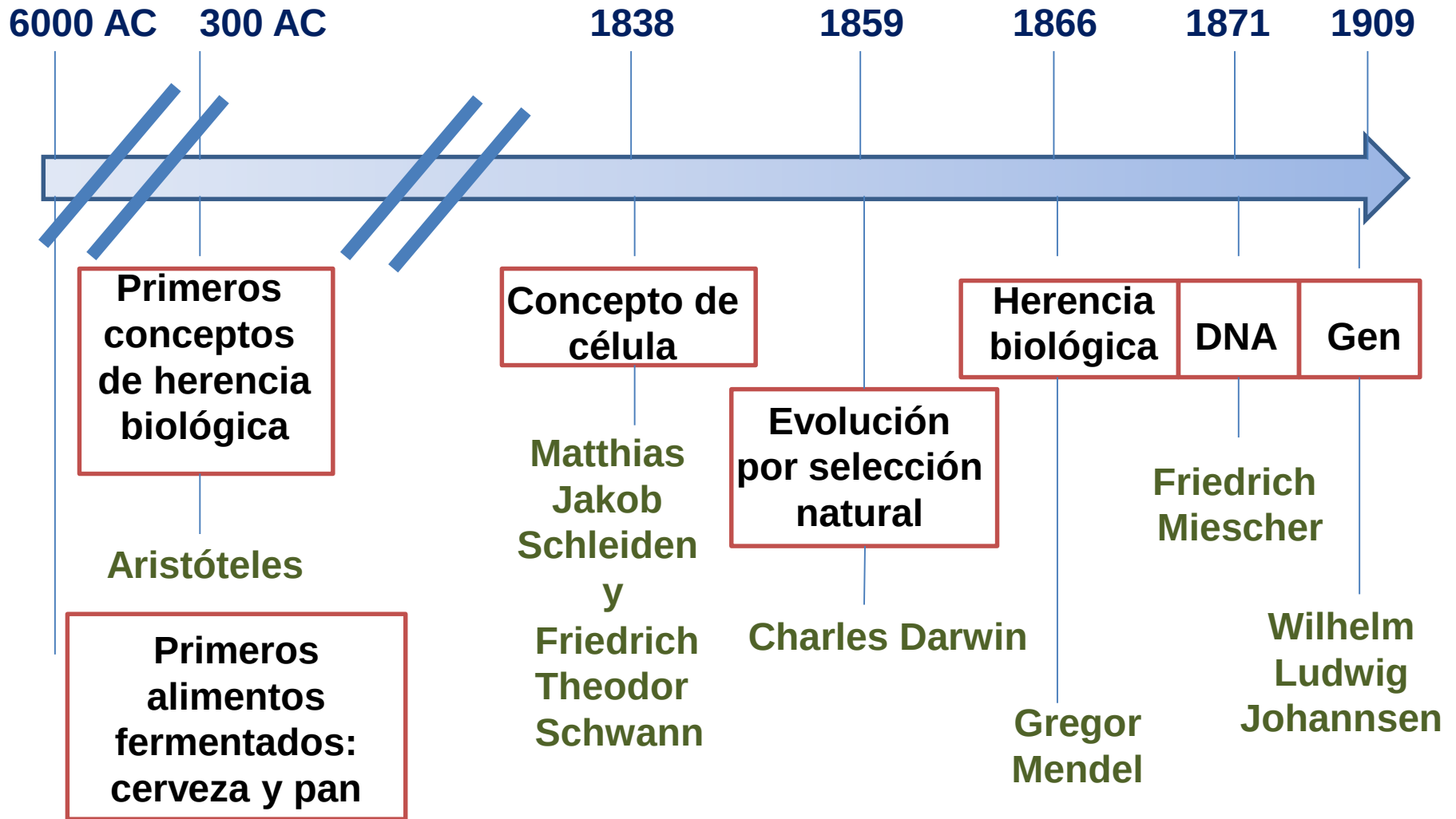
Basado en baculovirus

Biotecnología clásica

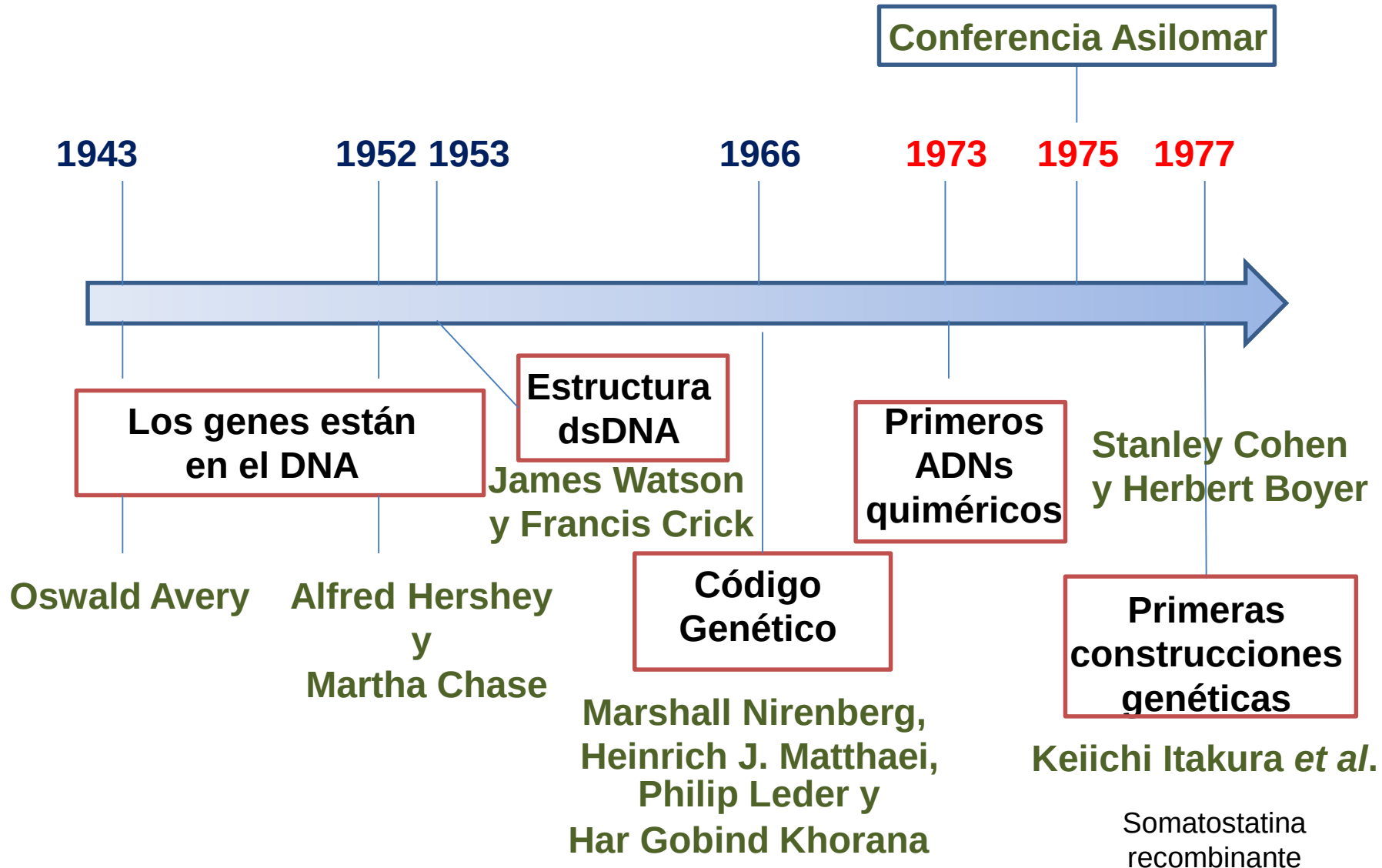
Agrobio-
insumos



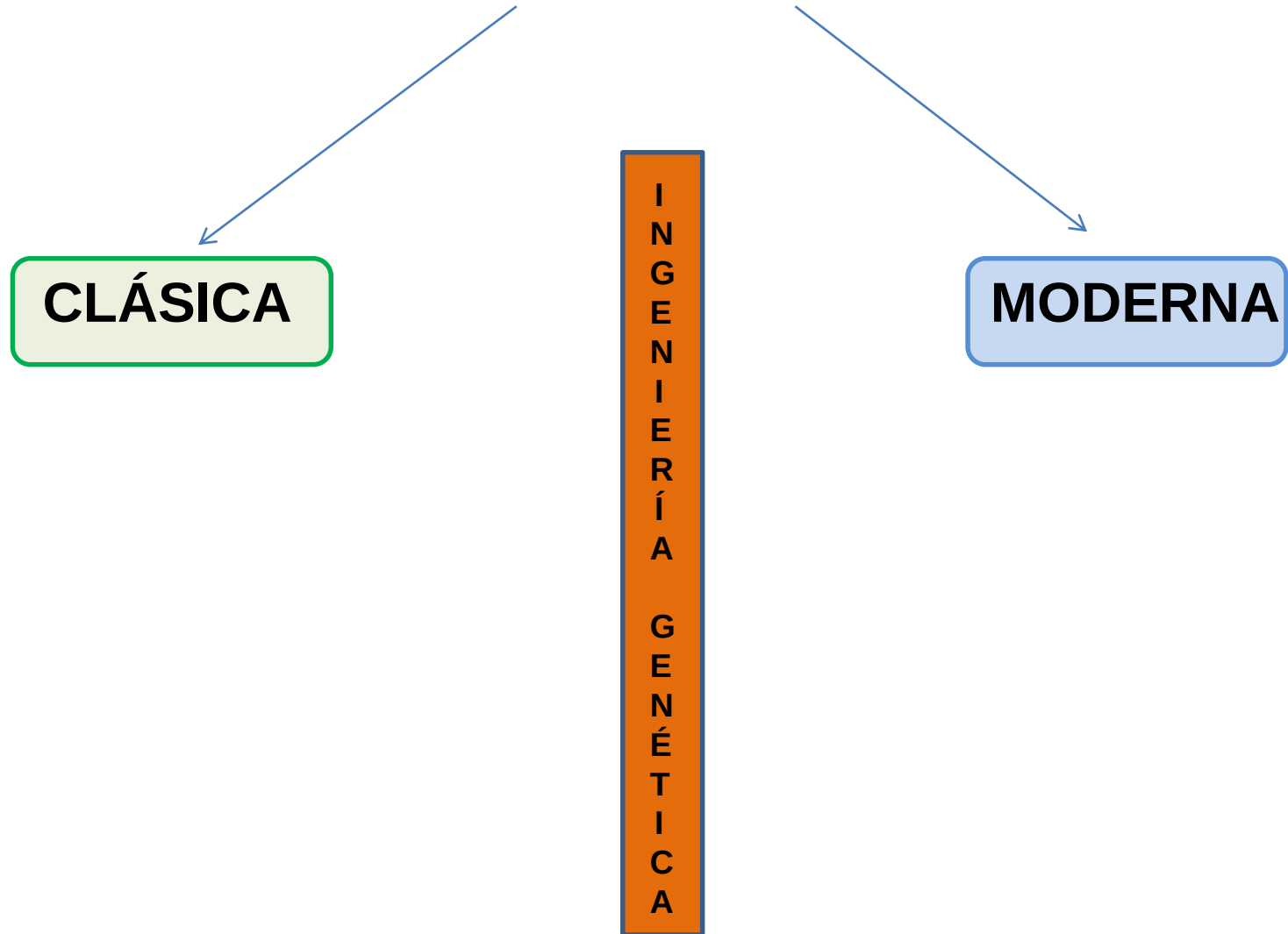
Biotecnología



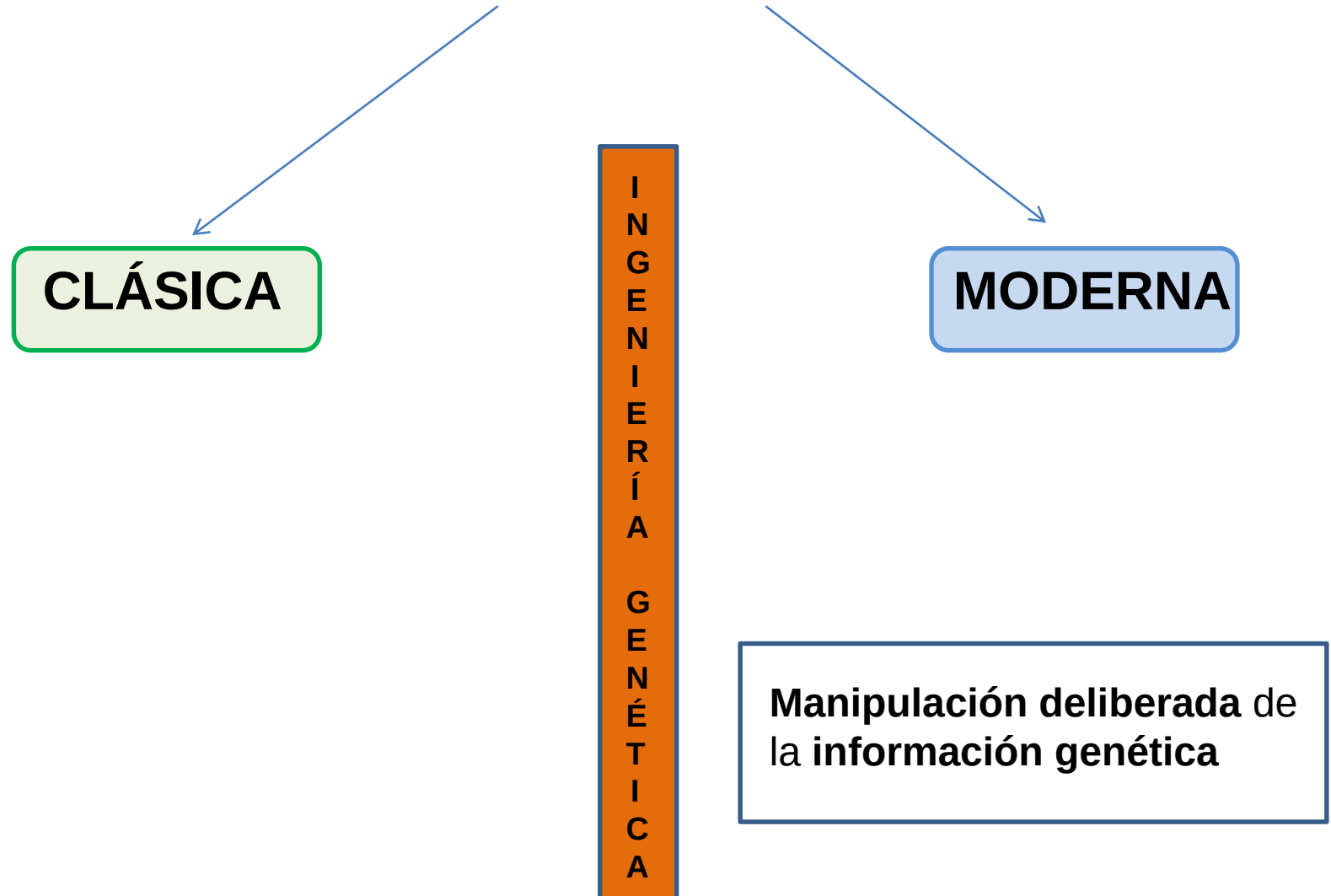
Biotecnología



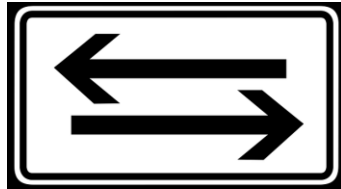
Biotecnología



Biotecnología



Genética



Ingeniería Genética



Biotecnología moderna

Ingeniería genética

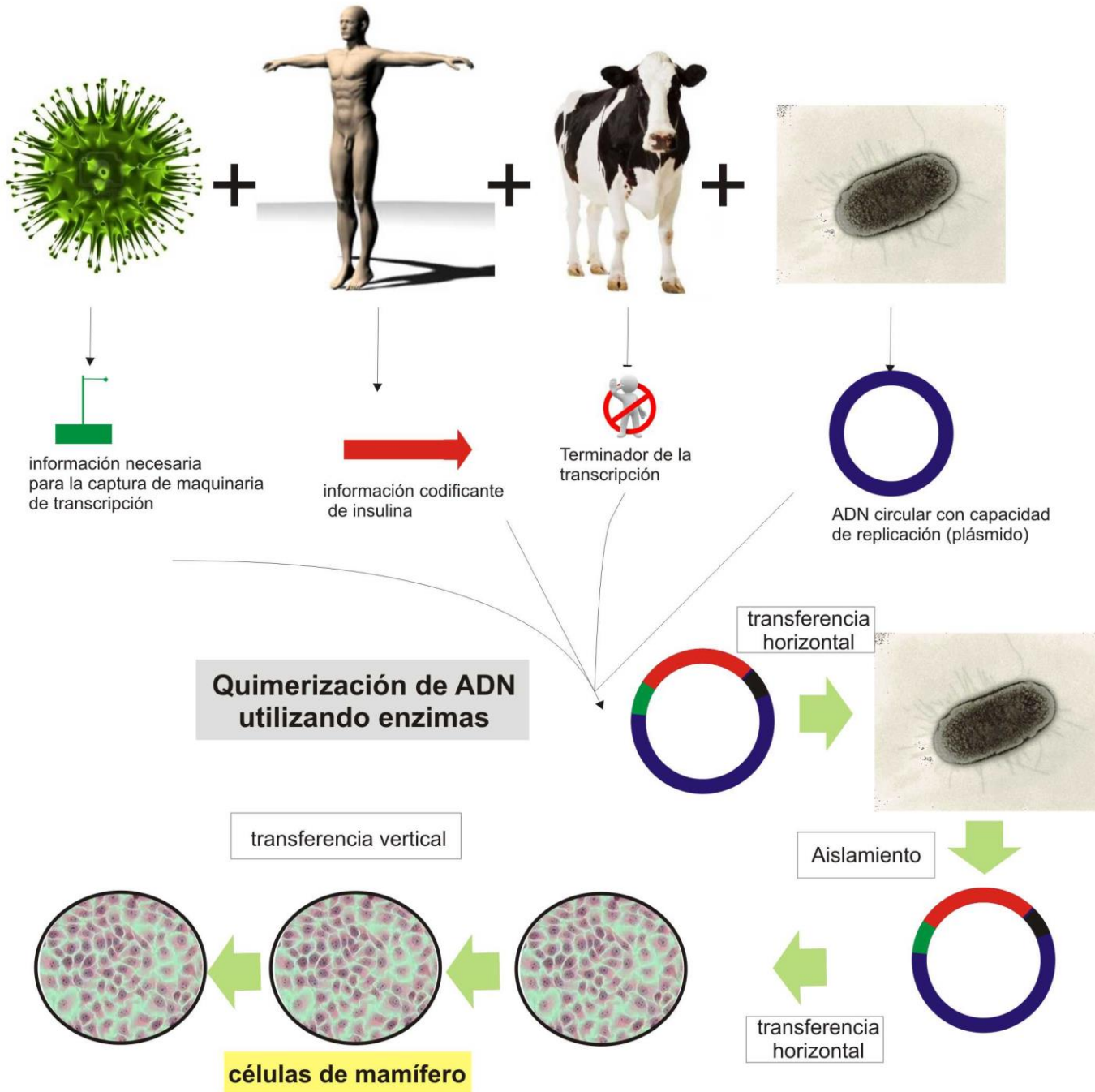
- La **ingeniería genética** incluye un **conjunto de procedimientos**, cuya base es el **clonado molecular**, que involucran las **siguientes etapas**:
 - *Quimerización de fragmentos de ADN in vitro (construcción genética).*
 - *Transferencia horizontal de la construcción a Escherichia coli.*
 - *Recuperación de la construcción y transferencia al organismo de destino (con la posibilidad de verticalización)*

virus

humano

bovino

bacterias



GENÉTICA



Estudio de:

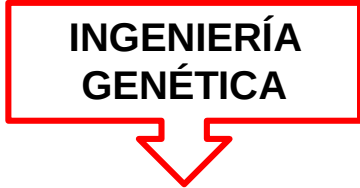
- *...la información contenida en la materia viva;*
- *su sintaxis;*
- *y sus mecanismos de transmisión.*



CONOCIMIENTO

El conocimiento es intangible
El conocimiento es relativo

INGENIERÍA GENÉTICA



Aplicación basada en la:

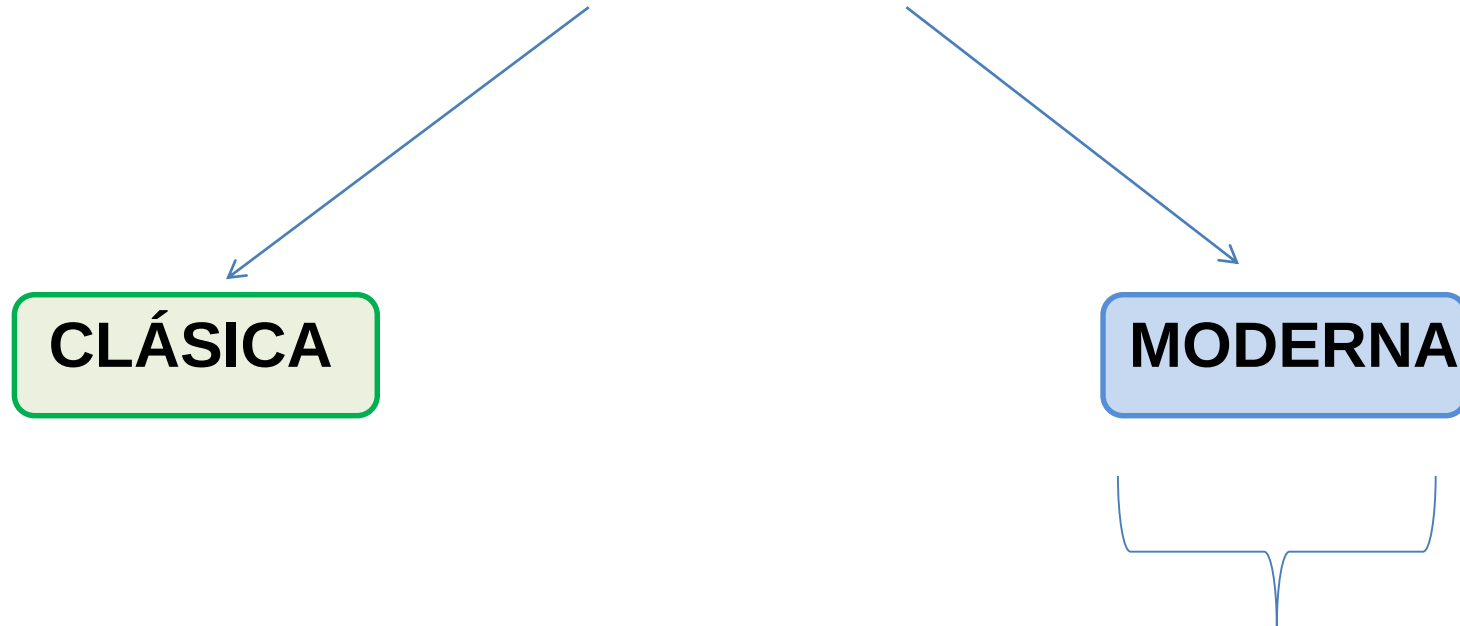
- *...creación o recreación de información genética;*
- *respetando sintaxis;*
- *e implantándola en materia viva.*



BIEN/SERVICIO

Las tecnologías son tangibles
Las tecnologías son reemplazables

Biotecnología



- Se basa en el **uso** de **organismos manipulados por ingeniería genética**, sus **productos** o sus **partes**.
- **Ejemplos son:** organismos genéticamente modificados (plantas resistentes a plagas, modelos animales para el estudio de enfermedades humanas, levaduras manipuladas para producir enzimas); vacunas; proteínas recombinantes (fármacos, enzimas); terapia génica.

Biotecnología moderna

OGMs
(plantas)



Maíz resistente a plagas

Soja resistente a plagas



Plantas tolerantes al estrés hídrico



Papa resistente a virus

Biotecnología moderna

OGMs
(animales)

Pampa mansa
(hormona de crecimiento humano)



Rosita Isa
(lactoferrina y lisozima)



Tracy
(antitripsina)



Tilapias
(hormona de crecimiento)

Expresión de proteínas recombinantes

Sistema OGM

Comparison of the time required to obtain recombinant proteins in different transgenic animal species

	Rabbit	Pig	Sheep	Goat	Cow
Gestation time (months)	1	4	5	5	9
Age at sexual maturity (months)	5	6	8	8	15
Time between gene transfer and first lactation (months)	7	16	18	18	33
Number of offspring	8	10	1–2	1–2	1
Annual milk yield (liters)	15	300	500	800	8000
Recombinant protein per female per year (kg)	0.02	1.5	2.5	4	40

Possible level of recombinant protein production in milk of different transgenic animal species

Protein	Estimated need (kg year ⁻¹)	Species	Herd size
Human serum albumin	100,000	Cow	5,400
α -1-Antitrypsin	5,000	Sheep	4,300
Monoclonal antibody	100	Goat	58
Anti-thrombin-III	75	Goat	43
Factor IX	2	Pig	4
Protein C1 inhibitor	1	Rabbit	50

Expresión de proteínas recombinantes

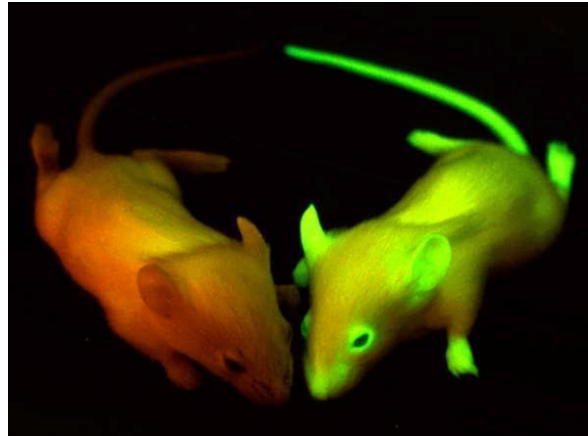
Sistema OGM

Some of the pharmaceutical proteins under study produced in milk

Proteins	Company	Animal	g/l	Glycosylation	Development
ATryn	GTC	Goat	3	<NANA, >NGNA	EMEA (2006)
InhibitorC1	Pharming	Rabbit	8	<NANA	Phase III
Fibrinogen	Pharming	Rabbit	?		Phase III
Malaria antigen	GTC	Goat	?	No	Clinical
Anti-CD137	GTC	Goat	?	?	Clinical
Albumin	GTC	Goat	?	No	Clinical
α -AT	GTC	Goat	?	?	Clinical
BChE	PhAth	Goat	?	?	Preclinical
RotavirusVP2/VP6	BPT	Rabbit	0.5	No	Preclinical
Blood factor	BPT	Rabbit	3	<NANA	Preclinical
TNAP	AM Pharma	Rabbit	<0.1	?	Preclinical

Biotecnología moderna

OGMs
(modelos)



Biotecnología moderna

Fármacos
(proteínas rec)



Bacterias o levaduras modificadas



Células de mamífero modificadas

Biotecnología moderna

Fármacos (proteínas rec)



Hormona de crecimiento recombinante



Insulina recombinante



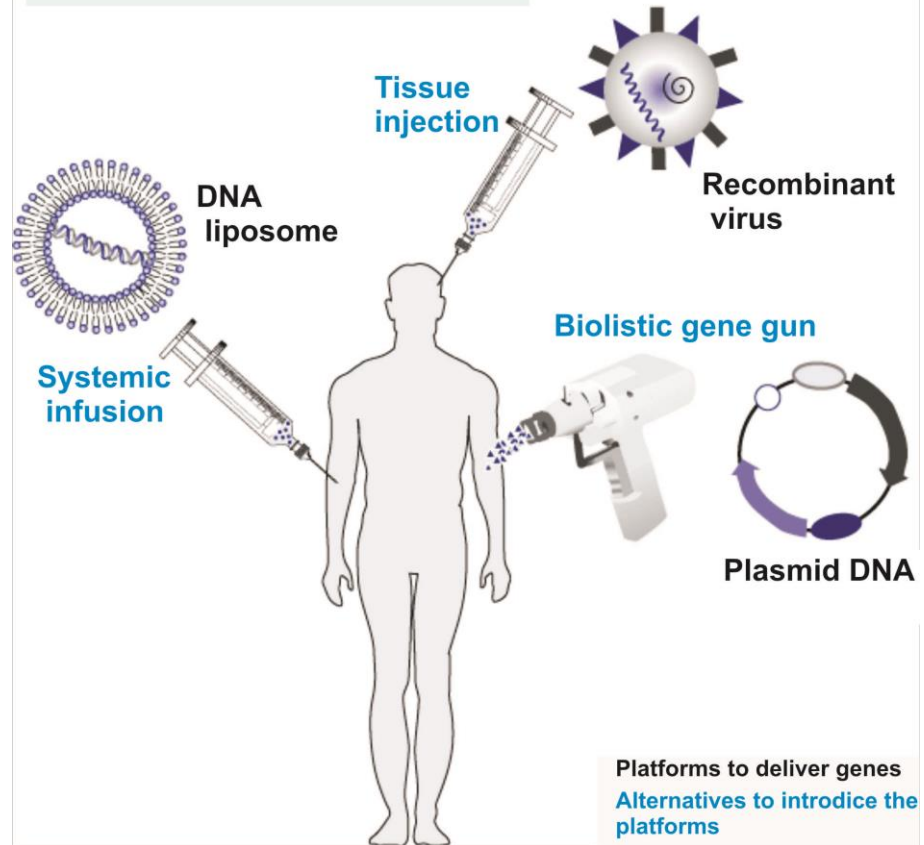
Factor coagulación recombinante

Biotecnología moderna

Fármacos
(terapia génica)

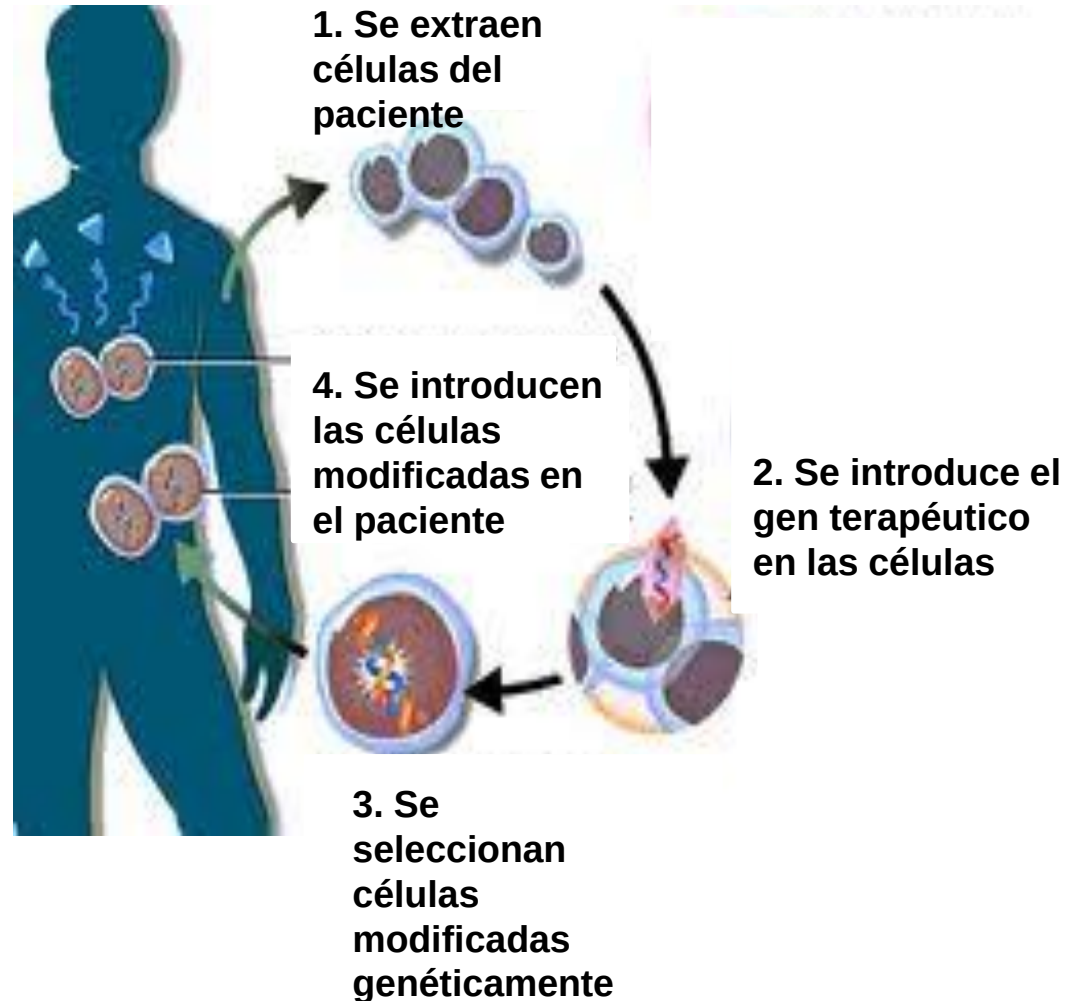


In vivo Gene Therapy



Biotecnología moderna

Fármacos
(terapia génica)



Biotecnología moderna

Fármacos
(terapia génica)



Glybera para tratamiento de una enfermedad genética



Gendicine para tratamiento oncológico

Biotecnología moderna

Vacunas



Vacuna para hepatitis B



Vacuna para HPV

Biotecnología moderna

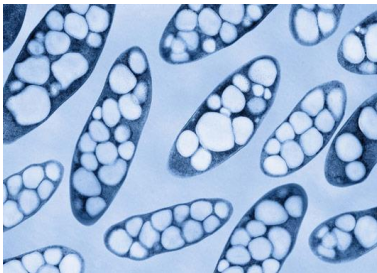
Industria



Biocombustibles



detergentes



Bioplásticos



Industria de la alimentación

Biotecnología y ambiente

Procesos químicos vs. **Procesos enzimáticos**

Plásticos derivados de petróleo vs. **Bioplásticos**

Combustibles de fuentes no renovables vs. **Biocombustibles**

Agroquímicos vs. **Manejo integrado de plagas**

Incineración/basurales vs. **Degradación microbiana de la basura**

Tratamiento químico de efluentes y derrames vs. **Biorremediación**

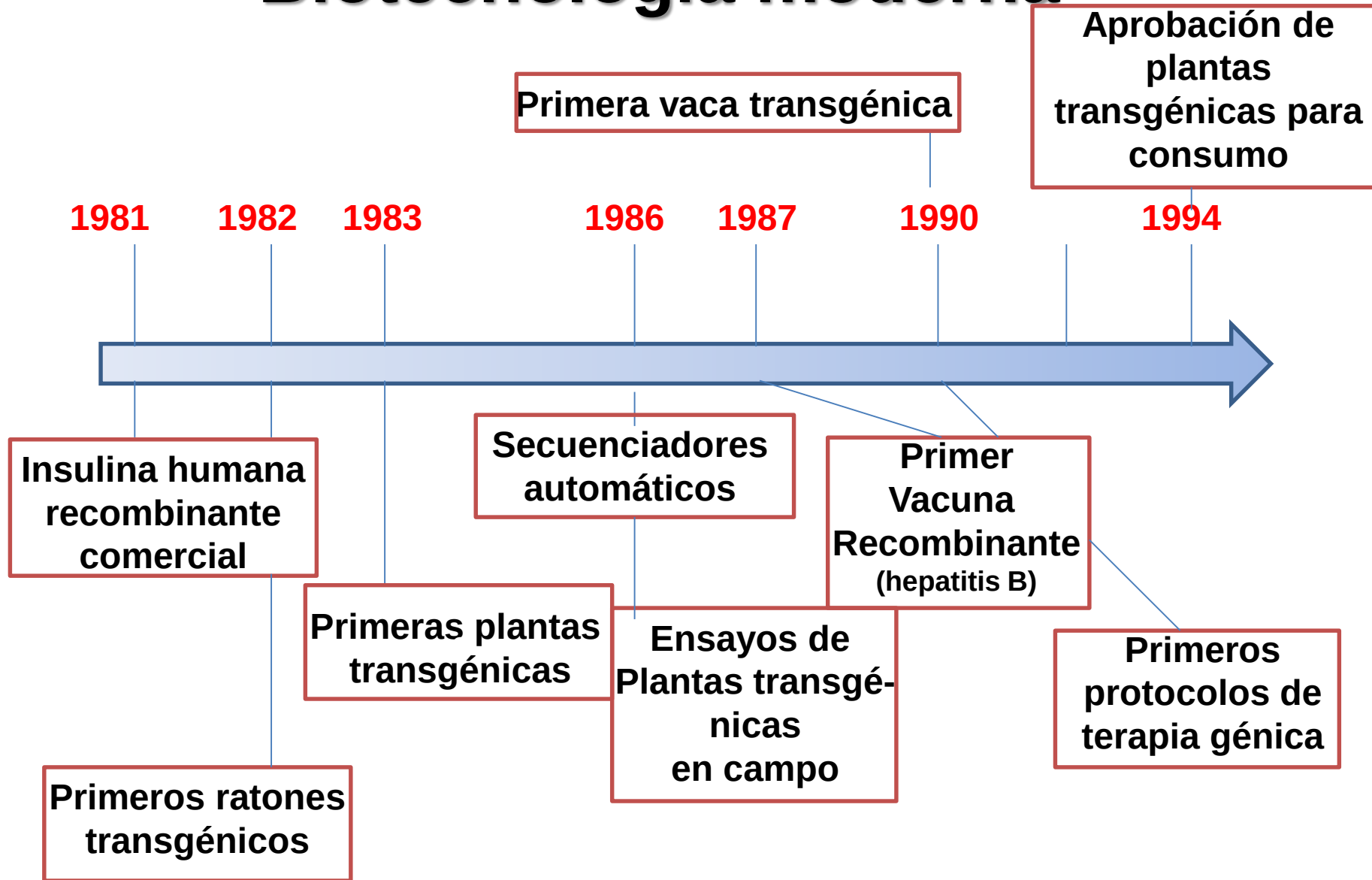
Extracción química de metales vs. **Biolixiviación**

Biotecnología moderna

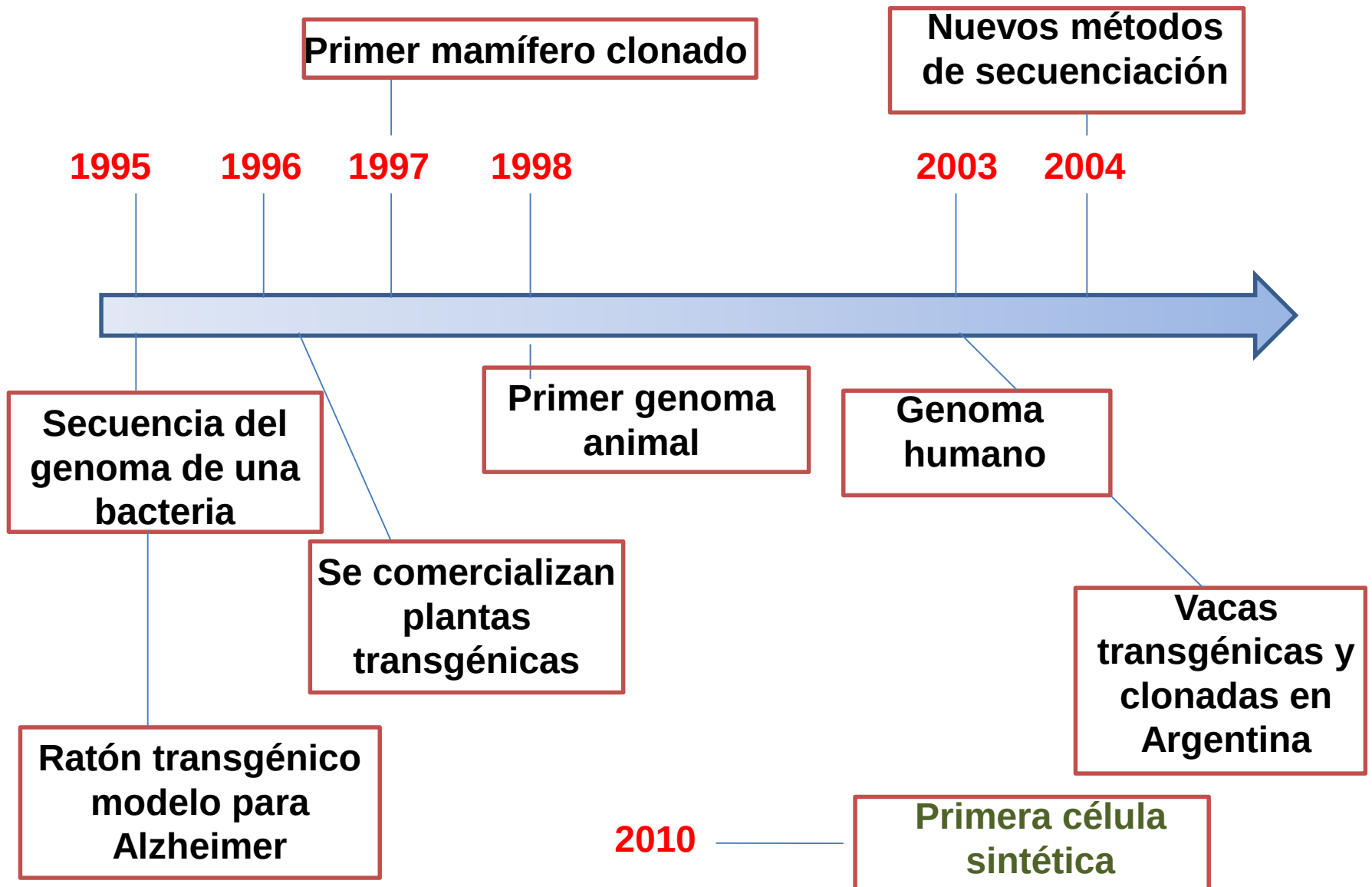
Asistencia
Reproductiva



Biotecnología moderna



Biotecnología moderna



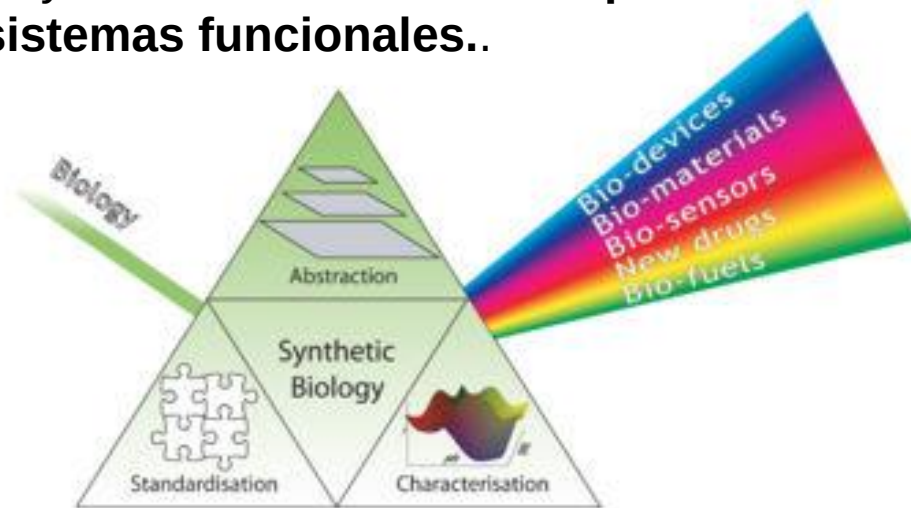
Biotecnología



***¿Qué es la Biología
sintética?***

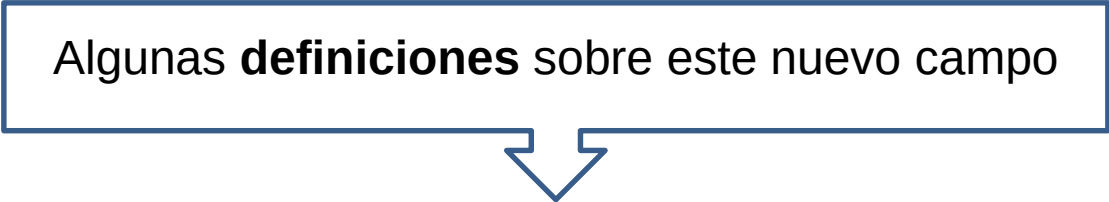
Biología sintética

- La **biología sintética** es un **nuevo campo científico** que involucra a la *biología*, la *biotecnología*, la *química*, la *ingeniería* y las *ciencias de la computación*, entre otras disciplinas.
- Sus **objetivos** comprenden **el diseño y construcción de dispositivos y sistemas biológicos**, o el **rediseño de sistemas biológicos naturales**, persiguiendo **propósitos útiles** para el ser humano.
- Para la **aplicación** de la **biología sintética** es necesaria la **estandarización y abstracción de componentes biológicos** para definir nuevos sistemas funcionales..



Biología sintética

Algunas **definiciones** sobre este nuevo campo



“La biología sintética incluye a) el diseño y construcción de nuevas partes, dispositivos y sistemas biológicos y b) el rediseño de sistemas biológicos naturales existentes para propósitos útiles”.

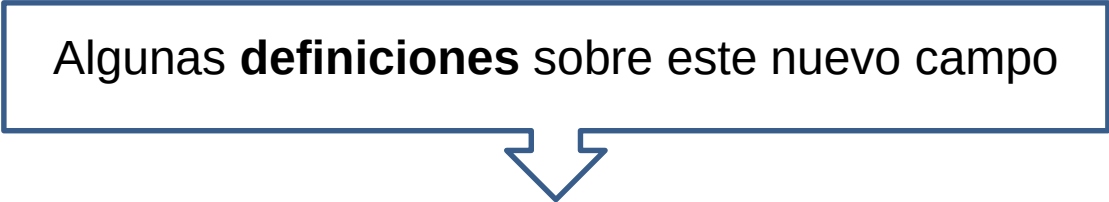
Synthetic biology.org

“La biología sintética es un área emergente de investigación que en términos generales se puede describir como el diseño y construcción de nuevas vías biológicas artificiales, organismos o dispositivos, o el rediseño de sistemas biológicos naturales existentes”.

UK Royal Society

Biología sintética

Algunas **definiciones** sobre este nuevo campo

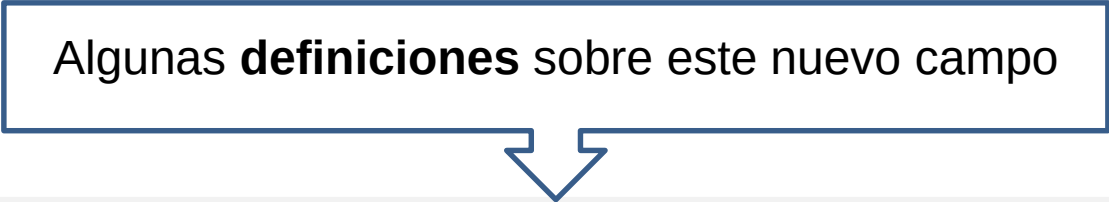


La biología sintética es la ingeniería de la biología: la síntesis de sistemas complejos basados (o inspirados) en la biología, los cuales presentarán funciones que no existen en la naturaleza. Esta perspectiva ingenieril puede ser aplicada a todos los niveles de la jerarquía de las estructuras biológicas – desde las moléculas individuales a las células, tejidos y organismos. En esencia, la biología sintética permitirá el diseño de ‘sistemas biológicos’ de una manera racional y sistémica”

High-level Expert Group European Commission

Biología sintética

Algunas **definiciones** sobre este nuevo campo



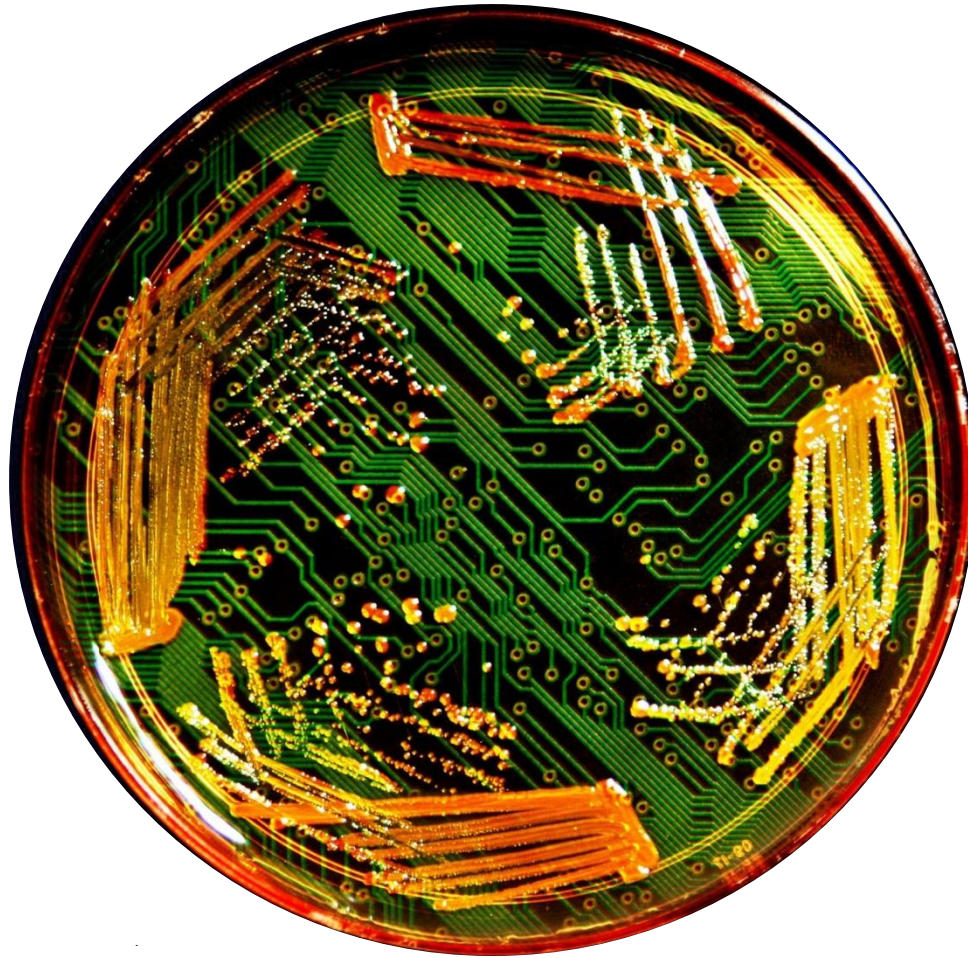
“La biología sintética es la ingeniería de los componentes y sistemas biológicos que no existen en la naturaleza y la re-ingeniería de elementos biológicos existentes; está determinada por el diseño intencional de sistemas biológicos artificiales, en preferencia que la comprensión de la biología natural”.

Synbiology Project

“La biología sintética es una forma emergente de ciencia e ingeniería que tiene como objetivo el diseño y construcción de (nuevos) sistemas biológicos”

3rd International Conference on synthetic biology

Biología sintética



¿Qué es la biología sintética?

“ingeniería que busca crear o recrear funciones biológicas para implantar en materia viva”

Algunos conceptos sobre Biología sintética

- La **biología sintética** es una **ingeniería** que busca **crear o recrear funciones biológicas** para implantar en **materia viva**.
- Una **función biológica** es un **sistema ordenado** de **interacciones específicas** entre **macromoléculas**.
- Toda **función biológica** tiene su **biogénesis** en un **circuito genético**.
- La **implantación** de **circuitos genéticos** funcionales **en genomas silvestres** puede **aportarle nuevas funciones** a esa materia viva.
- El **ensamblado** de **circuitos genéticos funcionales** puede producir **genomas mínimos**, a partir de los cuales, podría generarse **materia viva sintética**.

Biología sintética

Componentes

La **biología sintética** se constituye con el siguiente orden de **componentes**:

**Materia viva
sintética**



Diseño



Biología sintética

Sistemas

Clasificación general de *sistemas biológicos sintéticos*



- *Sistemas sintetizadores (synthesizer)*
- *Sistemas sensores (sensor)*
- *Sistemas buscadores (seeker)*
- *Sistemas bateadores (striker)*

Biología sintética

Sistemas sintetizadores

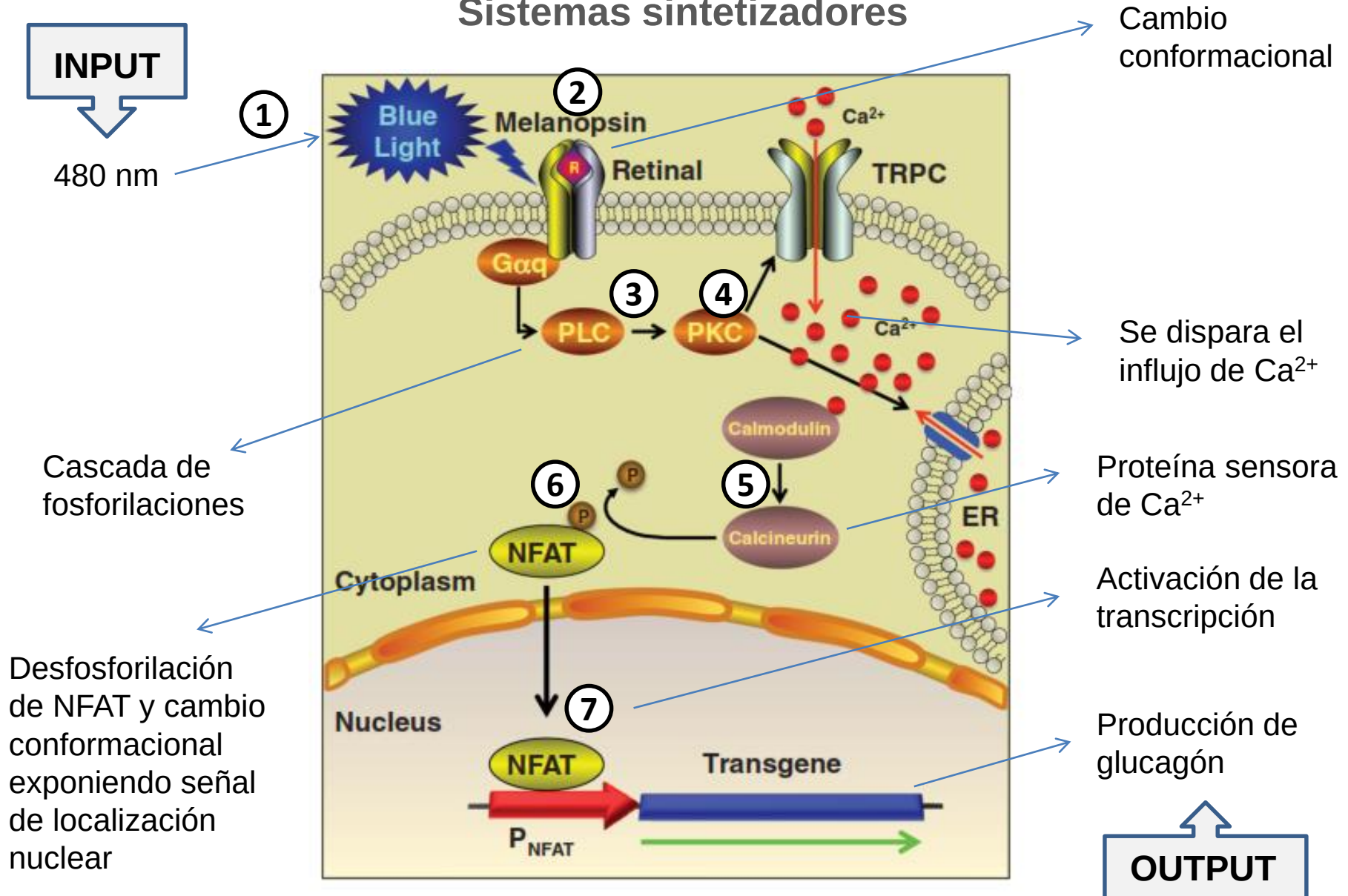
A Synthetic Optogenetic Transcription Device Enhances Blood-Glucose Homeostasis in Mice

Haifeng Ye,¹ Marie Daoud-El Baba,² Ren-Wang Peng,¹ Martin Fussenegger^{1,3*}

Synthetic biology has advanced the design of genetic devices that can be used to reprogram metabolic activities in mammalian cells. By functionally linking the signal transduction of melanopsin to the control circuit of the nuclear factor of activated T cells, we have designed a synthetic signaling cascade enabling light-inducible transgene expression in different cell lines grown in culture or bioreactors or implanted into mice. In animals harboring intraperitoneal hollow-fiber or subcutaneous implants containing light-inducible transgenic cells, the serum levels of the human glycoprotein secreted alkaline phosphatase could be remote-controlled with fiber optics or transdermally regulated through direct illumination. Light-controlled expression of the glucagon-like peptide 1 was able to attenuate glycemic excursions in type II diabetic mice. Synthetic light-pulse–transcription converters may have applications in therapeutics and protein expression technology.

Biología sintética

Sistemas sintetizadores



Biología sintética

Sistemas sensores

Sensor de frecuencia:

ARTICLE

doi:10.1038/nature10722

A sensing array of radically coupled genetic 'biopixels'

Arthur Prindle^{1*}, Phillip Samayoa^{2*}, Ivan Razinkov¹, Tal Danino¹, Lev S. Tsimring³ & Jeff Hasty^{1,2,3,4}

Although there has been considerable progress in the development of engineering principles for synthetic biology, a substantial challenge is the construction of robust circuits in a noisy cellular environment. Such an environment leads to considerable intercellular variability in circuit behaviour, which can hinder functionality at the colony level. Here we engineer the synchronization of thousands of oscillating colony 'biopixels' over centimetre-length scales through the use of synergistic intercellular coupling involving quorum sensing within a colony and gas-phase redox signalling between colonies. We use this platform to construct a liquid crystal display (LCD)-like macroscopic clock that can be used to sense arsenic via modulation of the oscillatory period. Given the repertoire of sensing capabilities of bacteria such as *Escherichia coli*, the ability to coordinate their behaviour over large length scales sets the stage for the construction of low cost genetic biosensors that are capable of detecting heavy metals and pathogens in the field.

Biología sintética

Sistemas sensores

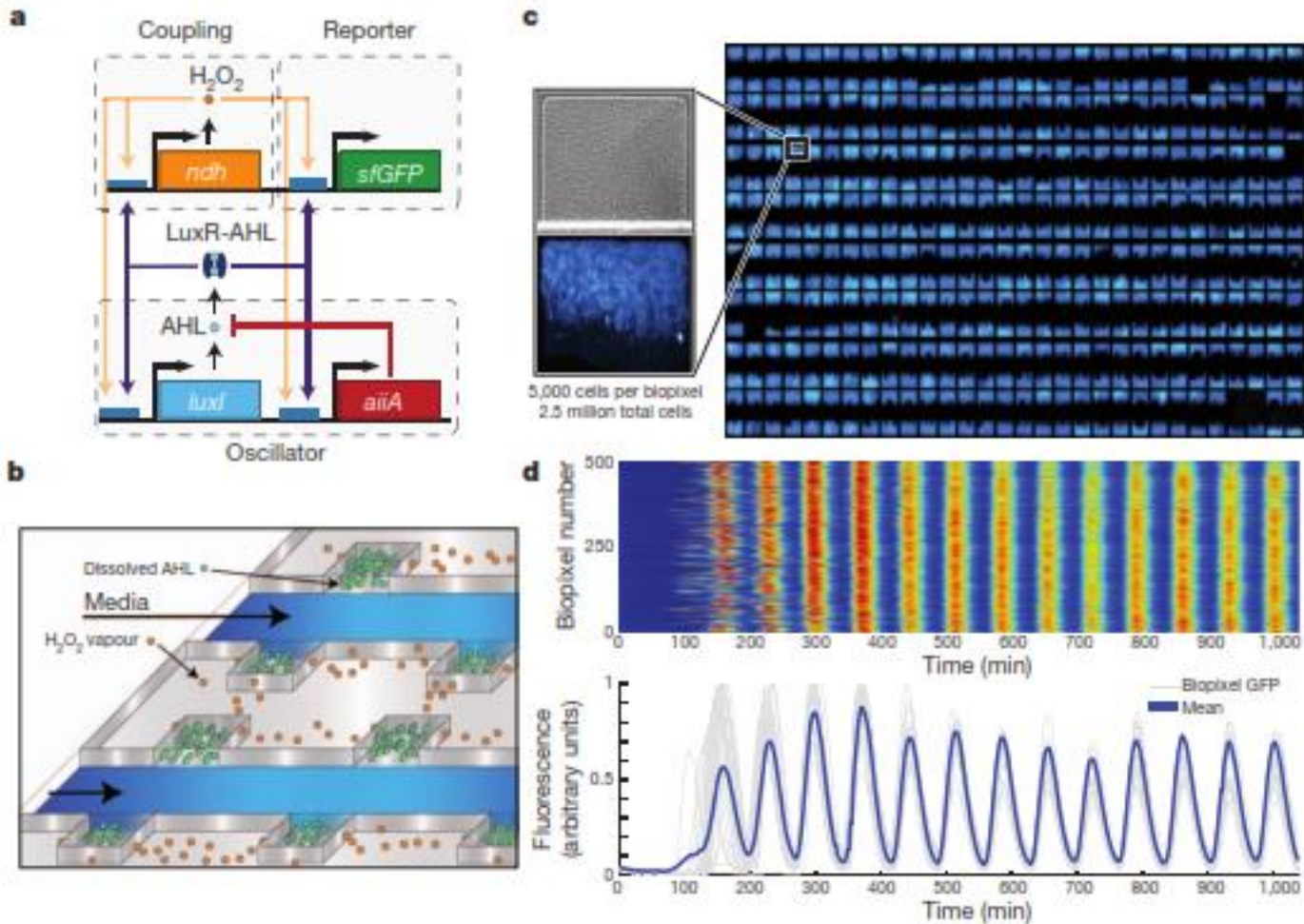


Figure 1 | Sensing array of radically coupled genetic biopixels. **a**, Network diagram. The *luxI* promoter drives expression of *luxI*, *aiiA*, *ndh* and *sfGFP* (superfolder variant of GFP) in four identical transcription modules. The quorum-sensing genes *luxI* and *aiiA* generate synchronized oscillations within a colony via AHL. The *ndh* gene codes for NDH-2, an enzyme that generates H_2O_2 vapour, which is an additional activator of the *luxI* promoter. H_2O_2 is capable of migrating between colonies and synchronizing them. **b**, Conceptual

design of the sensing array. AHL diffuses within colonies while H_2O_2 migrates between adjacent colonies through the PDMS. Arsenite-containing media is passed in through the parallel feeding channels. **c**, Fluorescent image of an array of 500 *E. coli* biopixels containing about 2.5 million cells. Inset, bright-field and fluorescent images display a biopixel of 5,000 cells. **d**, Heat map and trajectories depicting time-lapse output of 500 individual biopixels undergoing rapid synchronization. Sampling time is 2 min.

Biología sintética

Sistemas sensores

Sensor de tipo umbral:

A Synthetic Genetic Edge Detection Program

Jeffrey J. Tabor¹, Howard Salis¹, Zachary B. Simpson², Aaron A. Chevallier², Anselm Levskaya¹, Edward M. Marcotte^{2,3}, Christopher A. Voigt^{1,*}, and Andrew D. Ellington^{2,3}

¹ Department of Pharmaceutical Chemistry, University of California San Francisco, San Francisco, CA, USA, 94158

² Center for Systems and Synthetic Biology and Institute for Cell and Molecular Biology, University of Texas, Austin, TX, USA, 78712

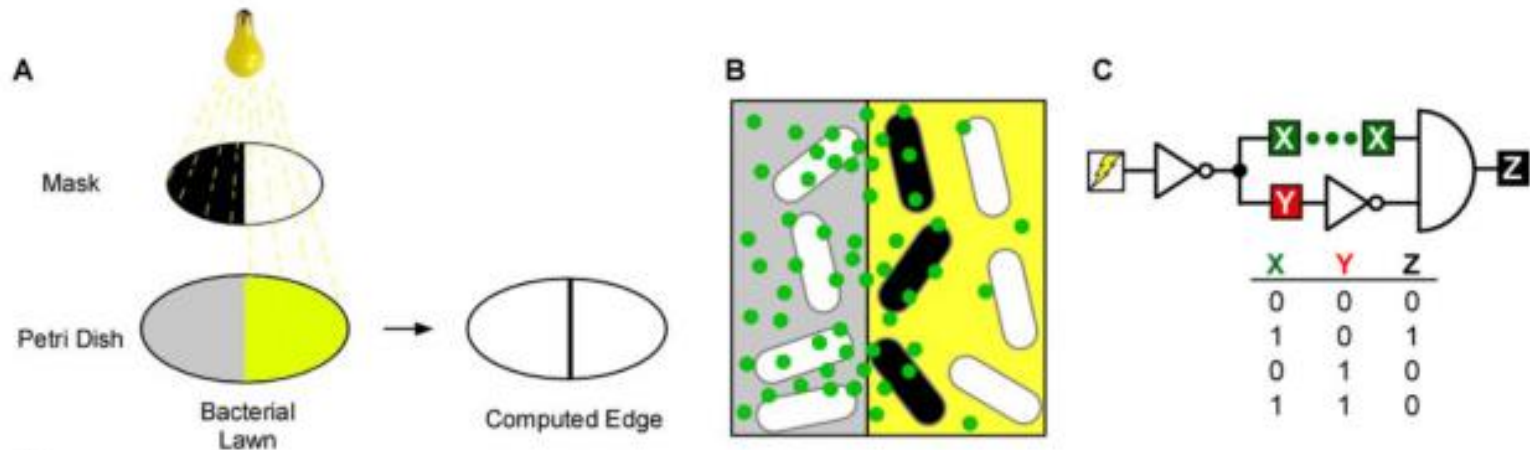
³ Department of Chemistry and Biochemistry, University of Texas, Austin, TX, USA, 78712

Summary

Edge detection is a signal processing algorithm common in artificial intelligence and image recognition programs. We have constructed a genetically encoded edge detection algorithm that programs an isogenic community of *E.coli* to sense an image of light, communicate to identify the light-dark edges, and visually present the result of the computation. The algorithm is implemented using multiple genetic circuits. An engineered light sensor enables cells to distinguish between light and dark regions. In the dark, cells produce a diffusible chemical signal that diffuses into light regions. Genetic logic gates are used so that only cells that sense light and the diffusible signal produce a positive output. A mathematical model constructed from first principles and parameterized with experimental measurements of the component circuits predicts the performance of the complete program. Quantitatively accurate models will facilitate the engineering of more complex biological behaviors and inform bottom-up studies of natural genetic regulatory networks.

Biología sintética

Sistemas sensores



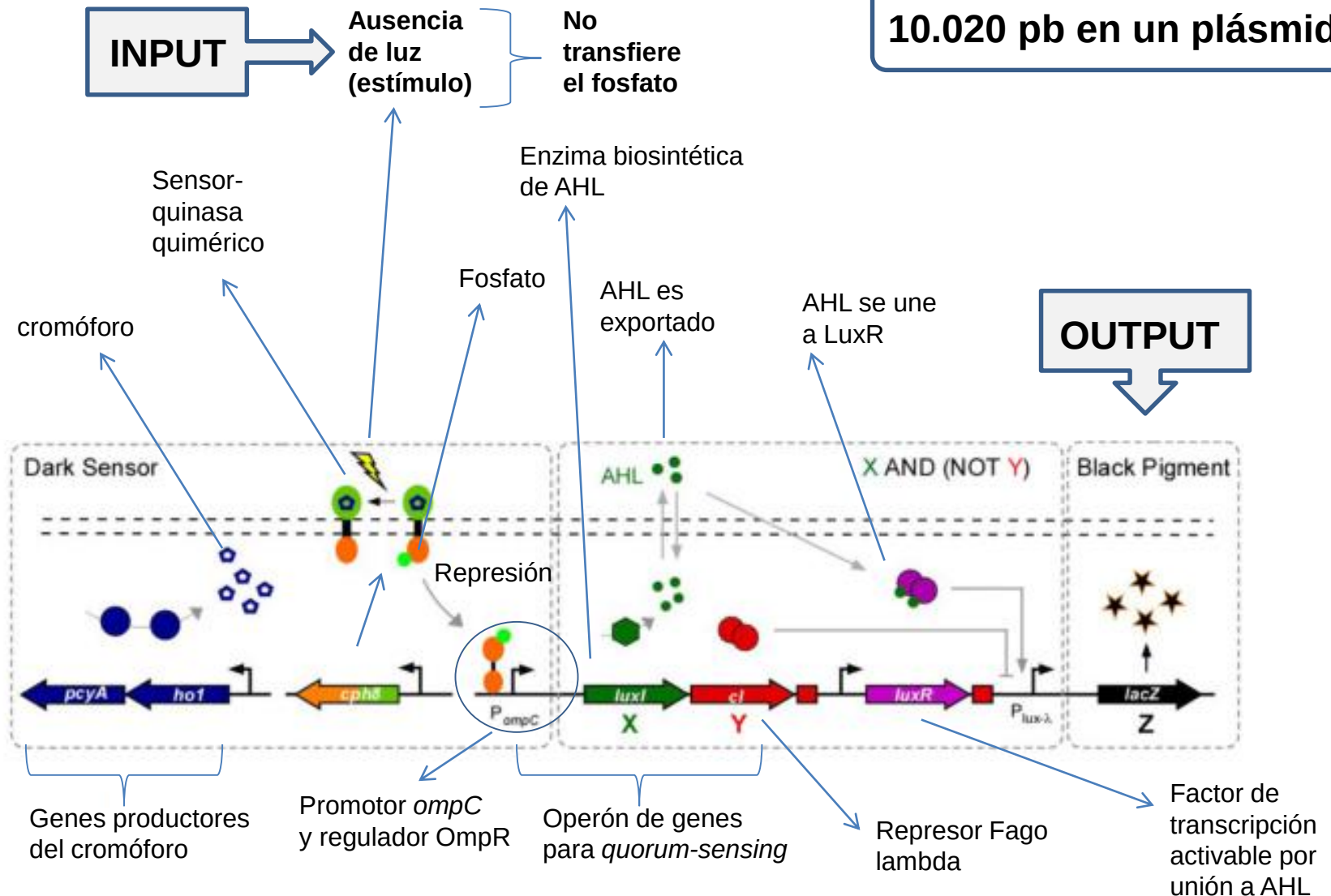
El césped de bacterias es iluminada de manera enmascarada

La respuesta es la pigmentación de las bacterias que se encuentran en el borde entre la luz y la oscuridad

Representación del sistema biológico desarrollado

Sistemas sensores

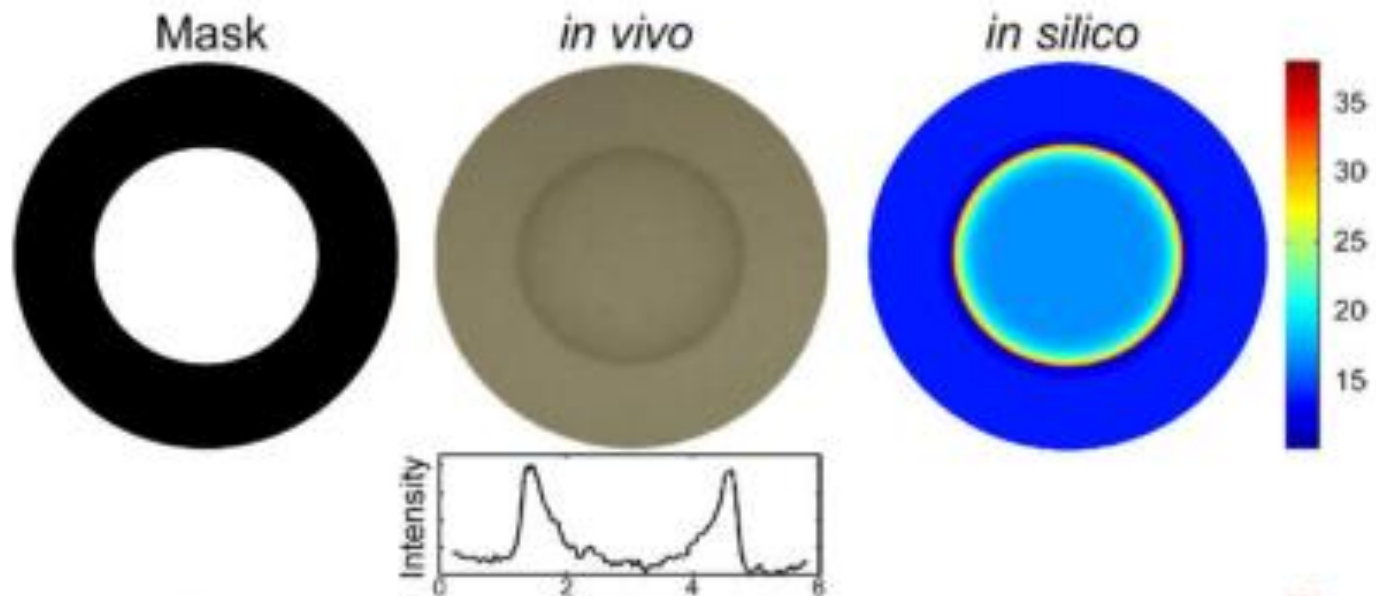
10.020 pb en un plásmido



Biología sintética

Sistemas sensores

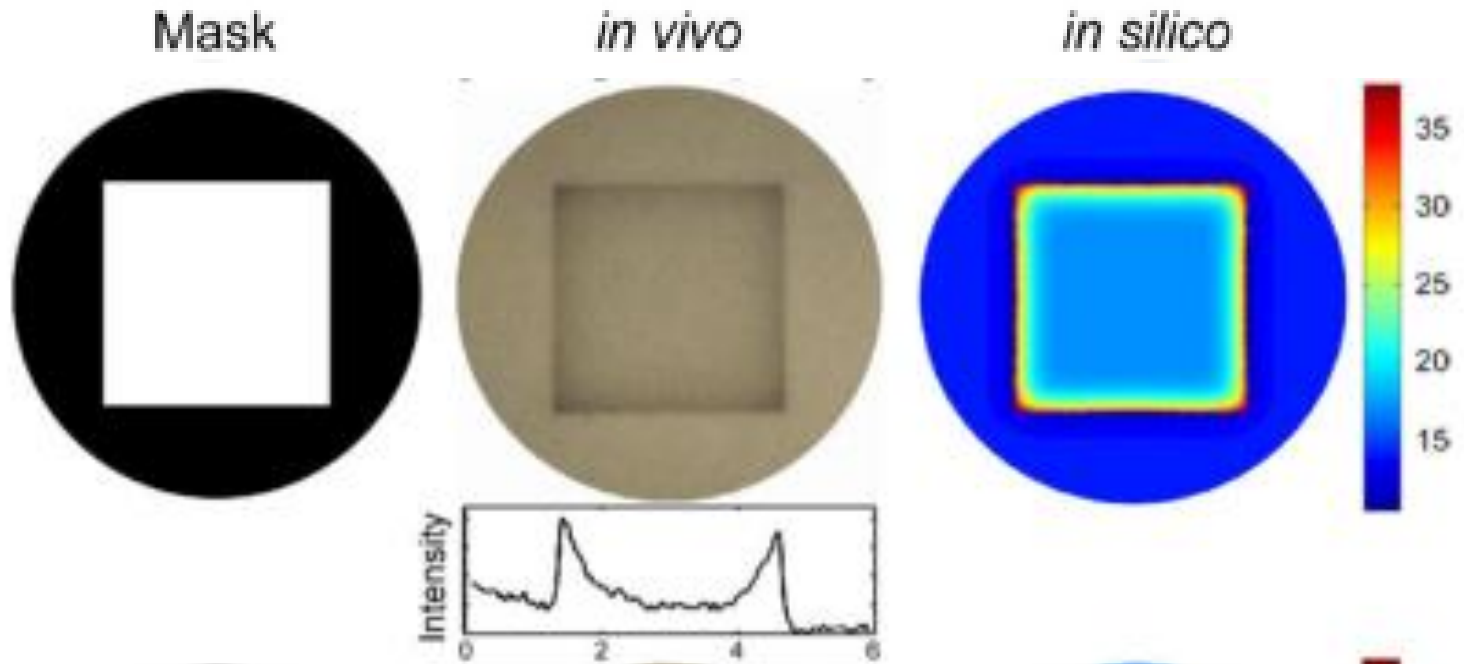
- Ejemplos de cómo funciona el sistema...



Biología sintética

Sistemas sensores

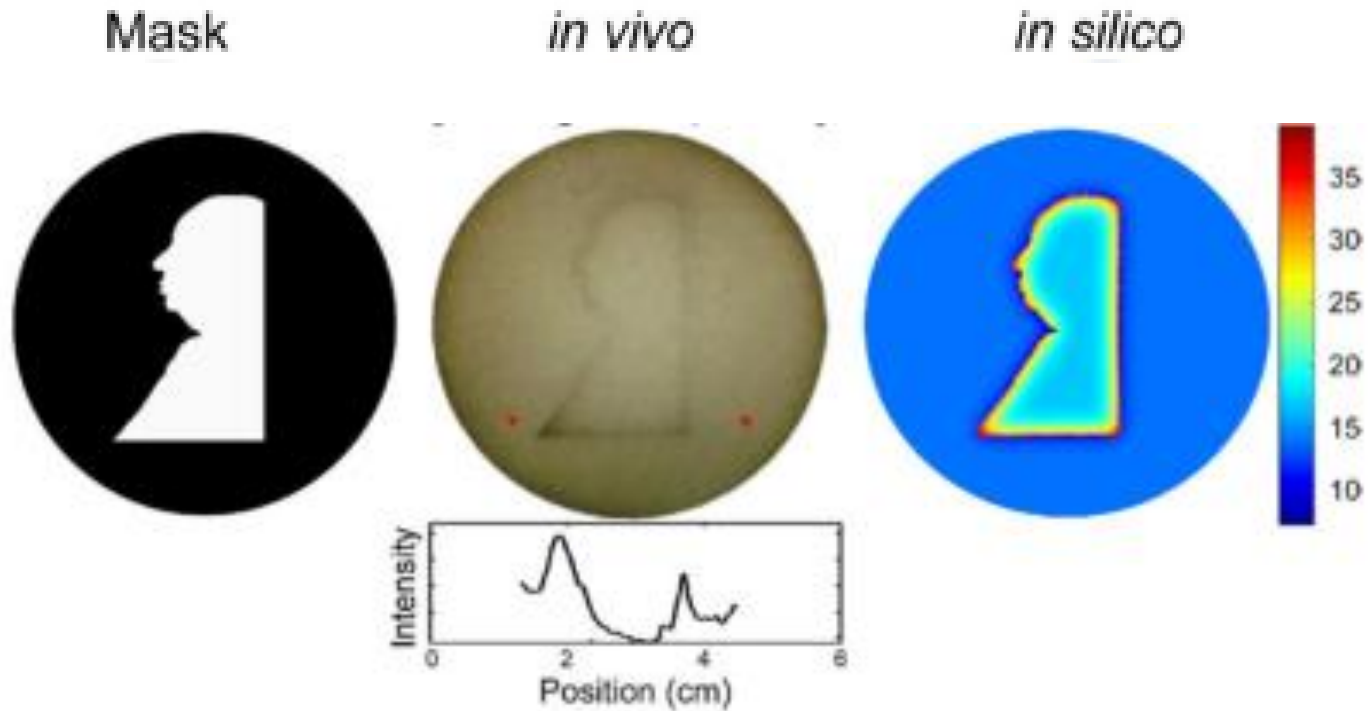
- Ejemplos de cómo funciona el sistema...



Biología sintética

Sistemas sensores

- Ejemplos de cómo funciona el sistema...



Biología sintética

Sistemas sensores

- Otros sistemas similares, pero de pintado de áreas...



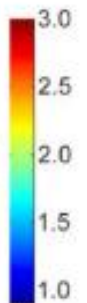
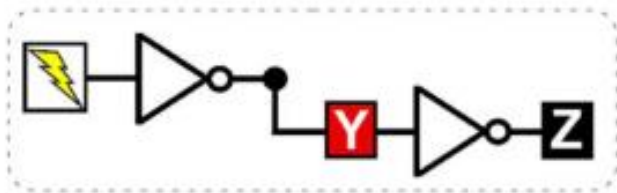
Biología sintética

Sistemas sensores

- Otros sistemas similares, pero de pintado de áreas...

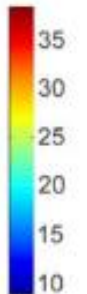
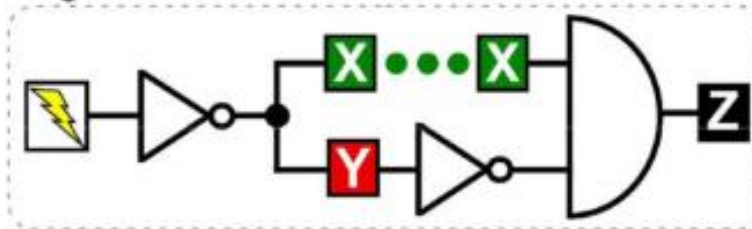
C

Inverter



D

Edge Detector



Biología sintética

Sistemas sensores

nature
chemical biology

BRIEF COMMUNICATION

PUBLISHED ONLINE: 22 MAY 2017 | DOI: 10.1038/NCHEMBIO.2390

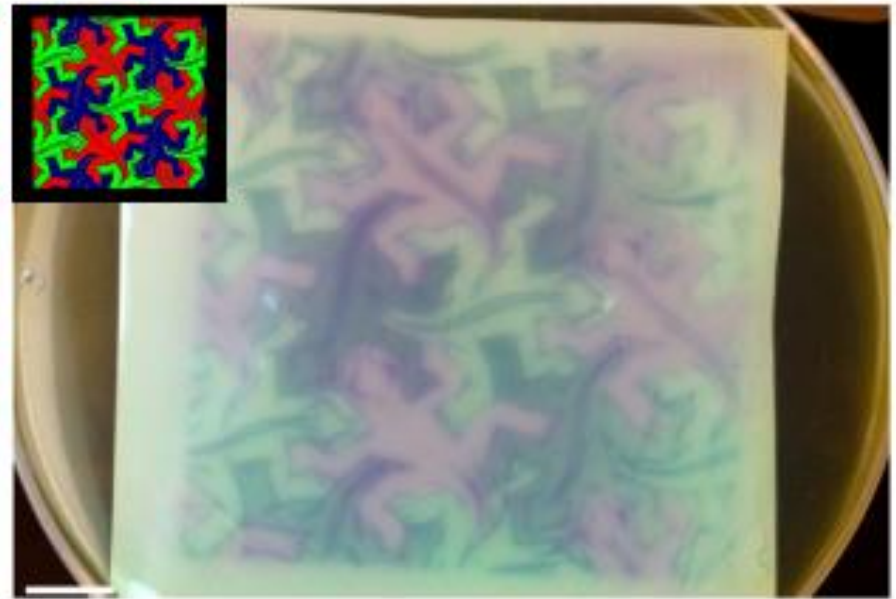
Engineering RGB color vision into *Escherichia coli*

Jesus Fernandez-Rodriguez^{1,2}, Felix Moser^{1,2}, Miryoung Song¹ & Christopher A Voigt^{1*}

Optogenetic tools use colored light to rapidly control gene expression in space and time. We designed a genetically encoded system that gives *Escherichia coli* the ability to distinguish between red, green, and blue (RGB) light and respond by changing gene expression. We use this system to produce 'color photographs' on bacterial culture plates by controlling pigment production and to redirect metabolic flux by expressing CRISPRi guide RNAs.

Biología sintética

Sistemas sensores



Biología sintética

Sistemas buscadores

Published in final edited form as:

Nat Chem Biol. 2010 June ; 6(6): 464–470. doi:10.1038/nchembio.369.

Reprogramming Bacteria to Seek and Destroy a Herbicide

Joy Sinha, Samuel J. Reyes, and Justin P. Gallivan*

Department of Chemistry and Center for Fundamental and Applied Molecular Evolution, Emory University, 1515 Dickey Drive, Atlanta, GA 30322

Abstract

A major goal of synthetic biology is to reprogram cells to perform complex tasks. Here we show how a combination of in vitro and in vivo selection rapidly identifies a synthetic riboswitch that activates protein translation in response to the herbicide atrazine. We further demonstrate that this riboswitch can reprogram bacteria to migrate in the presence of atrazine. Finally, we show that incorporating a gene from an atrazine catabolic pathway allows these cells to seek and destroy atrazine.

Biología sintética

Sistemas *striker*

Engineered bacteriophage targeting gene networks as adjuvants for antibiotic therapy

Timothy K. Lu^{a,b} and James J. Collins^{b,1}

^aHarvard-Massachusetts Institute of Technology Division of Health Sciences and Technology, Cambridge, MA 02139; and ^bHoward Hughes Medical Institute, Center for BioDynamics and Department of Biomedical Engineering, Boston University, Boston, MA 02215

Edited by Arnold L. Demain, Drew University, Madison, NJ, and approved February 3, 2009 (received for review January 16, 2008)

Antimicrobial drug development is increasingly lagging behind the evolution of antibiotic resistance, and as a result, there is a pressing need for new antibacterial therapies that can be readily designed and implemented. In this work, we engineered bacteriophage to overexpress proteins and attack gene networks that are not directly targeted by antibiotics. We show that suppressing the SOS network in *Escherichia coli* with engineered bacteriophage enhances killing by quinolones by several orders of magnitude in vitro and significantly increases survival of infected mice in vivo. In addition, we demonstrate that engineered bacteriophage can enhance the killing of antibiotic-resistant bacteria, persister cells, and biofilm cells, reduce the number of antibiotic-resistant bacteria that arise from an antibiotic-treated population, and act as a strong adjuvant for other bactericidal antibiotics (e.g., aminoglycosides and β -lactams). Furthermore, we show that engineering bacteriophage to target non-SOS gene networks and to overexpress multiple factors also can produce effective antibiotic adjuvants. This work establishes a synthetic biology platform for the rapid translation and integration of identified targets into effective antibiotic adjuvants.

Biología sintética

Sistemas *striker*

LETTERS

nature
biotechnology

Short hairpin RNA–expressing bacteria elicit RNA interference in mammals

Shuanglin Xiang^{1,2}, Johannes Fruehauf^{1,2} & Chiang J Li¹

RNA-interference (RNAi) is a potent mechanism, conserved from plants to humans for specific silencing of genes, which holds promise for functional genomics and gene-targeted therapies. Here we show that bacteria engineered to produce a short hairpin RNA (shRNA) targeting a mammalian gene induce trans-kingdom RNAi *in vitro* and *in vivo*. Nonpathogenic *Escherichia coli* were engineered to transcribe shRNAs from a plasmid containing the invasin gene *Inv* and the listeriolysin O gene *HlyA*, which encode two bacterial factors needed for successful transfer of the shRNAs into mammalian cells. Upon oral or intravenous administration, *E. coli* encoding shRNA against *CTNFB1* (catenin β -1) induce significant gene silencing in the intestinal epithelium and in human colon cancer xenografts in mice. These results provide an example of trans-kingdom RNAi in higher organisms and suggest the potential of bacteria-mediated RNAi for functional genomics, therapeutic target validation and development of clinically compatible RNAi-based therapies.

Biología sintética

Construcción de genomas artificiales

Complete Chemical Synthesis, Assembly, and Cloning of a *Mycoplasma genitalium* Genome

Daniel G. Gibson, Gwynedd A. Benders, Cynthia Andrews-Pfannkoch, Evgeniya A. Denisova, Holly Baden-Tillson, Jayshree Zaveri, Timothy B. Stockwell, Anushka Brownley, David W. Thomas, Mikkel A. Algire, Chuck Merryman, Lei Young, Vladimir N. Noskov, John I. Glass, J. Craig Venter, Clyde A. Hutchison III, Hamilton O. Smith*

We have synthesized a 582,970–base pair *Mycoplasma genitalium* genome. This synthetic genome, named *M. genitalium* JCVI-1.0, contains all the genes of wild-type *M. genitalium* G37 except MG408, which was disrupted by an antibiotic marker to block pathogenicity and to allow for selection. To identify the genome as synthetic, we inserted “watermarks” at intergenic sites known to tolerate transposon insertions. Overlapping “cassettes” of 5 to 7 kilobases (kb), assembled from chemically synthesized oligonucleotides, were joined by in vitro recombination to produce intermediate assemblies of approximately 24 kb, 72 kb (“1/8 genome”), and 144 kb (“1/4 genome”), which were all cloned as bacterial artificial chromosomes in *Escherichia coli*. Most of these intermediate clones were sequenced, and clones of all four 1/4 genomes with the correct sequence were identified. The complete synthetic genome was assembled by transformation-associated recombination cloning in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*, then isolated and sequenced. A clone with the correct sequence was identified. The methods described here will be generally useful for constructing large DNA molecules from chemically synthesized pieces and also from combinations of natural and synthetic DNA segments.

Biología sintética

Construcción de genomas artificiales

Creation of a Bacterial Cell Controlled by a Chemically Synthesized Genome

Daniel G. Gibson,¹ John I. Glass,¹ Carole Lartigue,¹ Vladimir N. Noskov,¹ Ray-Yuan Chuang,¹ Mikkel A. Algire,¹ Gwynedd A. Benders,² Michael G. Montague,¹ Li Ma,¹ Monzia M. Moodie,¹ Chuck Merryman,¹ Sanjay Vashee,¹ Radha Krishnakumar,¹ Nacyra Assad-Garcia,¹ Cynthia Andrews-Pfannkoch,¹ Evgeniya A. Denisova,¹ Lei Young,¹ Zhi-Qing Qi,¹ Thomas H. Segall-Shapiro,¹ Christopher H. Calvey,¹ Prashanth P. Parmar,¹ Clyde A. Hutchison III,² Hamilton O. Smith,² J. Craig Venter^{1,2*}

We report the design, synthesis, and assembly of the 1.08–mega–base pair *Mycoplasma mycoides* JCVI-syn1.0 genome starting from digitized genome sequence information and its transplantation into a *M. capricolum* recipient cell to create new *M. mycoides* cells that are controlled only by the synthetic chromosome. The only DNA in the cells is the designed synthetic DNA sequence, including “watermark” sequences and other designed gene deletions and polymorphisms, and mutations acquired during the building process. The new cells have expected phenotypic properties and are capable of continuous self-replication.

Biología sintética

Construcción de genomas artificiales

Creation of a Bacterial Cell Controlled by a Chemically Synthesized Genome

Daniel G. Gibson,¹ John I. Glass,¹ Carole Lartigue,¹ Vladimir N. Noskov,¹ Ray-Yuan Chuang,¹ Mikkel A. Algire,¹ Gwynedd A. Benders,² Michael G. Montague,¹ Li Ma,¹ Monzia M. Moodie,¹ Chuck Merryman,¹ Sanjay Vashee,¹ Radha Krishnakumar,¹ Nacyra Assad-Garcia,¹ Cynthia Andrews-Pfannkoch,¹ Evgeniya A. Denisova,¹ Lei Young,¹ Zhi-Qing Qi,¹ Thomas H. Segall-Shapiro,¹ Christopher H. Calvey,¹ Prashanth P. Parmar,¹ Clyde A. Hutchison III,² Hamilton O. Smith,² J. Craig Venter^{1,2*}

We report the design, synthesis, and assembly of the 1.08–mega–base pair *Mycoplasma mycoides* JCVI-syn1.0 genome starting from digitized genome sequence information and its transplantation into a *M. capricolum* recipient cell to create new *M. mycoides* cells that are controlled only by the synthetic chromosome. The only DNA in the cells is the designed synthetic DNA sequence, including “watermark” sequences and other designed gene deletions and polymorphisms, and mutations acquired during the building process. The new cells have expected phenotypic properties and are capable of continuous self-replication.

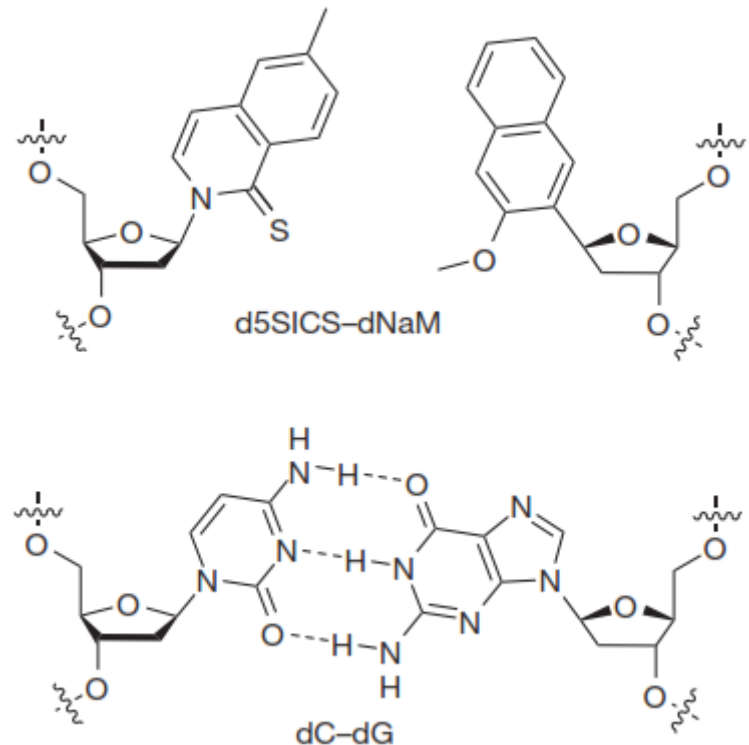
Biología sintética

Construcción de genomas artificiales

A semi-synthetic organism with an expanded genetic alphabet

Denis A. Malyshev¹, Kirandeep Dhani¹, Thomas Lavergne¹, Tingjian Chen¹, Nan Dai², Jeremy M. Foster², Ivan R. Corrêa Jr² & Floyd E. Romesberg¹

Organisms are defined by the information encoded in their genomes, and since the origin of life this information has been encoded using a two-base-pair genetic alphabet (A–T and G–C). *In vitro*, the alphabet has been expanded to include several unnatural base pairs (UBPs)^{1–3}. We have developed a class of UBPs formed between nucleotides bearing hydrophobic nucleobases, exemplified by the pair formed between d5SICS and dNaM (d5SICS–dNaM), which is efficiently PCR-amplified¹ and transcribed^{4,5} *in vitro*, and whose unique mechanism of replication has been characterized^{6,7}. However, expansion of an organism's genetic alphabet presents new and unprecedented challenges: the unnatural nucleoside triphosphates must be available inside the cell; endogenous polymerases must be able to use the unnatural triphosphates to faithfully replicate DNA containing the UBP within the complex cellular milieu; and finally, the UBP must be stable in the presence of pathways that maintain the integrity of DNA. Here we show that an exogenously expressed algal nucleotide triphosphate transporter efficiently imports the triphosphates of both d5SICS and dNaM (d5SICSTP and dNaMTP) into *Escherichia coli*, and that the endogenous replication machinery uses them to accurately replicate a plasmid containing d5SICS–dNaM. Neither the presence of the unnatural triphosphates nor the replication of the UBP introduces a notable growth burden. Lastly, we find that the UBP is not efficiently excised by DNA repair pathways. Thus, the resulting bacterium is the first organism to propagate stably an expanded genetic alphabet.



Sintetizando...

Sintetizando...

- Las **ciencias de la vida** intentan **generar conocimiento** sobre las **funciones de la materia viva**.
- Las **tecnologías de la vida aplican** el **conocimiento** anterior para la **producción de bienes y servicios**.
- La **biotecnología aplica la materia viva en la producción de bienes y servicios, centrándose en la utilización de actividades**.
- La **biología sintética busca la creación o recreación de funciones biológicas para la generación de materia viva funcional para el ser humano**.