



---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE QUÍMICA**  
**BIOLOGÍA SINTÉTICA Y LA INGENIERÍA QUÍMICA**  
**TESIS**  
**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**  
**INGENIERA QUÍMICA**  
**PRESENTA**  
**LILIANA MARCELA HERNÁNDEZ VELASCO**



**MÉXICO, D.F.**

**2015**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**JURADO ASIGNADO**

**PRESIDENTE: JOSE MARIA GARCIA SAIZ**

**VOCAL: YOLANDA CABALLERO ARROYO**

**SECRETARIO: BENJAMIN RUIZ LOYOLA**

**1er. SUPLENTE: JOSÉ MANUEL MENDEZ STIVALET**

**2° SUPLENTE: SUSANA DIANA PERALTA MIRANDA**

**SITIO EN DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: MÉXICO D.F.**

**ASESOR DEL TEMA: Q. BENJAMIN RUIZ LOYOLA**

**SUPERVISOR TÉCNICO: I.Q. SUSANA DIANA PERALTA MIRANDA**

**SUSTENTANTE: LILIANA MARCELA HERNANDEZ VELASCO**

## Índice de Contenido.

Antecedentes.....	1
Las Necesidades de la Industria.....	1
Propuestas para cubrir la demanda actual.....	1
Biología Sintética.....	2
Definición.....	2
La Historia de la Biología Sintética.....	3
Características de la Biología Sintética y sus Productos.....	4
Áreas de Aplicación de la Biología Sintética.....	7
Cadena de Valor de la Biología Sintética.....	10
El papel de la Ingeniería Química para el desarrollo de la Biología Sintética.....	17
La Ingeniería Química y los Bioprocesos.....	17
Una visita al pasado.....	22
Marco legal.....	23
Riesgos de la Biología Sintética.....	23
Bioseguridad.....	23
Bioprotección.....	24
Bioterrorismo.....	25
Patentar a los productos derivados de la Biología Sintética.....	28
El Futuro de la Biología Sintética.....	29
En el mundo.....	30
En México.....	33
Conclusiones.....	34
Glosario.....	34
Referencias.....	37

## Índice de Ilustraciones:

Ilustración 1. Desarrollo de la Biología Sintética a través del tiempo.....	6
Ilustración 2 Cadena de Valor de la Biología Sintética.....	10
Ilustración 3: Proceso de escalamiento. (American Institute of Chemical Engineers (AIChE) 2011). .	18
Ilustración 4: Curva general de crecimiento microbiano.(American Institute of Chemical Engineers (AIChE) 2011). .....	19

## Índice de Gráficas:

Gráfica 1: Distribución de los proyectos publicados en los tres niveles de investigación.....	11
Gráfica 2: Distribución de las patentes en los tres niveles de desarrollo de tecnología. ....	12
Gráfica 3: Instituciones que desarrollan investigación del conocimiento básico de la Biología Sintética .....	12
Gráfica 4: Instituciones que desarrollan investigación básica de la Biología Sintética .....	13
Gráfica 5: Instituciones que desarrollan investigación aplicada de la Biología Sintética .....	13
Gráfica 6: Distribución de tecnologías competitivas y productos por unidad de la cadena de valor de la Biología Sintética .....	14
Gráfica 7: Principales compañías que desarrollan productos farmacéuticos y para el cuidado de la salud en etapa de comercialización basados en la Biología Sintética.....	14
Gráfica 8: Principales compañías que desarrollan productos para la industria química en etapa competitiva basados en la Biología Sintética .....	15
Gráfica 9: Principales compañías que desarrollan productos para la industria energética en etapa competitiva basados en la Biología Sintética .....	15
Gráfica 10: Principales compañías que desarrollan productos para la industria Agrícola en etapa competitiva basados en la Biología Sintética .....	16
Gráfica 11: Principales compañías que desarrollan productos para la industria Alimentaria en etapa competitiva basados en la Biología Sintética .....	16
Gráfica 12: Implicaciones a la bioseguridad debido a la investigación de la Biología Sintética .....	27
Gráfica 13: Implicaciones a la bioprotección debido a la investigación de la Biología Sintética.....	27
Gráfica 14: Distribución de los riesgos asociados a la Biología Sintética .....	27
Gráfica 15: Recomendaciones del alcance para el diseño del marco de trabajo de la propiedad intelectual de la Biología Sintética (Asociación Mexicana de Biología Sintética, 2012).....	29
Gráfica 16: Principales países que desarrollan investigación de la Biología Sintética .....	30
Gráfica 17: Distribución de los principales países que desarrollan investigación de la Biología Sintética .....	30
Gráfica 18: Principales países que desarrollan productos en etapa competitiva basados en la Biología Sintética.....	31
Gráfica 19: Principales países que desarrollan productos en etapa competitiva basados en la Biología Sintética.....	31

## **Antecedentes.**

### **Las Necesidades de la Industria.**

Grandes avances se han hecho en la lucha contra la pobreza mundial y la consecución de otros objetivos de desarrollo, como reducir la mortalidad infantil, elevar el nivel de instrucción y mejorar el saneamiento y el acceso al agua potable. De acuerdo con la Organización de las Naciones Unidas, la población mundial se ha incrementado en 2.000 millones de personas en los últimos 25 años y se prevé que para el año 2030 la economía mundial necesitará mantener a aproximadamente 8.400 millones de personas.

El crecimiento de la población, aunado al desarrollo económico, el aumento del nivel de vida y un mayor nivel de consumo, se traduce en cambios en las pautas de uso de la tierra, en un mayor consumo de energía y en el agotamiento de los recursos naturales; en consecuencia, los indicios de cambio climático y la degradación del medio ambiente son evidentes<sup>1</sup>.

La demanda derivada de los factores anteriormente mencionados debe ser cubierta por la industria manufacturera en sus múltiples divisiones; esta actualmente enfrenta un reto constante para alcanzar mayores niveles de producción en un menor tiempo, con un menor uso de recursos, llevando a cabo procesos más sustentables y con un bajo impacto ecológico. Al analizar la producción de antibióticos, se puede observar esta tendencia de constante innovación y rápido desarrollo - debido a que su uso indebido genera cepas resistentes<sup>2</sup> y al ya mencionado aumento de población -. De acuerdo con John Hambor las empresas farmacéuticas deberán ser más competitivas y sustentables para producir suficientes células viables y abastecer la demanda de antibióticos más potentes y eficaces.

La industria farmacéutica no es la única en la que se observa una creciente demanda. La vida moderna está unida a la disponibilidad de combustibles fósiles, y constantemente se enfrenta a la creciente demanda energética, aun cuando su uso contribuye al cambio climático, disminución de recursos naturales no renovables y genera conflictos políticos<sup>5</sup>.

### **Propuestas para cubrir la demanda actual.**

La biotecnología es el conjunto de técnicas comerciales que utiliza a los organismos vivos o sustancias de estos organismos para producir o modificar un producto, incluyendo técnicas para mejorar las características de animales, plantas o microorganismos de importancia económica. Conjuga con los objetivos académicos y las necesidades de la industria, los fundamentos científicos de la microbiología, la biología molecular, la biología celular, la bioquímica, la ingeniería genética y la biología sintética<sup>39</sup>.

Estos procesos y técnicas de procesamiento y mejora de productos de la naturaleza no se pueden considerar recientes, de acuerdo a López-Munguía el origen de la biotecnología práctica es ancestral, el carácter científico de esta disciplina comienza a finales del siglo XIX<sup>40</sup>. *“Existen hallazgos arqueológicos y escrituras antiguas que sugieren que había cosechas agrícolas rudimentarias, cuando menos desde hace 7000 a 9000 años en las colinas de Irán e Irak; En este sentido existen relieves asirios grabados en 870 a. de C. que muestran la polinización artificial de las palmas de dáttil”*<sup>39</sup>. También hay registros del uso de microorganismos en la prehistoria para llevar a cabo procesos de fermentación de bebidas o alimentos – Fermentación del pan con levadura- y cruza entre plantas con características deseables para formar híbridos que se adaptarán mejor a las condiciones necesarias de producción. Actualmente muchas de estas técnicas antiguas se siguen utilizando dentro de la industria. Sin embargo, la comercialización de estas técnicas requiere el desarrollo de la infraestructura que permita llevar a cabo procesos biotecnológicos a gran escala, económicamente viables para ser competitivos dentro de la industria.

El uso de procesos automatizados para el cultivo de células, el diseño de biorreactores altamente especializados y un estricto control de los bioprocesos, serán cruciales para el desarrollo y biomanufactura de productos grado clínico<sup>3</sup>. Un claro ejemplo de esto son los Biocombustibles fabricados a partir de recursos renovables que presentan una alternativa para una producción más sustentable, particularmente si provienen de organismos como las algas que pueden obtenerse sin el uso de tierras de cultivo<sup>5</sup>.

## **Biología Sintética.**

### **Definición.**

La Biología Sintética está definida como el área de intersección de la Biología y la Ingeniería enfocando al diseño y la fabricación de componentes biológicos y sistemas que no existen en el mundo natural y al re-diseño y la fabricación de sistemas biológicos<sup>6, 7</sup>. Los investigadores dedicados a esta disciplina pueden dividirse en dos ramas de acuerdo a sus actividades: el uso de componentes sintéticas o no naturales para reproducir comportamientos emergentes de la Biología natural, con la meta de crear vida artificial; y la búsqueda de partes intercambiables naturales para ensamblarlos en un sistema que funcione de forma no natural.

Este campo de investigación tiene la capacidad de aumentar nuestro entendimiento acerca de los procesos biológicos y genéticos y sugiere un potencial humano que va más allá de los procesos evolutivos. La manera en que se debe desenvolver el trabajo -en red, descentralizado, colaborativo y multidisciplinario<sup>5</sup>- de esta nueva ciencia aplicada, puede ser la clave de dicha transformación y en palabras de Richard Johnson CEO de Global Helix LLC, representa por sus características la nueva manera de la investigación global. Sin embargo, debe de generarse una regulación adecuada. El vicepresidente ejecutivo de la sección industrial y ambiental de

Organización de Biotecnología Industrial Brent Erickson, comenta que la Biología Sintética puede ser considerada como una extensión de la ciencia genética que ha sido utilizada de forma segura por más de 40 años por la industria de la biotecnología en el desarrollo de productos comerciales y que su uso por compañías biotecnológicas ilustra el potencial de esta nueva disciplina para la reducción en los tiempos de investigación, desarrollo y producción de un producto en el mercado. El aumento a la velocidad de la síntesis de ADN y la disminución del costo que esta representa, permiten a los científicos diseñar cromosomas bacterianos modificados que pueden ser utilizados en la producción de: compuestos químicos renovables, biocombustibles y productos para el cuidado de la salud entre otros. Y comenta que las opciones regulatorias deben apoyar la innovación y el desarrollo comercial de nuevos productos, y al mismo tiempo proteger al consumidor final de daños potenciales.<sup>30</sup>

### **La Historia de la Biología Sintética.**

El término Biología Sintética se expuso por primera vez a principios del siglo XX por Stéphane-Armand Nicolas Leduc, en su libro *Théorie physico-chimique de la vie et génération spontanée*, y más tarde fue desarrollado en *La Biologie synthétique* y consistía en imitar, con crecimientos osmóticos las formas, los colores, las texturas y los movimientos de los organismos vivos. Ésta disciplina ha evolucionado desde entonces (ver imagen 1, Desarrollo de la Biología Sintética a través del tiempo); la forma en la que esta evolución se ha llevado a cabo se puede ilustrar analizando la investigación de los bio-minerales en colaboración entre químicos, ingenieros y biólogos. Un nuevo campo de investigación denominado Bio-mimética emergió con diarios y conferencias, y se convirtió en un tema de enseñanza en escuelas de ingeniería y en tema para libros de texto. Mekmet Sarikaya y Ilhan Aksai definieron a la Bio-mimética como el estudio de las estructuras biológicas, sus funciones y sus rutas sintéticas, para simular y desarrollar estas ideas en sistemas sintéticos similares a aquellos encontrados en sistemas biológicos<sup>9</sup>.

La Biología Sintética como se conoce actualmente es una disciplina que se está formando y ha adquirido una atención particular. Esto se debe probablemente a que en adición a la manera tradicional de llevar a cabo la formación de una nueva disciplina con la construcción de nuevos departamentos en universidades y la organización de sesiones; fueron llevadas a cabo otras maneras más originales de incrementar el posicionamiento de una disciplina, por ejemplo, competencias entre estudiantes de diferentes universidades; a dichos estudiantes se les pidió que imaginaran un proyecto de esta disciplina y que se reunieran en el Instituto de Tecnología de Massachusetts para llevarlo a cabo en un periodo de tiempo determinado. Esta competencia “International Genetically Engineered Machine Competition” ha sido un éxito desde el verano de 2005. Aun cuando ya existe una tradición de competir entre escuelas de ingeniería, extender dichas competencias al área de la Biología realmente es algo nuevo. En conjunto con estas acciones también ha sido muy publicitada esta nueva disciplina lo que ha atraído a jóvenes estudiantes<sup>10</sup>.

Mientras el trabajo de algunos Biólogos Sintéticos tales como Drew Endy y George Church <sup>41</sup> actualmente es modificar organismos existentes implementándolos con nuevos módulos funcionales, algunos líderes de esta disciplina no dudan en anunciar proyectos más ambiciosos como crear un organismo nuevo totalmente artificial que pueda ser usado como estructura para la adición de módulos funcionales<sup>10</sup>, tal es caso del Biólogo Craig Venter, que junto con Francis Collins anunció el mapeo del genoma humano en el año 2000 y se hizo famoso por su determinación al hacer negocios basados en la genética. Él contribuye a publicitar y dar visibilidad a la Biología Sintética. En octubre de 2007 después de patentar un cromosoma sintético hecho a partir de compuestos químicos en un laboratorio, declaró al periódico The Guardian que se había dado un paso importante en la historia de la humanidad, ya que podemos leer y reescribir el código genético, y esto da paso a posibilidades que ni siquiera se habían contemplado.

### **Características de la Biología Sintética y sus Productos.**

En años anteriores hubo muchos anuncios de la formación de nuevas disciplinas en Biología, sin embargo algunas características de la Biología Sintética la posicionan como un mejor candidato a desarrollar. La primera característica es la homogeneidad. Hay una comunidad de modelos conceptuales, herramientas y técnicas, que no tienen un equivalente; por ejemplo en la Biología de Sistemas hay diferentes grados de “artificialidad”. La construcción de un módulo que permite la síntesis de un metabolito particular no involucra el mismo nivel de artificialidad y/o el mismo nivel de abstracción que la construcción de un circuito que imite una operación lógica o matemática. Aunque en ambos casos las herramientas son idénticas<sup>10, 11</sup>. Otra característica de esta disciplina es la relación que hay de llevar la teoría y el estudio de la Biología Sintética a la práctica, y el avance que sus aplicaciones pueden generar.

Arjun Bhutkar en el artículo Navigating the Challenges Ahead, publicado en el vol. 8 de “The Journal of Biolaw & Business” propone comparar a esta nueva rama de la ciencia con otras áreas de la Biotecnología. Ratones transgénicos y plásmidos bio-diseñados entre otras formas de vida son resultados comunes de la investigación biomédica. Y plantea la pregunta ¿cuál es la diferencia entre las formas de vida generadas por esta nueva disciplina, y las generadas por el resto de las áreas de la Biotecnología?; para responder a esta pregunta, establece diferencias primarias entre la Biología Sintética y otras técnicas que a continuación se enlistan, considerando a las dos primeras como obligatorias:

Materia prima: los elementos sintéticos deben ser contruidos de elementos básicos - oligonucleótidos sintéticos o purificados en el caso de ADN-, en el laboratorio y no como parte de un proceso celular natural.

No deben tener una contraparte natural: los elementos o sistemas sintéticos no deben tener una copia idéntica en las células naturales. Como resultado de este trabajo se deben generar genomas y organismos completamente sintéticos.

Programable: Los elementos regulatorios sintéticos y sistemas diseñados en las células deben ser controlables con un estímulo externo de una manera determinística.

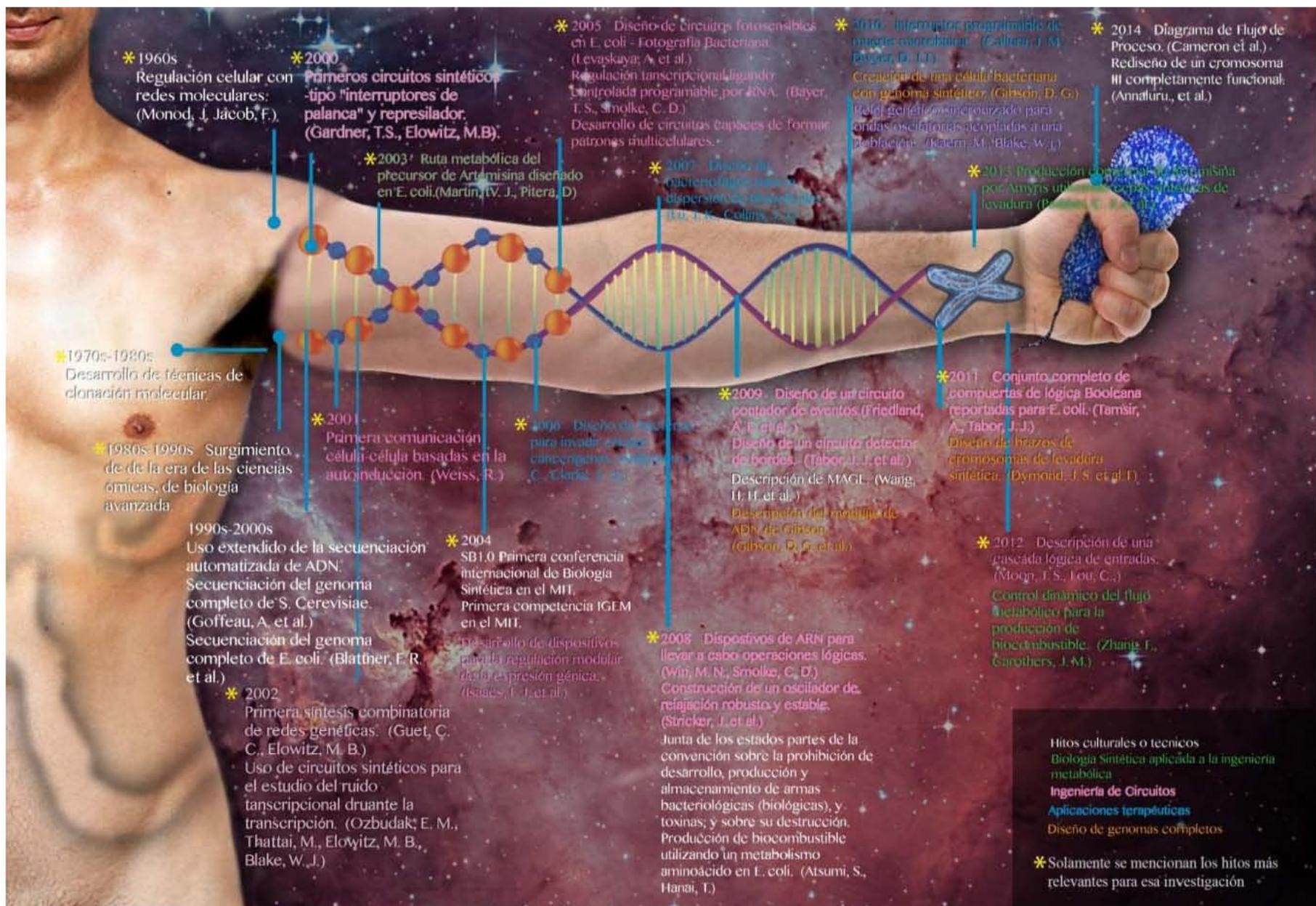
Genomas completamente sintéticos: comenzando con oligonucleótidos sintéticos como materia prima; el producto final debe ser un genoma unido artificialmente, o un genoma mínimo.

Finalmente, para distinguir a los productos y organismos generados por la Biología Sintética, la diferencia clave es notar que los organismos transgénicos son el resultado de introducir de forma natural ADN externo o mutado dentro de un organismo. Esta nueva disciplina, en cambio, daría como resultado la creación de elementos ensamblados con materia prima sintética y sin una contraparte natural<sup>7</sup>.

Especialistas en Biología Sintética enfatizan la importancia de modelos cuantitativos y teóricos en Biología<sup>6,9</sup>. Por ello se considera que la Biología Sintética es un retroceso parcial a la tradicional Biología teórica, que ocupó un lugar significativo en la investigación biológica durante la primera parte del siglo XX, y que ha desaparecido progresivamente con el surgimiento de la Biología Molecular<sup>8</sup>.

La Biología Sintética se considera un legado de la Biología Molecular, del trabajo de Monod y Jacob en la regulación de la expresión genética y en particular de la tecnología de la Ingeniería Genética elaborada en 1970. Una de sus limitaciones actuales es la dificultad de producir fragmentos largos de ADN mostrando de esta manera la dependencia de una nueva disciplina de herramientas moleculares. Algunos proyectos están enfocados a generar bacterias y células que sirvan de plataforma para sintetizar compuestos importantes para la industria farmacéutica; estos son una extensión de esfuerzos que comenzaron a finales de 1970<sup>8</sup>. La modificación de un organismo está concebida de la misma manera que la unidad central de una computadora puede ser complementada con diferentes funciones adicionales y diferentes chips<sup>10</sup>. La estandarización de materiales y procedimientos con la elaboración de un stock de componentes “ladrillos” biológicos – biobricks -<sup>13</sup> está considerada como una característica de la Biología Sintética que junto con la Biología de Sistemas consideran a los organismos como sistemas; ambas disciplinas consideran que estos están formados por subsistemas o módulos parcialmente estructurados y funcionalmente independientes. Es evidente que el terreno de esta nueva disciplina ha sido planteado alrededor de la caracterización de las formas más comunes de organización de las redes de regulación celular, y la búsqueda de razones por la que los organismos favorecen estas formas para su organización<sup>8,9,10</sup>.

Ilustración 1. Desarrollo de la Biología Sintética a través del tiempo.



29. D. Ewen Cameron, Caleb J. Bastor, James J. Collins, A brief History of Synthetic Biology, Nature, Vol. 12, Mayo 2014, Páginas 381-390. <http://www.nature.com/nrmicro/journal/v12/n5/pdf/nrmicro3239.pdf>

30. Meeting of the states parties to the convention on the prohibition of the development, production and stockpiling of bacteriological (biological) and toxin weapons and on their destruction, 2008 Meeting Geneva, 1-5 December 2008. <http://daccess-dds-ny.un.org/doc/UNDOC/GEN/G08/644/46/PDF/G0864446.pdf?OpenElement>.

11. Barbara Kubica, M.Sc., M.A., Timeline: Synthetic Biology Science, Policy and Regulation in Canada, Australia, the European Union, the United Kingdom & the United States, (2014, Institute for Science, Society and Policy, University of Ottawa Available for download at [www.issp.uottawa.ca](http://www.issp.uottawa.ca).

31. Ribarits A., Stepanek W., Wögerbauer M., Peterseil V., Kuffner M., Topitschni C., Brüller W., Hochegger R., Gansberger M., Widhalm I. Und Leonhardt C. (20014) Synthetic Biology. Federal Ministry of Health, Viena.

*En la última década se introdujeron otros estándares más eficaces que permiten superar los obstáculos que limitan el armado de piezas biológicas, como el Silver y el Friburgo.*

*El primero —introducido por la investigadora Pamela Silver, de la Universidad de Harvard y conocido también como Biofusión— permite reducir la longitud de la “cicatriz” de ocho a sólo seis “letras” del ADN, y con ello la fusión de proteínas.*

*El otro método, desarrollado por un grupo en la Universidad de Friburgo, Alemania, introdujo el uso de enzimas de restricción adicionales para cortar los fragmentos genéticos. Aunque conserva el tamaño de las “cicatrices” en seis pares de bases, éstas codifican otras proteínas que resultan más estables.*

*Otros métodos de amplificación y síntesis de ADN como el ensamblaje Gibson o el SLIC (Sequence and Ligation Independent Cloning) permiten armar múltiples partes biológicas sin necesidad de cortar o pegar segmentos, ya que no requieren enzimas de restricción, según comenta Daniel Aguilar. Tanto el método Gibson —inventado en 2009 por Daniel Gibson, del J. Craig Venter Institute— como el SLIC —desarrollado en 2007 por los investigadores Mamie Li y Stephen Elledge— hacen factible unir muchos fragmentos de ADN en una sola reacción, sin necesidad de que las piezas sean compatibles. Este último posibilita un ensamblaje más eficiente y reproducible de ADN recombinante con cinco o incluso 10 fragmentos de manera simultánea, según describen sus autores en un artículo, publicado en la revista Nature Methods en febrero de 2007.*

*“Con estas dos técnicas sólo se necesitan nucleótidos (las “letras” del código genético, A, C, G, T) que tengan secuencias en común con los dos pedazos que se van a pegar y luego, mediante una reacción en cadena de la polimerasa (RPC) se amplifica todo el segmento”, detalla Aguilar. La RPC permite obtener copias múltiples de fragmentos de ADN; la desarrolló el bioquímico estadounidense Kary Mullis y por ello obtuvo el premio Nobel de Química en 1993” (Guillermo Cárdenas Guzmán, 2015)*

## **Áreas de Aplicación de la Biología Sintética.**

*“El poder del hombre de transformar un tipo de materia en otra, es el avance que ha logrado el hombre a través de la química” (F. Sherwood Taylor, 1957)*

*“La química nos enseña que todo lo que conocemos se basa en una especie de alfabeto conformado por 109 letras: los átomos conocidos, a partir de los cuales todo el universo se construye. De hecho dos de esos elementos, el helio y el hidrógeno, constituyen 99 por ciento del cosmos. La física ha ido aún más lejos al descubrir que aquellas 109 letras constan de unas cuantas partículas elementales combinadas a su vez de diversas formas. Ahora mismo empleamos un alfabeto de 28 letras que se combinan en palabras y oraciones para comunicarnos mediante este texto cuyo autor lo escribió en una computadora que emplea un lenguaje de sólo dos números: 0 y*

*1. Uno de los grandes acontecimientos científicos del siglo que culmina es el descubrimiento del más importante de los lenguajes que utiliza la célula. Se trata de un código cuyos elementos en el nivel molecular hacen que los seres vivos seamos tan parecidos. En los años cuarenta, Avery, McLeod y McCarty sugirieron que la clave de este lenguaje podría encontrarse en una sustancia denominada ácido nucleico, que culminó con el descubrimiento de la estructura del ácido desoxirribonucleico o ADN. Efectuada por Watson y Crick en 1953. Es así como sabemos hoy que los genes están constituidos por una larga cadena doble, como escalera de caracol, el ADN cuyos escalones o unidades básicas son los nucleótidos; pero, a diferencia de nuestro alfabeto, este lenguaje sólo consta de cuatro letras – o sea cuatro nucleótidos, bases nitrogenadas o, simplemente bases – que se alinean por pares en la cadena doble. Así, Escherichia coli, la célula más sencilla que se conoce, cuenta con 600 000 pares de bases, mientras que los seres humanos contamos con 3 000 000 000 de ellas” López-Munguía Canales, 2000<sup>40</sup>.*

A través de partes modulares y diseños deliberados, la Biología Sintética espera diseñar sistemas biológicos para atacar problemas de la vida moderna. Desde tratamientos inteligentes, y auto regulados contra el cáncer hasta nuevas soluciones para la crisis energética, la habilidad para diseñar organismos biológicos tiene el potencial para dar solución a problemáticas que actualmente no tienen una respuesta completamente satisfactoria. La vasta diversidad natural de los organismos vivos es una prueba del potencial y las oportunidades que representa el desarrollo de esta nueva disciplina.

Muchos organismos biológicos naturales como E. coli y S. cerevisiae, ya se utilizan en muchos procesos biotecnológicos, en la industria farmacéutica y alimenticia. Con la meta de estandarizar y optimizar los bioprocesos, la Biología Sintética permite muchas nuevas posibilidades así como mejoras en los procesos de producción existentes.

La Biología Sintética a través de la regulación de la interacción de bacterias, bacteriófagos y células animales, ofrece múltiples aplicaciones al diagnóstico y al tratamiento médico.

La posibilidad de utilizar bacterias en la “bio-fabricación” y la generación de energía, requiere de la Biología Computacional y del diseño de funciones lógicas en sistemas biológicos.

Una interesante área de aplicación es la remoción de los genes no esenciales del genoma de E. coli para producir una célula mínima ideal. Una estructura celular mínima podría ser una opción óptima para lanzar redes genéticas sintéticas, con una menor probabilidad de interferir con las secuencias reguladoras y productos genéticos.

Una simplificación de un ambiente celular permite una mayor facilidad al caracterizar y modelar interacciones biomoleculares. Utilizando módulos de diversos sistemas biológicos, los investigadores esperan eventualmente producir comportamientos complejos, a través de la combinación simple de diferentes partes biológicas. Sin embargo, importantes consideraciones e investigación respecto a la modularidad de partes biológicas, debe llevarse a cabo. En una situación ideal, partes biológicas y regiones codificantes pueden trabajar igualmente bien en

diferentes tipos celulares y organismos<sup>14</sup>. Desafortunadamente, debido a la complejidad inherente de las células y la naturaleza de los sistemas moleculares, diferentes módulos pueden no trabajar en diversos ambientes celulares, o podrían no trabajar de la manera más óptima, para obtener una eficiencia máxima.

Uno de los objetivos ya antes mencionados la Biología Sintética es ayudar a entender mejor el funcionamiento de los seres vivos y sus procesos, y el surgimiento de la vida. *“Investigadores han acometido la empresa de comprender y reconstruir el origen de la vida y el cuello de botella del enfoque ascendente es la dificultad de reproducir sobre el papel y en el laboratorio los procesos históricos moldeados por la contingencia, como la síntesis de secuencias macromoleculares específicas y el código genético”*. Pier Luigi Luisi<sup>32</sup>.

Para estudiar el origen de la vida se ha tratado de reproducir las condiciones en las que a partir de componentes moleculares inertes se sintetice una célula que asemeje a células menos complejas y desarrolladas que las que actualmente forman la materia viva; la forma más simple posible de célula viva, a lo que se denominará célula viva con un genoma mínimo, que posea el número necesario y suficiente de componentes para merecer el calificativo de viva, a grandes rasgos, que posea tres propiedades, automantenimiento, autoreproducción y evolución<sup>32</sup>.

Dentro de la Biología Sintética existen algunos ejemplos que citar cuando se habla de un genoma mínimo, como la síntesis del poliovirus (Cello y colaboradores, 2002), y la síntesis del fago  $\phi$ X174, llevada a cabo por el grupo de Craig Venter. En el Instituto de Investigación Genómica de Rockville, en Maryland, un equipo liderado por Clyde Hutchinson, a base de inhabilitar genes de *M. genitalium* uno a uno, determinó que, de las 480 regiones codificadoras de proteínas, entre 265 y 350 son esenciales en las condiciones de crecimiento de laboratorio<sup>33</sup>.

Más recientemente, Craig Venter en colaboración con Hamilton Smith, construyó un genoma de microplasma mínimo a base de componer su cromosoma partiendo de cero mediante sintetizadores químicos<sup>33</sup>.

Para la comunidad en general la importancia de Biología Sintética yace en su potencial comercial y social. Un estimado sugiere que el mercado global puede alcanzar en 2014 un total de 24 billones de dólares, con aplicaciones que van desde la medicina hasta la agricultura.

El EASAC en enero de 2011 en el reporte Biología Sintética: una introducción, presenta una lista de áreas de aplicaciones de esta disciplina junto con algunos ejemplos de sus áreas de aplicación, que incluyen:

Energía: Microbios fabricados a la medida para generar hidrógeno y otros combustibles o para realizar fotosíntesis artificial.

Medicina: La manufactura de drogas, vacunas y agentes diagnósticos, y la generación de nuevo tejido.

Ambiental: La detección de contaminantes, y su remoción y del ambiente.

Industria química: La producción de lechos químicos, incluyendo proteínas para proveer una alternativa a las fibras naturales.

Agricultura: Producción de nuevos aditivos para la comida.

De acuerdo con Ouyang y Silver la producción de biocombustibles será probablemente la aplicación que tenga un mayor impacto en el mercado<sup>14</sup>. La Biología Sintética puede acelerar el desarrollo de una segunda generación de biocombustibles que puedan ser preparados a partir de residuos industriales y agrícolas, y de esta manera evitar el uso de recursos destinados a cultivos para la producción de alimentos.

### Cadena de Valor de la Biología Sintética.

Se puede observar que la evolución de la Biología Sintética se dirige a generar a partir de la investigación, productos de consumo y existen muchas compañías e instituciones educativas y gubernamentales en todo el mundo que dedican recursos a este fin. Con datos obtenidos de la Asociación Mexicana de Biología Sintética se presenta a continuación un panorama general de los actores principales que desarrollan esta nueva disciplina. En la figura 2 se presenta diagrama de la cadena de valor de la Biología Sintética propuesto por Gina Benítez y Areli López<sup>48</sup>.

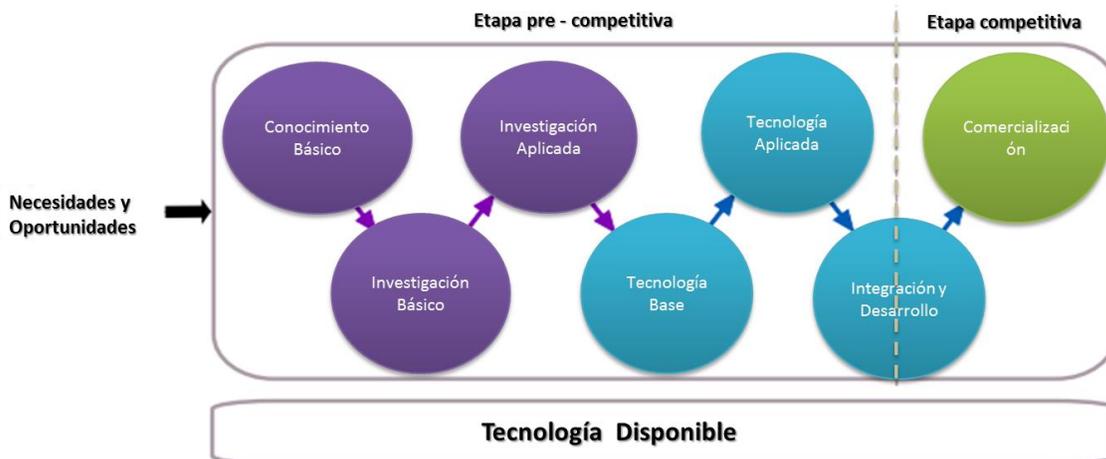


Ilustración 2 Cadena de Valor de la Biología Sintética

Las unidades de la cadena de valor se describen a continuación:

**Conocimiento básico:** se refiere a la investigación hecha para generar una fuente sólida de habilidades (know-how), conocimientos, y teorías acerca de las prácticas de la Biología Sintética. Esto es necesario para formular y manejar los proyectos de investigación de las demás unidades de la cadena de valor.

Investigación básica: Proyectos de investigación enfocados en el estudio de componentes de sistemas biológicos sintéticos que emulan a los sistemas de la naturaleza y a los sistemas que son construidos específicamente para entender su función o con la posibilidad de ser utilizados como parte de un nuevo sistema.

Investigación aplicada: Desarrollo de proyectos con un propósito específico, que generalmente se enfoca a generar soluciones a problemas económicos o nuevas oportunidades. Este es el primer paso para generar tecnologías o soluciones que pueden llegar al mercado.

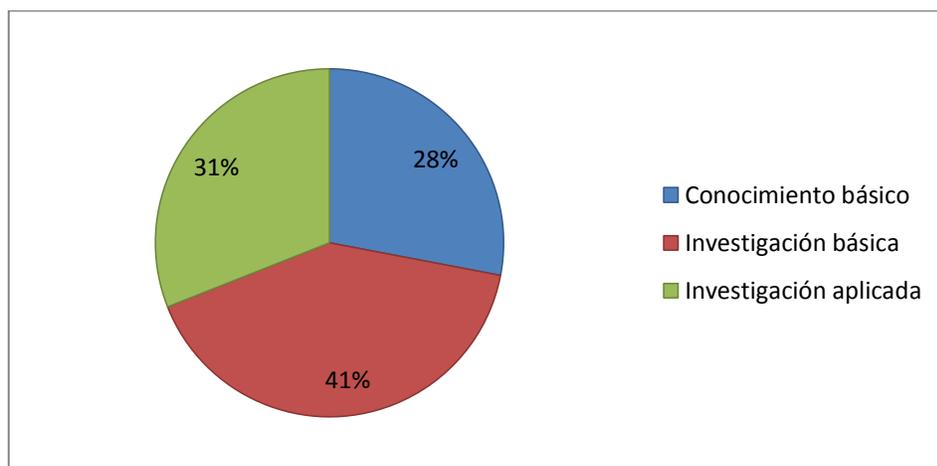
Tecnología base: Esta unidad incluye entidades biológicas que se han desarrollado para ser utilizadas como elementos de construcción de un sistema biológico sintético, y que han sido patentados o tienen una patente en trámite. Estas entidades han sido designadas para tener una función específica en un sistema biológico y constituyen componentes esenciales, pero todavía no tienen por sí mismas una aplicación industrial.

Tecnologías aplicadas: Incluyen a las tecnologías patentadas o con patente en trámite, que tienen una aplicación industrial, pero que necesitan un mayor desarrollo o integración para obtener un producto final para uso comercial.

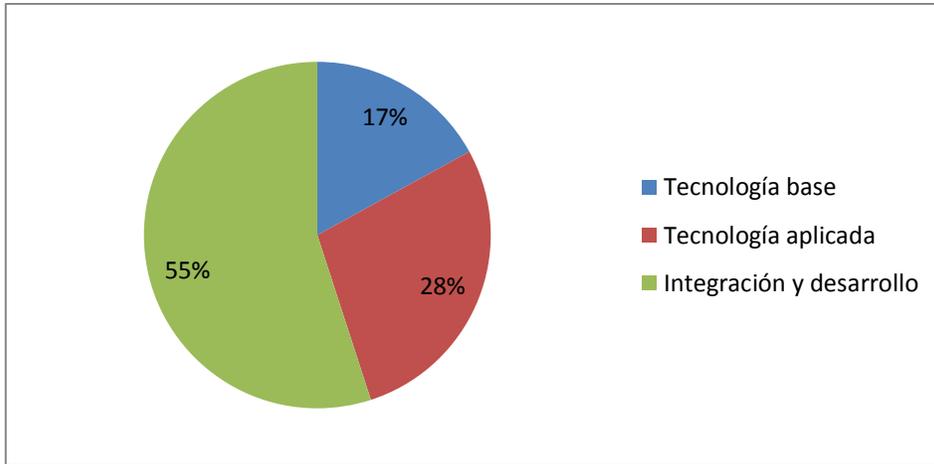
Integración y Desarrollo: Incluye a las tecnologías que tienen una aplicación industrial cuyos productos o métodos no necesitan una mayor integración para ser comercializados. Tienen ya una patente, o su patente está en trámite. Los productos integrados en la etapa competitiva, ya están siendo probados en el mercado o están en una fase de escalamiento de proceso.

Comercialización: Incluye productos y servicios que ya están en el mercado.

Benítez y López analizan la distribución de las publicaciones y el desarrollo de tecnología del año 2000 hasta el año 2011, de acuerdo a las unidades de la cadena de valor y se observa lo siguiente:

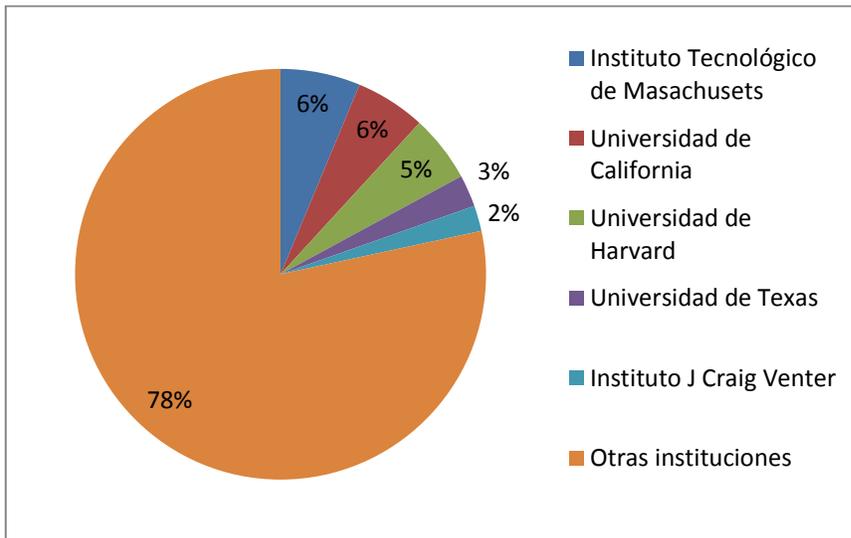


Gráfica 1: Distribución de los proyectos publicados en los tres niveles de investigación

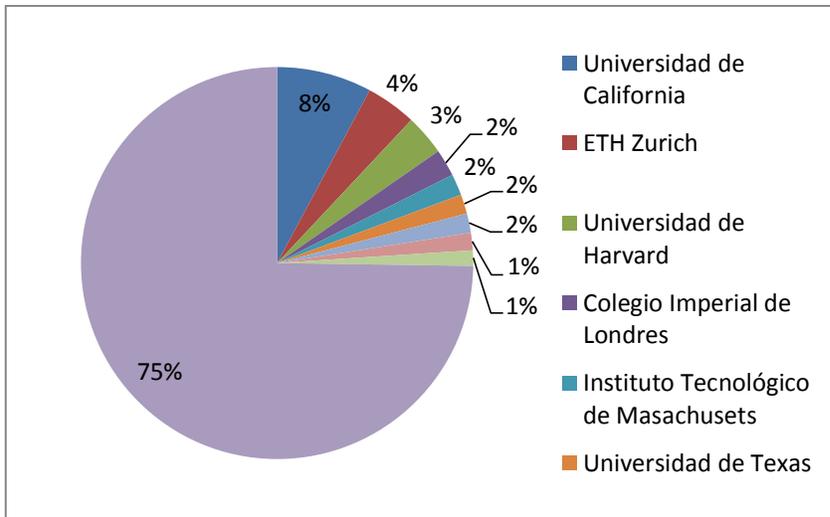


**Gráfica 2: Distribución de las patentes en los tres niveles de desarrollo de tecnología.**

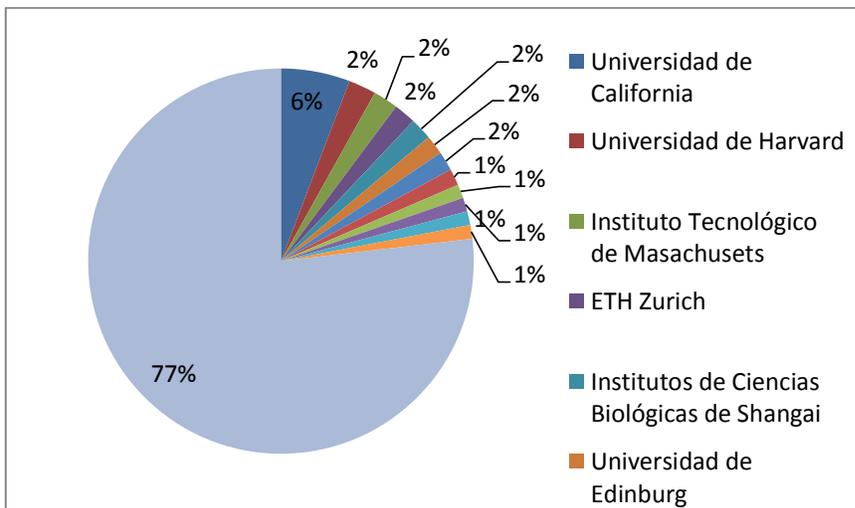
Las principales instituciones que desarrollan investigación en los tres niveles de investigación de la Biología Sintética de acuerdo con Benítez y López son:



**Gráfica 3: Instituciones que desarrollan investigación del conocimiento básico de la Biología Sintética**

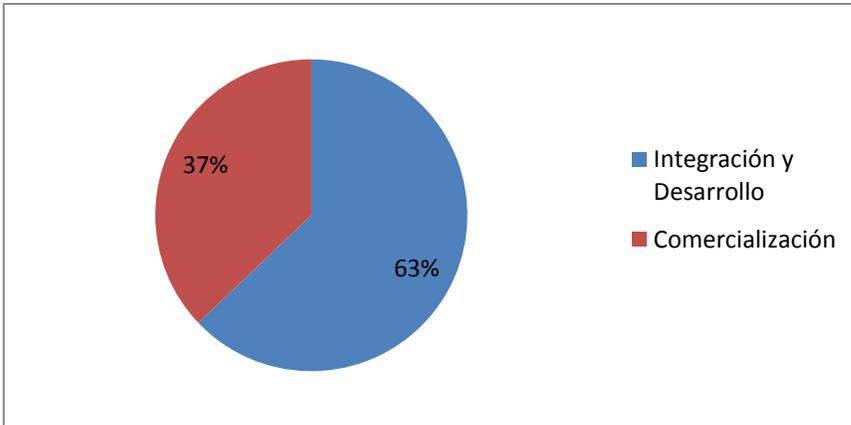


**Gráfica 4: Instituciones que desarrollan investigación básica de la Biología Sintética**



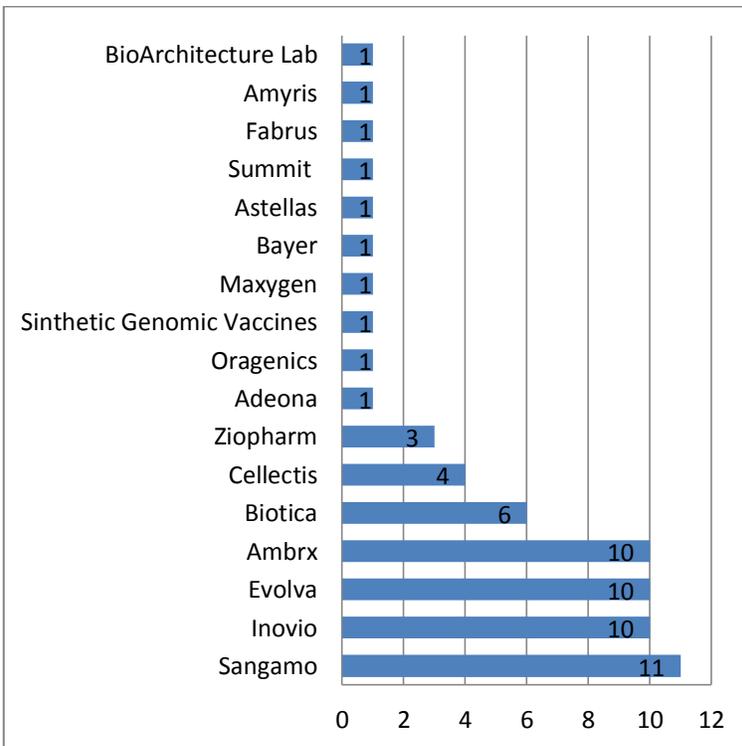
**Gráfica 5: Instituciones que desarrollan investigación aplicada de la Biología Sintética**

De acuerdo a los datos de la Asociación Mexicana de Biología Sintética existen 227 productos identificados en la etapa competitiva de la unidad integración y desarrollo y 134 productos, servicios y tecnologías que ya están siendo comercializados<sup>48</sup>.

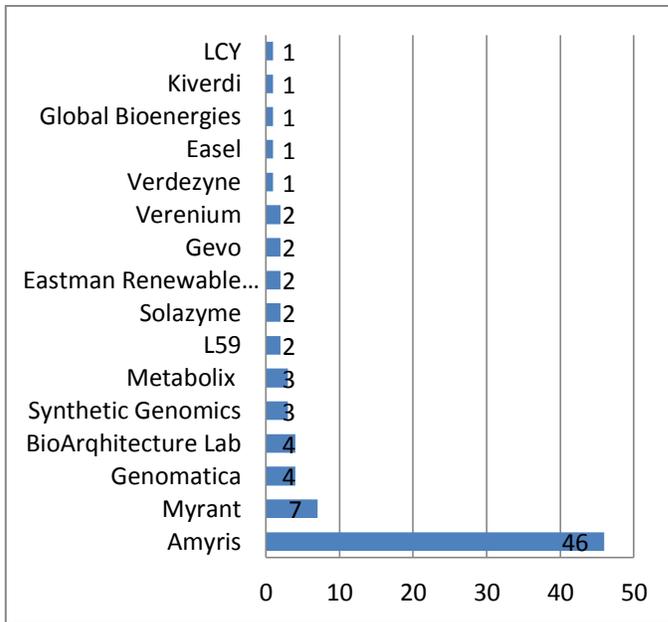


**Gráfica 6: Distribución de tecnologías competitivas y productos por unidad de la cadena de valor de la Biología Sintética**

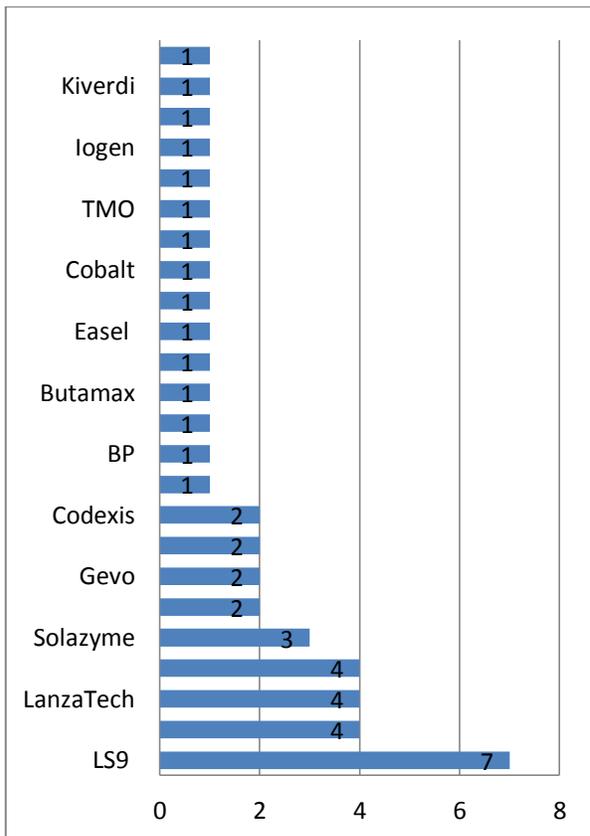
La distribución de los productos de la Biología Sintética en la etapa competitiva y las principales compañías que los desarrollan de acuerdo a la rama industrial en la que se llevan a cabo se presenta a continuación<sup>48</sup>:



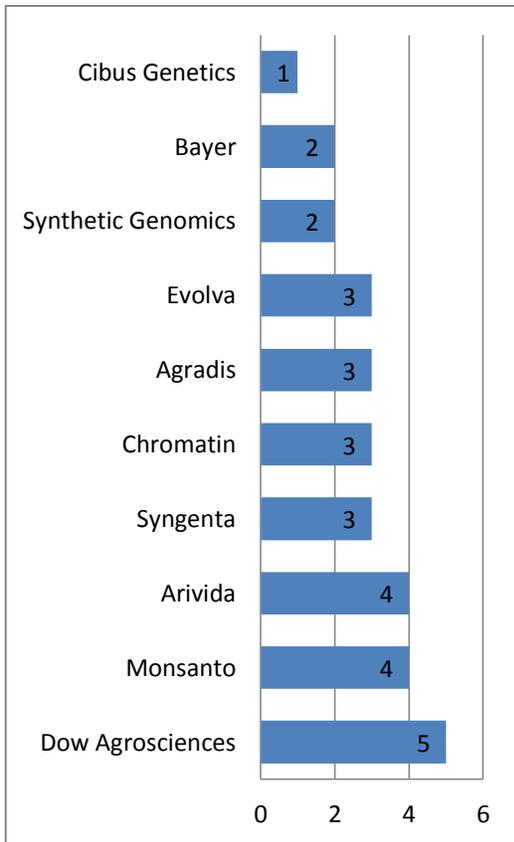
**Gráfica 7: Principales compañías que desarrollan productos farmacéuticos y para el cuidado de la salud en etapa de comercialización basados en la Biología Sintética**



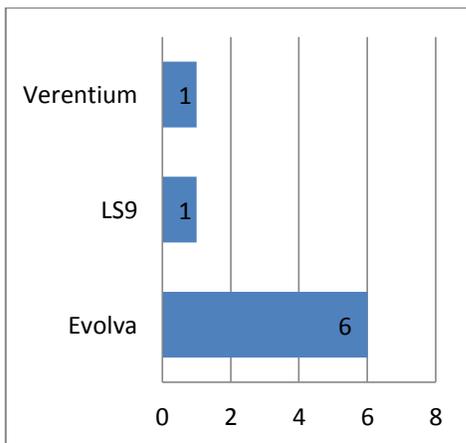
Gráfica 8: Principales compañías que desarrollan productos para la industria química en etapa competitiva basados en la Biología Sintética



Gráfica 9: Principales compañías que desarrollan productos para la industria energética en etapa competitiva basados en la Biología Sintética



**Gráfica 10: Principales compañías que desarrollan productos para la industria Agrícola en etapa competitiva basados en la Biología Sintética**



**Gráfica 11: Principales compañías que desarrollan productos para la industria Alimentaria en etapa competitiva basados en la Biología Sintética**

Con base a la información anteriormente presentada se puede concluir que la Biología Sintética es una ciencia con un gran potencial económico, que está avanzando de una etapa de laboratorio a una comercialización, y para ello deberá contar con un proceso de escalamiento eficiente que le permita ser una opción industrialmente competitiva.

## **El papel de la Ingeniería Química para el desarrollo de la Biología Sintética.**

Como se observa la Biología Sintética con la ayuda de la Ingeniería Química puede generar tratamientos y producirlos de una manera eficiente, sustentable y masiva. Y esto puede tener un gran impacto en la economía y la industria. Lo que genera una pregunta obvia que se refiere a la forma en la que este objetivo debe ser organizado y llevado a cabo.

## **La Ingeniería Química y los Bioprocesos.**

*“La Ingeniería Química puede definirse, en una forma amplia y general, como la rama de la ingeniería que se ocupa de la aplicación de las ciencias, como son la matemática, la química, la física y la biología, en los procesos de conversión de materias primas o sustancias químicas, para la generación de productos más útiles o valiosos, de una manera económica y sostenible, es decir, la gestión de los recursos con control de los procedimientos de seguridad y prevención de pérdidas y la protección del medio ambiente y la salud. Así que de alguna manera, la Ingeniería Química es una disciplina con un carácter dual, que combina una faceta científica, junto con una más pragmática, las necesidades de la industria y la sociedad. Al revisar la evolución histórica de la Ingeniería Química se puede observar que los cambios en la disciplina y en los planes de estudio, se han dado como una reacción a los estímulos tanto de la ciencia como de la industria. La combinación de, por ejemplo, las necesidades de la sociedad moderna en cuanto a energía y confort, la conservación del ambiente, nuevas áreas como la biotecnología y la nanotecnología, la eficiencia en la producción y manufactura, los enfoques de múltiples escalas, los continuos avances de las herramientas computacionales, las nuevas técnicas y métodos de análisis, entre otros, así como los grandes accidentes y catástrofes relacionados con la industria química que han ocasionado pérdidas humanas y económicas, han impulsado y generado la mayoría de los cambios y propuestas”<sup>23</sup>. (Mazzari y C. A. Mármol, 2012)*

*“Las diferencias entre la Ingeniería Bioquímica y la Ingeniería Química no están en los principios de las operaciones y los procesos unitarios, si no en la naturaleza de los sistemas vivos. La explotación comercial de las células o de las enzimas tomadas de las células está restringida a las condiciones en que pueden funcionar los sistemas biológicos; por consiguiente, los parámetros moderados, que son la mayor ventaja de los biosistemas, son también el principal problema. A exactamente el pH, la temperatura, el potencial de oxidación-reducción, y el medio correctos, una cepa o especie determinada debe lograr una predominancia abrumadora. Sin embargo, la operación en diferentes condiciones puede perjudicar las velocidades y permitir que los organismos contaminantes prosperen. En los sistemas de cultivos mixtos, especialmente en los de tratamiento biológico de desperdicios, existe una interacción en cambio constante entre las poblaciones y sus medios que afecta el control y el comportamiento. La optimización de las actividades bioquímicas complicadas de cepas o especies aisladas, de células o sus componentes presenta retos a la ingeniería que son complejos y difíciles. La estabilidad de los sistemas biológicos se puede ver comprometida por una de las muchas etapas bioquímicas que funcionan en conjunto, y los controles genéticos están sujetos a mutación y cambios que pueden dar lugar a mejoras en el proceso”<sup>24</sup>. (Perry Robert, 1992)*

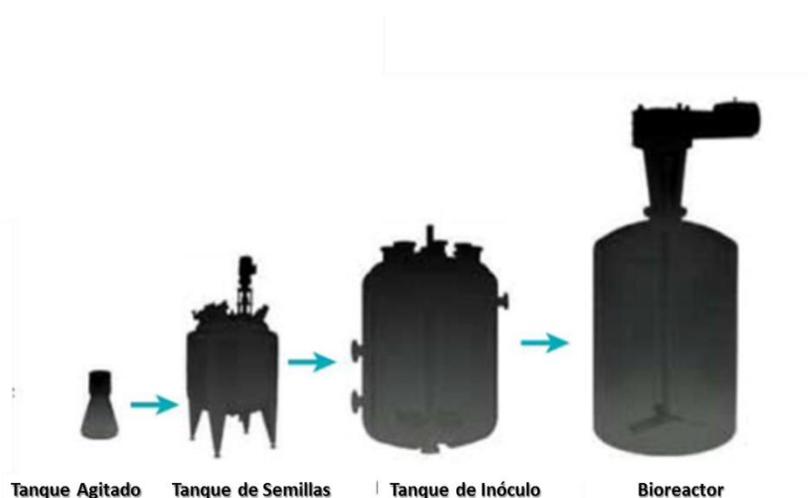
Dentro de los bioprocesos y para el diseño de biorreactores hay algunas etapas generales que típicamente se deben considerar. Esto permitirá crear las condiciones necesarias para llevar a cabo

el mejor ambiente posible para el proceso ver Ilustración 2, condiciones como: obtener el mejor catalizador biológico - microorganismos, células animales o vegetales y enzimas - para un determinado proceso, generar y seleccionar las mejores condiciones de reacción para desarrollar el proceso más eficiente y económico para obtener el metabolito deseado, y separar el producto de la manera más económica posible y con la menor pérdida del metabolito deseado<sup>4</sup>.

Existen dos tipos principales de biorreactores los anaeróbicos y los aeróbicos. En la fermentación anaerobia crecen y generan productos en ausencia de oxígeno. La fermentación aeróbica se lleva a cabo en presencia de oxígeno que los microorganismos consumen para poder crecer y generar los productos deseados<sup>25</sup>

Sin importar si el proceso es aerobio o anaerobio en general hay algunos pasos necesarios antes del diseño y el uso de un biorreactor<sup>25</sup>, estos pasos son conocidos como escalamiento.

El primero paso es el cultivo de un microorganismo en el laboratorio en un matraz agitado, generalmente bajo la supervisión de un microbiólogo. Una porción de cultivo de alta densidad celular es transferida del matraz de agitado a un “tanque de semillas” (seed tank), que es un pequeño biorreactor diseñado para incrementar la cantidad de microorganismos. Después se transfiere a un fermentador más grande conocido como tanque de inóculo; y finalmente, se transfiere a los microorganismos al biorreactor de producción<sup>25</sup>. Las condiciones de producción dentro del biorreactor varían de acuerdo al producto y al microorganismo. Algunas veces pueden ser menos o más de las cuatro etapas planteadas anteriormente. Ver ilustración 3



**Ilustración 3: Proceso de escalamiento. (American Institute of Chemical Engineers (AIChE) 2011).**

Se debe tomar en cuenta para el proceso de escalamiento y el diseño del proceso el tiempo y el patrón de crecimiento del microorganismo que si bien puede variar dependiendo del

microorganismo, existen algunas etapas generales de crecimiento de microorganismos, ver ilustración 4.

Fase de latencia o de adaptación en la que el microorganismo empieza a consumir el sustrato del medio y a ajustar su metabolismo a las condiciones del medio suministrado.

Fase exponencial de crecimiento en la cual el microorganismo ya se ha adaptado al medio y crece forma exponencial; este crecimiento puede ser acoplado al consumo de sustrato o a la producción del metabolito deseado.

Fase estacionaria durante la cual los nutrientes o el oxígeno son escasos y debido a ello el crecimiento se detiene, durante esta etapa el metabolito puede seguir produciéndose.

Fase de muerte es la etapa final dentro de la producción del microorganismo, en la cual este empieza a morir debido a la falta de nutrientes y oxígeno.

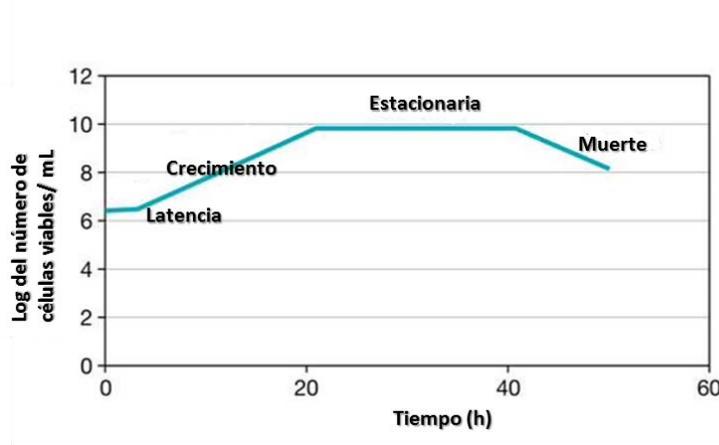


Ilustración 4: Curva general de crecimiento microbiano.(American Institute of Chemical Engineers (AIChE) 2011).

El biorreactor es el centro de todo bioproceso, combinando el conocimiento acerca de la cinética de las reacciones biológicas con los balances de energía y materia podemos en principio diseñar y analizar su comportamiento en la práctica este procedimiento es más complejo debido a la naturaleza de la catálisis biológica que muchas veces tiene algunas propiedades que varían con respecto al tiempo y estas pueden mostrar comportamientos o patrones cinéticos complejos, que sumado a la naturaleza del cultivo de fermentación pueden derivar en desviaciones del comportamiento ideal. Existen sin embargo algunas simplificaciones que permiten como antes se mencionó un buen diseño, dimensionamiento, operación y análisis. La mayoría de los biorreactores son multifases<sup>26</sup>.

Los biorreactores se pueden analizar de diferentes maneras dependiendo si son de operación continua o por lotes, un reactor tipo batch de operación por lotes, homogéneo, de agitación continua; o bien reactores de operación continua, en cuyo caso se analizarán como un reactor de

tanque de agitación continua CSTR por sus siglas en inglés, o como un reactor de flujo pistón PFR por sus siglas en inglés o como un reactor de lecho fijo. El análisis diseño y dimensionamiento se hace dependiendo de las necesidades del microorganismo y del producto deseado.

Se debe considerar algunos factores que diferencian a un reactor químico de un bioreactor; en el primero la reacción química será la misma siempre, y la reacción dependerá solamente de la composición, temperatura y presión, en cambio, en el segundo, cepas de un mismo microorganismo puede tener diferentes rutas o vías metabólicas, productividad, rendimiento y distribución del producto o metabolito deseado. Otro factor importante a considerar es la posible muerte o estrés de los microorganismos debido al efecto del esfuerzo cortante durante la agitación o el proceso de aireado, lo que se ve reflejado en la productividad y eficiencia del proceso<sup>25</sup>.

De esta manera se puede concluir que si se toman en cuenta los requerimientos del microorganismo y del producto final al momento de analizar la transferencia de masa y energía dentro del biorreactor así como para el proceso de mezclado, se obtendrá un proceso eficiente, sustentable y económicamente rentable, que sea competitivo en la industria farmacéutica.

El mantenimiento de las condiciones óptimas para la formación del producto en un ambiente complejo requiere el control y la medición de algunos parámetros, la mayoría de los biorreactores cuentan para esta tarea con medidores y controladores de pH, temperatura, presión, cantidad de oxígeno disuelto y presencia de iones y sustratos. Estos controles al igual que el resto del proceso se implementan y ajustan de acuerdo a las necesidades de cada microorganismo<sup>26</sup>.

La recuperación y la purificación de los productos al final de la fermentación es un paso esencial. La separación de estos puede realizarse de forma conjunta con el proceso que se lleva a cabo en el biorreactor o de manera separada dependiendo del producto y del microorganismo; las diferentes categorías de separación de productos son: 1) separación de biomasa u otros productos insolubles, 2) concentración o aislamiento primario del producto, y 3) purificación.

Cuando el producto es la biomasa, la estrategia de separación es relativamente sencilla, e involucra procesos de filtración o centrifugación, seguida de una coagulación-floculación de las células. Se requiere un proceso de secado para la comercialización del producto.

Para productos solubles como los antibióticos enzimas y ácidos orgánicos la estrategia de separación dependerá en si el producto es intracelular o extracelular.

Para productos intracelulares, la célula debe ser destruida para liberar el producto. Para la destrucción de la célula existen métodos enzimáticos, mecánicos y químicos. Los productos deben ser separados del resto del contenido celular después de la destrucción celular, dependiendo del peso molecular del producto, la separación puede involucrar la remoción del desperdicio “debris” celular por centrifugación o filtración, seguido por una extracción o precipitación del producto.

Para productos extracelulares la estrategia es más sencilla a seguir para un producto intracelular debido a que la célula no necesita romperse. Después de la separación de la biomasa del medio de

fermentación, el producto se separa del cultivo por uno de los siguientes métodos o la combinación de ellos: extracción líquido-líquido, extracción a dos fases, adsorción, precipitación.

Existen otros productos como las hormonas o algunas enzimas que requieren estrategias diferentes, usualmente se precipitan del medio por salación o por la adición de solventes orgánicos o ultrafiltración dependiendo de su peso molecular; aplicando después métodos cromatográficos, tales como el intercambio iónico, o cromatografía de afinidad, para la purificación del producto. Después de la elución de la columna de cromatografía del producto, en algunos casos es necesario secar y cristalizar el producto antes de comercializarlo. Dependiendo de la naturaleza química del producto a veces necesario aplicar algunos métodos de separación, como la electroforesis. Existen esquemas de separación de productos y fermentación simultáneos, que ofrecen ventajas sobre esquemas de procesos consecutivos, ya que generan procesos más compactos, y económicos<sup>26</sup>.

Finalmente el tratamiento de aguas residuales que contienen una compleja mezcla de sólidos y componentes disueltos. En plantas de tratamiento todos estos contaminantes deben reducirse a concentraciones bajas, o deben ser químicamente transformadas a compuestos inofensivos. Existen diferentes alternativas para el tratamiento de aguas residuales dependiendo de las características y la cantidad de agua a tratar. También se deben tomar en cuenta factores ambientales y económicos. Existen rutas metabólicas paralelas que pueden derivar en el mismo objetivo de tratamiento de efluentes. En el proceso de tratamiento de aguas se utilizarán las vías de tratamiento más eficientes y económicas que el efluente permita de acuerdo a sus requerimientos.

Existen tratamientos primarios, secundarios y terciarios. En el tratamiento primario se remueven los contaminantes de separación más sencilla o de fácil sedimentación. En el tratamiento secundario se remueven partículas suspendidas y componentes solubles; muchas veces los materiales de desecho son orgánicos, en estos casos se lleva a cabo una oxidación biológica. En el tratamiento terciario se removerá lo que en tratamientos anteriores no se haya podido remover, se llevan a cabo procedimientos como electrodiálisis, ósmosis inversa, filtración profunda y adsorción.

Las aplicaciones industriales de los procesos biológicos utilizando células vivas o sus componentes para llevar a cabo cambios físicos o químicos deseados pueden tener ventajas y desventajas al ser comparados con a los procesos químicos de transformación de materia tradicionales. Ventajas como las condiciones de reacción que son en general muy “suaves”<sup>4</sup>. Generalmente las condiciones de reacción son a temperatura ambiente y a presión atmosférica, con un pH neutral. Esto conlleva un proceso menos complejo y más económico.

Otra ventajas de los procesos biotecnológicos es la especificidad y efectividad, cuando se trata de enzimas catalíticas tienen una gran especificidad por lo que catalizan solamente una o un pequeño número de reacciones químicas dentro de un proceso. La velocidad de reacción en reacciones químicas catalizadas con enzimas catalíticas es usualmente mucho más rápida que las mismas reacciones catalizadas con catalizadores no biológicos.

Existen otras ventajas como la energía necesaria para llevar a cabo el proceso que es en gran parte biomasa como fuente de carbono y nutrientes para el cultivo de microorganismos<sup>3</sup>.

### **Una visita al pasado.**

El papel de la Ingeniería Química dentro de la farmacología puede ser ilustrado muy claramente con el papel que llevó a cabo la Ingeniería Química durante el desarrollo y la producción en masa de la penicilina como lo señala el siguiente artículo que presenta la Revista Digital Politécnica llamado La Ingeniería Química y La Industria Farmacéutica: El Caso De La Penicilina escrito por Juan Carlos García Quesada.

Durante los años siguientes al descubrimiento de la penicilina, Fleming e investigadores de la Universidad de Oxford (Florey, Heatly y Chain et all.) intentaron poner a prueba la penicilina; desafortunadamente el proceso de obtención era lento y con un bajo rendimiento: el hongo se hacía crecer en un gran número de bandejas, y hacía falta meses para obtener unas pocas dosis de antibiótico de muy baja pureza<sup>27</sup>. Su obtención era lenta y difícil, hasta el punto que se llegó a recuperar parte de la penicilina empleada en los tratamientos a partir de la orina de los pacientes. Teniendo en cuenta que en 1941, Inglaterra estaba inmersa en la Segunda Guerra Mundial, y luchando por su supervivencia, los recursos disponibles para investigar en la penicilina eran muy limitados, y los avances eran marginales. En ese mismo año Estados Unidos entra en la II Guerra Mundial, y ante el temor de volver a sufrir el efecto de las infecciones sobre los soldados en la guerra de 1914, el gobierno estadounidense se interesa por la penicilina y consigue enrolar a parte del equipo de Oxford, dando prioridad al proyecto “Penicilina” con el objetivo de hacer llegar la penicilina al frente lo antes posible<sup>27</sup>.

Cuando se intentó llevar a cabo el cultivo de *Penicilium Notatum* a escala industrial, y su posterior extracción-purificación de penicilina, se comprobó que un simple escalado del procedimiento seguido en el laboratorio de Oxford presentaba grandes inconvenientes: La penicilina era muy inestable, el rendimiento del proceso era bajo, los cultivos se contaminaban fácilmente con otros hongos, etc<sup>27</sup>. Equipos de microbiólogos e ingenieros químicos tuvieron que afrontar el problema. Entre todos ellos habría que destacar dos ingenieros químicos. Por un lado Margaret Hutchinson Rousseau, doctora en Ingeniería Química por el Massachusetts Institute of Technology, que diseñó un fermentador eficaz para la producción a gran escala del hongo *P. Chrysogenum*, especie que sustituyó al *P. Notatum* por su mayor capacidad de generar penicilina, y que fue encontrada por azar sobre un melón mohoso. Por otro lado, Walter Podbielniak propuso y llevó a cabo el diseño de un proceso realmente innovador para llevar a cabo la purificación de la penicilina sin producir su desactivación y degradación. Ello hizo posible que en primavera de 1944 más de dos millones de dosis del antibiótico estuvieran preparadas horas antes del desembarco en Normandía<sup>27</sup>.

A pesar de ser obtenida industrialmente, durante los años cuarenta la penicilina era extremadamente demandada, y no estaba al alcance de todos, tal y como ilustra el cine de

Hollywood de finales de los años 40. En una de las películas consideradas como uno de los “clásicos del cine: “The third Man” (El tercer hombre, 1949) uno de los protagonistas, Harry Lime (interpretado por Orson Welles), robaba penicilina de los hospitales militares y la vendía, tras adulterarla, en el mercado negro de la Viena ocupada por los aliados tras la Segunda Guerra Mundial<sup>27</sup>.

Afortunadamente ya entrados los años 50, con el aumento de la producción, la optimización de los procesos ya existentes (otro de los campos de la ingeniería química), y la puesta a punto de la producción a escala industrial de otros antibióticos sintéticos, se produjo un marcado descenso del precio de los antibióticos, facilitando su incorporación al mercado y constituyendo lo que ha sido una revolución en la medicina durante el siglo XX<sup>27</sup>.

Mientras que la Biología Sintética puede hacer más eficiente la maquinaria celular, la Ingeniería Química tiene como objetivo optimizar el proceso de investigación y escalamiento para lograr una producción industrial competitiva y sustentable y un proceso de investigación de menor costo en menor tiempo a través de una representación del proceso que puede emplearse para determinar su comportamiento en respuesta al cambio en variables de proceso, una vía para evaluar el comportamiento – una función objetivo – que se utilizará para comparar soluciones alternativas, y un método de búsqueda de variables de optimización. Para ello se debe diseñar u operar el proceso. El diseño incluye la formulación de un diagrama de flujo de proceso, además de la especificación de las unidades individuales del proceso – reactores, equipo de separación, intercambiadores de calor- y las variables de operación. La operación implica el funcionamiento continuo del proceso<sup>24, 40, 42, 43</sup>.

## **Marco legal**

### **Riesgos de la Biología Sintética.**

Mientras la Biología Sintética introduce arquitecturas biológicas no presentes en la naturaleza, y busca extender los límites biológicos, e ir más allá del límite que actualmente existe, Muchas cuestiones éticas y morales deben ser atendidas. ¿Cuáles serán las limitantes y los límites de la investigación de la Biología Sintética? Y por consiguiente, ¿Cuáles serán las limitantes y los límites de sus aplicaciones?

El riesgo generado por el desarrollo de la Biología Sintética es de dos tipos de acuerdo con la EASAC<sup>15</sup>: la bioseguridad, en donde las consecuencias adversas son el resultado de eventos accidentales o no previstos y la bioprotección: en donde los conocimientos, tecnología, y productos generados a partir de la Biología Sintética son utilizados con fines de destrucción, por ejemplo en la producción de armas.

### **Bioseguridad**

Muchas áreas de la investigación biológica generan preocupaciones acerca la seguridad, pero la Biología Sintética muestra algunas amenazas particulares. Toma un poco de imaginación apreciar

que, un organismo completamente nuevo autorreplicativo, que escape del laboratorio y se introduzca a un ambiente, podría causar todo tipo de daños dependiendo de las propiedades y actividades con las que dicho organismo fuera diseñado.

Un método para minimizar la probabilidad de consecuencias no previstas, podría ser generar organismos que puedan sobrevivir solamente con nutrientes u otros materiales que no se encuentren en la naturaleza. Sin embargo esta solución puede no ser una solución completamente eficaz debido a que muchos microorganismos tienen la capacidad de transferir genes de manera horizontal, es decir, intercambiar información genética con otros microorganismos de su mismo tipo, e incluso con miembros de otras especies. Un microorganismo nuevo autorreplicativo, podría presumiblemente evolucionar, y podría desarrollar propiedades peligrosas. Cualquier organismo sintético necesitará ser tratado con los estándares más altos de seguridad, y dichos estándares deberán ser adaptados probablemente, de aquellos que se aplican a los organismos genéticamente modificados, y sujetos a una regulación a nivel mundial.

Una mayor complicación es que la introducción de un organismo sintético no sea accidental. Por ejemplo, un nuevo microorganismo diseñado para disminuir la contaminación ambiental, debe ser liberado al medio ambiente. Los científicos contemplan que una acción de este tipo deberá tener una certeza excepcionalmente alta, que garantice que la probabilidad de que dicho microorganismo no genere eventos que no estén contemplados.

## **Bioprotección**

Una Buena regulación, aunque es esencial, puede ofrecer solamente una protección limitada en contra del bioterrorismo, que probablemente esté interesado en la Biología Sintética como un arma. La verdadera extensión de esta amenaza es discutida ampliamente. Algunos científicos señalan que sería mucho más sencillo hacer un mal uso de los patógenos naturales, que hacer un mal uso de los patógenos nuevos. Sin embargo, como lo sugiere el reporte *The Darker Bioweapons Future*, publicado en 2003 por la CIA *“Los efectos de algunos de estos agentes biológicos diseñados podrían ser peores que cualquier enfermedad conocida por el hombre”*<sup>16</sup>. Es evidente que mejorar la bioprotección es prudente. El tema de la bioprotección ya ha sido tomado en consideración por un panel que ha enlistado los principios que deben ser tomados en cuenta cuando se formulen códigos de conducta para minimizar el mal uso de la investigación de la Biología Sintética<sup>14</sup>. Estos principios incluyen:

Tomar conciencia de las potenciales consecuencias de la investigación de la Biología Sintética y como consecuencia de esto, rehusarse a emprender trabajos que tengan potencialmente consecuencias negativas.

Apegarse a llevar a cabo prácticas buenas de trabajo en laboratorio.

Conocer y apoyar leyes y políticas nacionales e internacionales, para prevenir el mal uso de la investigación.

La aceptación de generar un reporte de actividades que violen códigos de bioseguridad, por ejemplo la Convención de armas biológicas y de toxinas.

El aumento en la facilidad al acceso de secuencias de ADN, provocará que técnicas de Biología Molecular se adopten por disciplinas como la Ingeniería, que tienen en comparación, poca experiencia de trabajo con agentes biológicos. Si los estándares de bioprotección y bioseguridad, se mantienen, será muy importante garantizar que todos los involucrados en la biociencia, tengan conocimiento de los riesgos implicados<sup>15</sup>.

En paralelo con estos desarrollos existe un debate continuo en el correcto balance entre la descentralización científica, y la regulación por estatutos. La comunidad científica no ha rehuído a hacer conciencia de los riesgos potenciales de la vida sintética. La ética ha llevado un papel en las conferencias internacionales, durante las cuales se ha indicado la necesidad de un debate ético alrededor de la Biología Sintética, una regulación interna y prácticas seguras. En una declaración hecha por miembros de la segunda reunión internacional de la Biología Sintética (Synthetic Biology 2.0), se reconoce y apoya la importancia de los lineamientos internacionales, leyes nacionales, y prácticas seguras, acompañadas de iniciativas de educación pública y generación de conciencia acerca de la Biología Sintética<sup>16</sup>. Debe surgir para la Biología Sintética, una ética y lineamientos similares a los que han surgido para la Ingeniería<sup>17</sup>.

## **Bioterrorismo**

El uso de la biotecnología para el desarrollo de armas, no es nuevo, se remonta al uso de técnicas avanzadas de ADN recombinante para la generación de bases de datos militares<sup>18</sup>, y se debe hacer notar la evidente preocupación expresada por la CIA en su reporte *The Darker Bioweapons Future*, publicado en 2003, en donde describe un panorama muy oscuro debido al potencial uso de los agentes biológicos diseñados, para la fabricación de armas. Alex David Hatch en 2010 propone cuatro pasos para ayudar a atender específicamente el problema del bioterrorismo sintético que continuación se enlistan<sup>19</sup>:

### 1. Iniciativa por parte de la comunidad para regular la recepción de construcciones de ADN.

En conjunto con las conferencias de Biología Sintética 2.0 y 3.0 llevadas a cabo en 2006 y 2007 respectivamente, se sugiere establecer mejores prácticas para las compañías de síntesis genética. Se sugiere que la comunidad rehúse a hacer negocios con las compañías que no implementen una rutina de seguridad y protección. Una licencia o registro de los individuos y equipos necesarios para llevar a cabo la síntesis automatizada de ADN. Llevar a cabo este registro podría disminuir de manera importante la capacidad de grupos terroristas de obtener el equipo necesario para llevar a cabo acciones potencialmente peligrosas mediante el uso de la Biología Sintética.

### 2. Regulación Internacional.

Al enfrentarse con el bioterrorismo y la Biología Sintética en general, la regulación existente deberá ser internacional. Una falla podría tener consecuencias a nivel internacional, la fusión de culturas para general una política internacional global, que cubra todas las necesidades de la comunidad internacional, puede resultar muy complicado debido a las diferencias que existen entre las culturas y el desarrollo tecnológico que existe entre los países. Sin embargo no deja de ser apremiante la generación e implementación de una regulación internacional.

### 3. Aumento a la inversión en investigación de riesgo y la percepción pública.

David Rejeski en 2009 frente a la National Academy of Sciences declaró que aproximadamente 30 millones de dólares de los fondos federales de Estados Unidos de Norte America, son para financiar a la Biología Sintética cada año. Señala que, a pesar de existir estudios que aseguran que la opinión pública desea que exista una mayor investigación de riesgo y regulación respecto a la Biología Sintética, del financiamiento hecho por los Estados Unidos de Norte America, no va dirigido a la investigación de riesgos, ni a mejorar la percepción pública respecto a la Biología Sintética.

El rumbo que tome la investigación de la Biología Sintética, así como sus aplicaciones para la producción de productos de consumo, dependerá en gran parte de la percepción pública, y de los avances tecnológicos, que cambian y progresan de manera constante.

### 4. Educación

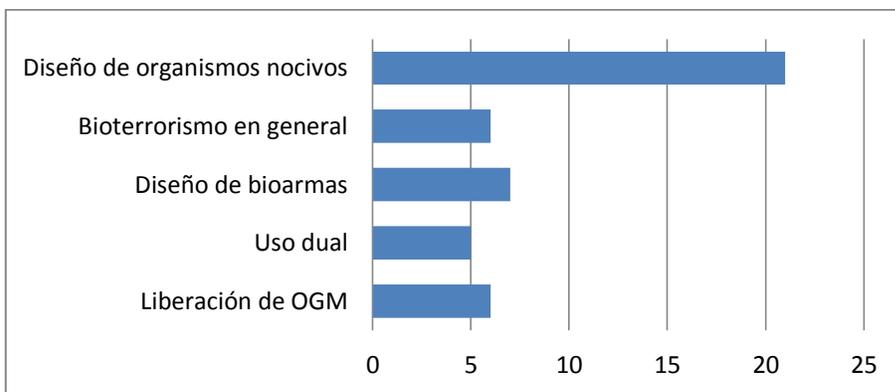
Mientras que el Bioterrorismo es una preocupación válida, un ataque mayor utilizando armas generadas que se deriven de la investigación de la Biología Sintética, no son realistas, asegura Zilinskas R en 2006<sup>17</sup>, la Biología Sintética es presentada al público por los medios cuando se habla de bioterrorismo; aunado a esto, la falta de inversión en difusión acerca de la Biología Sintética, han generado una percepción pública negativa y llena de desconfianza acerca de la Biología Sintética. Para cambiar esta percepción se deberá aumentar la inversión en difusión, regulación, y prácticas seguras dentro de la Biología Sintética.

El desarrollo y la distribución de tecnologías fundacionales que facilitan la ingeniería de la biología, tendrán un impacto directo en la exposición a riesgos biológicos naturales y sintéticos. Sin embargo, analizando el impacto del riesgo de tal tecnología no es directo; por ejemplo, la síntesis de DNA, ha ayudado recientemente a la “resurrección” de la cepa del virus de la influenza de 1918, y se cree que existe la posibilidad de producir el genoma de la viruela; variantes de estos virus y otros patógenos podrían ser fácilmente contruidos. Sin embargo ante una amenaza biológica sintética o diseñada, la síntesis de ADN, podría ser utilizada, para acelerar un análisis de riesgo, y por lo tanto la respuesta a este riesgo. Mientras tanto, actualmente, se tiene la certeza de que la síntesis de ADN se ocupa en investigación experimental constructiva.

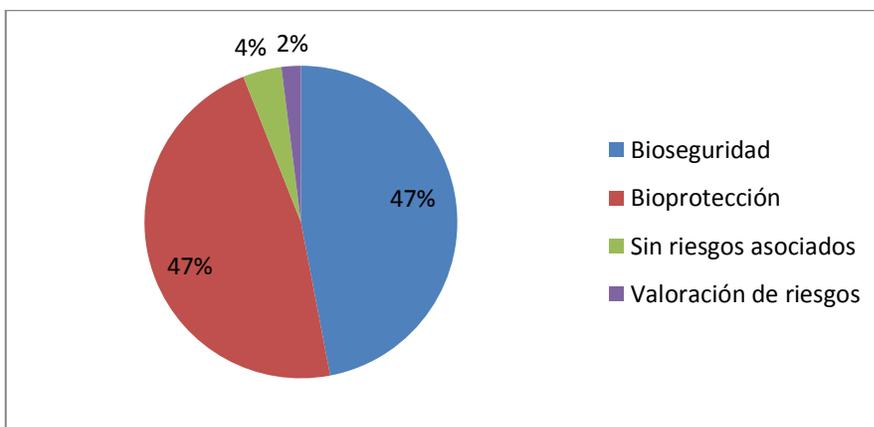
En un estudio en el que colaboraron 60 personas relacionadas directamente con el desarrollo de la Biología Sintética de 16 países se analizaron los riesgos a la Bioseguridad y la Bioprotección generados por esta disciplina y los datos que se obtuvieron de dicho análisis se presentan a continuación:



**Gráfica 12: Implicaciones a la bioseguridad debido a la investigación de la Biología Sintética**



**Gráfica 13: Implicaciones a la bioprotección debido a la investigación de la Biología Sintética**



**Gráfica 14: Distribución de los riesgos asociados a la Biología Sintética**

Los datos arrojados por este estudio muestran que de acuerdo con los expertos consultados los riesgos más apremiantes por el desarrollo de la Biología Sintética son el desarrollo de OGM con funciones inesperadas, afectación al medio ambiente y a la biodiversidad y el posible diseño de

organismo nocivos. Para evitar estos riesgos se debe trabajar como antes se ha mencionado con una buena regulación y buenas prácticas en el laboratorio.

## **Patentar a los productos derivados de la Biología Sintética**

Una aspiración de la Biología Sintética es la alteración de microorganismos a través de la intervención genómica para la producción de máquinas vivas que puedan transformar materia prima en productos de consumo, por ejemplo, transformar biomasa en combustibles como etanol o hidrógeno. Estas aplicaciones han ganado un gran financiamiento de múltiples fuentes, alcanzando 125 mm de dólares durante los próximos cinco años, provenientes del departamento de Energía de los Estados Unidos de Norteamérica<sup>21</sup>. Este financiamiento a la investigación busca obtener resultados y ganancias económicas.

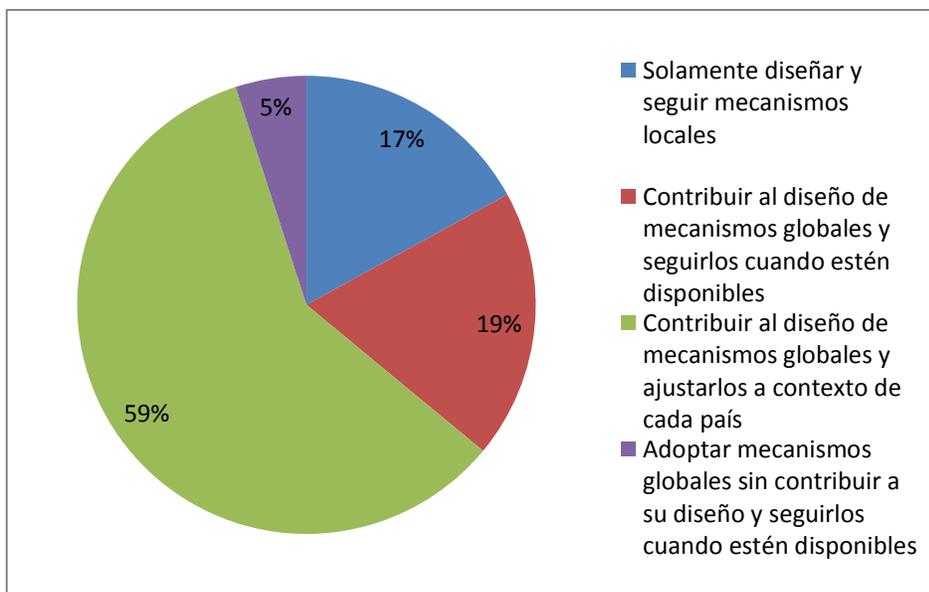
Una de las principales cuestiones, que han surgido según Rai y Boyle, es que la Biología Sintética entra en la clasificación de biotecnología y computación de la propiedad intelectual de Estados Unidos de Norteamérica<sup>17</sup>. Las apelaciones por la patente pueden ser problemáticas, debido a la naturaleza de la Biología Sintética, ya que puede estar clasificada como software, y biotecnología al mismo tiempo.

Existen dos preocupaciones principales acerca de la propiedad intelectual, de la Biología Sintética, la primera son las patentes que son muy extensas, que representan una colaboración restrictiva y por lo tanto un desarrollo disminuido del área de la Biología Sintética; y la segunda, que son las patentes muy estrechas, que podrían complicar el proceso, derivando en cientos de patentes que se deberán negociar para producir un sistema de partes estandarizadas.

El debate de la propiedad intelectual alrededor de la Biología Sintética ha aumentado a partir de que Venter, patentó Synthia. Con esto no solamente buscó una patente para una célula viva mínima en los Estados Unidos de Norteamérica, también buscó una patente a nivel internacional a través de la Organización Internacional de la Propiedad Intelectual<sup>20</sup>. Recientemente Venter también ha solicitado la patente para fabricar genomas sintéticos. Lo que podría derivar en prácticas monopólicas.

El proyecto del MIT BioBricks, ha establecido una manera de evitar las restricciones generadas por las patentes extensas desarrolladas por los investigadores, y esperan replicar una fuente abierta de software de la Biología Sintética. Desde 2004 el registro ha aumentado de 100 partes biológicas sintéticas hasta aproximadamente 2000, en 2008. La fundación BioBricks, es una organización sin fines de lucro, creada para asegurar que las partes producidas para este registro permanezcan al alcance del público.

La Biología Sintética es un área en desarrollo, y se deberán establecer nuevos procedimientos y estándares, tanto para su regulación como para su comercialización, tomando como base la regulación internacional existente aplicada a los productos derivados de las otras áreas de la biotecnología.



**Gráfica 15: Recomendaciones del alcance para el diseño del marco de trabajo de la propiedad intelectual de la Biología Sintética (Asociación Mexicana de Biología Sintética, 2012)**

### **El Futuro de la Biología Sintética.**

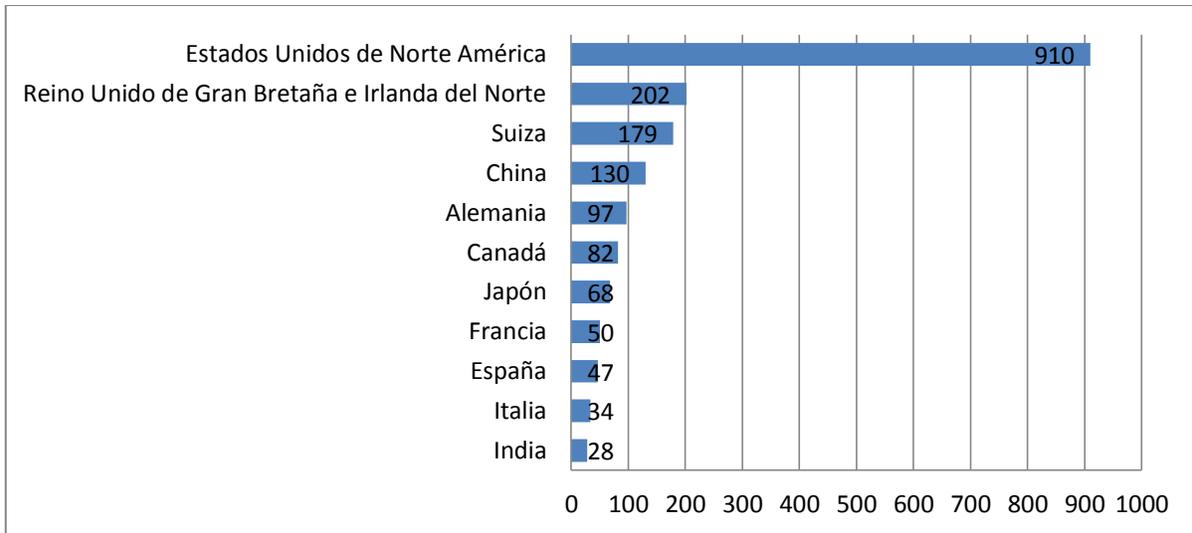
La Biología Sintética que ha evolucionado desde sus inicios, y sigue creciendo y transformándose rápidamente, sus técnicas tienen un gran potencial para producir avances significativos en el uso de biomateriales como lo reporta la RAE en 2009. De acuerdo con la OCDE y la Comisión Europea los gobiernos de China, el Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte, han convertido a la inversión en la Biología Sintética una prioridad.

La RAE reporta en mayo de 2009 que se espera que la Biología Sintética ayude a producir avances significativos en el uso de biomateriales para la producción de productos de consumo, y también esperan que esto ayude a generar una mayor conciencia en las personas en general y por lo tanto se pueda observar un aumento en el uso de sus productos.

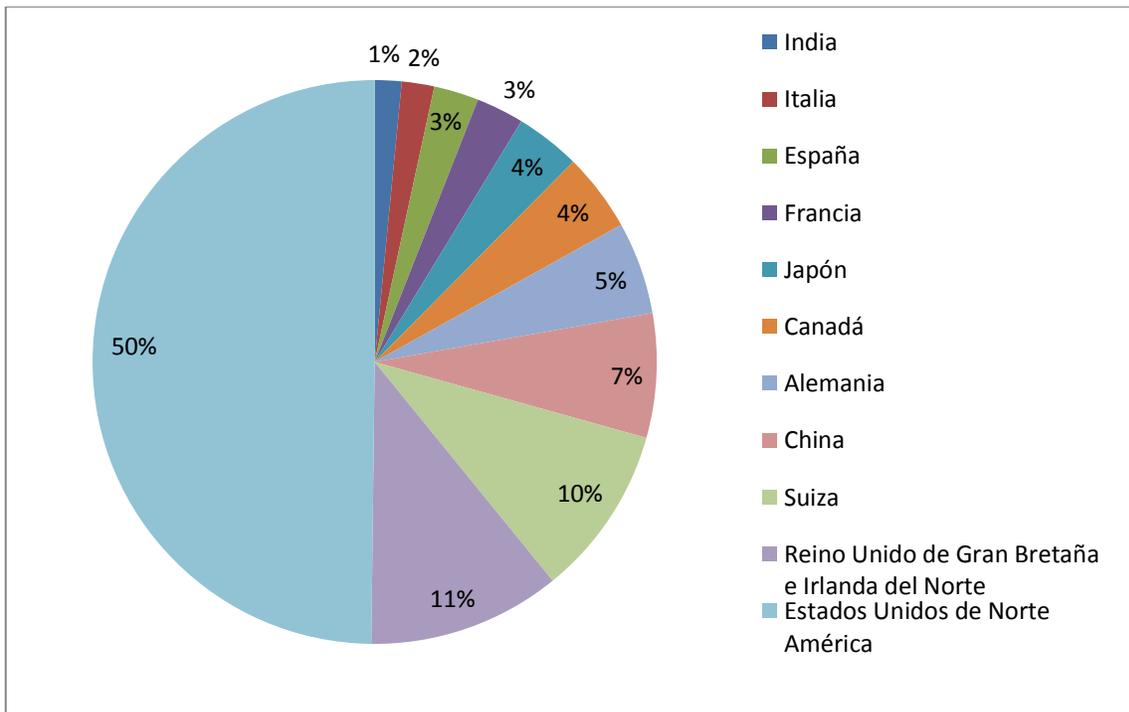
A pesar de la magnitud de los retos de la Biología Sintética, las compañías gubernamentales y no gubernamentales toman la promesa de la Biología Sintética muy en serio. Los gobiernos del Reino Unido Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte y de China, han convertido la inversión en la Biología Sintética una prioridad. La Organización de Cooperación y Desarrollo Económico y la Comisión Europea, han tomado un interés activo en el campo de la Biología Sintética, y se discute la creación de planes y colaboraciones internacionales para estimular el progreso de Biología Sintética.

## En el mundo.

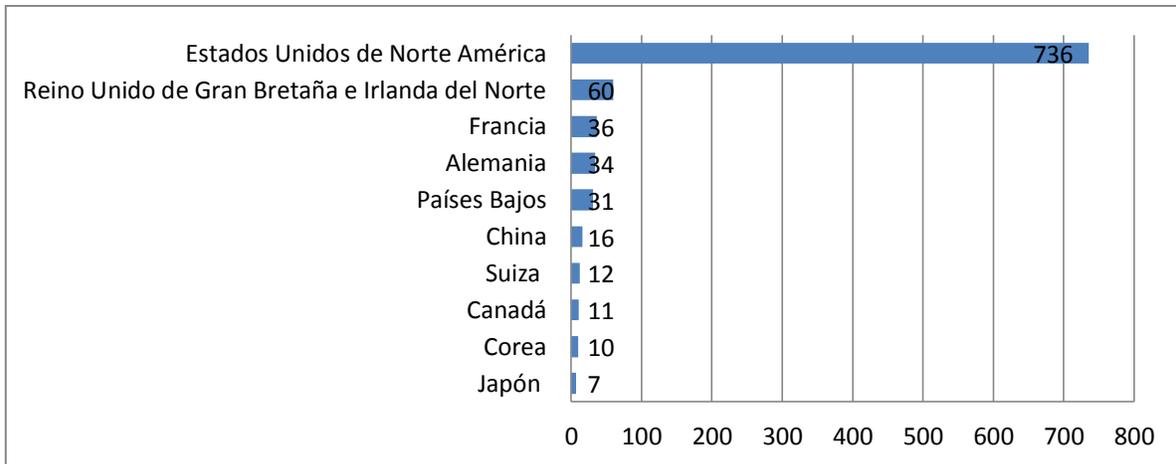
De acuerdo con datos publicados en 2011 por la Asociación Mexicana de Biología Sintética la distribución de los que desarrollan investigación de la Biología Sintética así como sus productos en etapa de comercialización es:



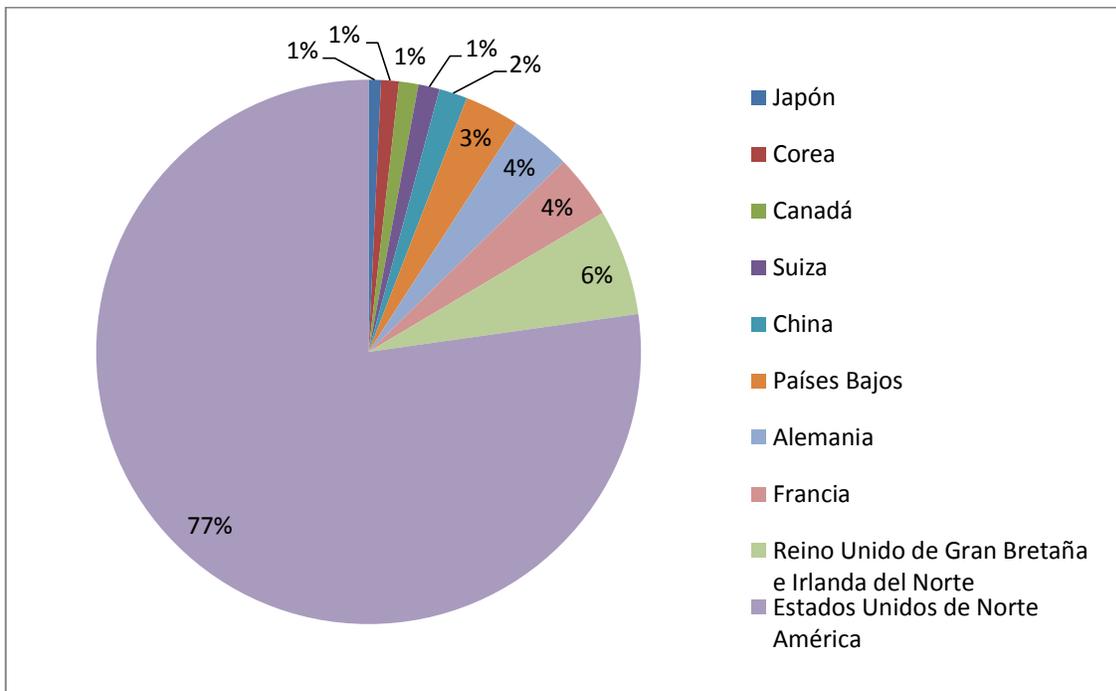
Gráfica 16: Principales países que desarrollan investigación de la Biología Sintética



Gráfica 17: Distribución de los principales países que desarrollan investigación de la Biología Sintética



**Gráfica 18: Principales países que desarrollan productos en etapa competitiva basados en la Biología Sintética**



**Gráfica 19: Principales países que desarrollan productos en etapa competitiva basados en la Biología Sintética**

De las gráficas anteriores se puede observar que el país que más desarrolla investigación y productos de la Biología Sintética es Estados Unidos de Norte América. Sin embargo, se puede observar también que hay una tendencia en aumento de la investigación y del uso de productos que resultan de esta disciplina,

Existen muchas expectativas a futuro para la investigación de la Biología Sintética y sus productos derivados. The National Academy of Sciences, reporta objetivos específicos para China, Estados Unidos de Norteamérica el Reino Unido Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte. Los objetivos estratégicos para la Biología Sintética en China son<sup>5</sup>:

Para los próximos 5 años:

La generación de una base de datos de partes estandarizadas y el desarrollo de la capacidad computacional para el diseño de partes y dispositivos.

Diseño de módulos y producción de productos químicos y biomateriales.

Diseño validado de dispositivos para aumentar la tolerancia de las plantas a la sequía y a la salinidad.

Para los próximos 10 años:

La expansión de bases de datos de partes estandarizadas y el desarrollo de la capacidad computacional para el diseño de biosistemas.

Producción comercial de productos químicos seleccionados y biomateriales.

Validación del diseño de dispositivos para la fijación de Nitrógeno.

Para los próximos 15 años:

El desarrollo de plataformas para el diseño, modelado y validación de biosistemas.

Producción comercial de compuestos naturales, drogas, productos químicos, y biocombustibles.

Aplicaciones clínicas de dispositivos y biosistemas para la detección y el control de enfermedades.

Creación de vida artificial microbiana.

El gobierno de Estados Unidos de Norte América apoya la investigación de la Biología Sintética a través de sus organizaciones e institutos, por ejemplo, la NSF, ha invertido alrededor de 72 millones de dólares, en investigación asociada a la Biología Sintética<sup>5</sup>.

El apoyo del Departamento de Defensa apunta al aumento en la velocidad de la producción en masa para la Biología Sintética. En el proyecto de Investigación Avanzada del Departamento de Defensa (DARPA) lanzado en 2011, se busca llevar a la Biología Sintética a ser una plataforma de manufactura<sup>5</sup>.

En el estudio “Synthetic Biology: scope, applications and implications” que realiza la Real Academia de Ingeniería (The Royal Academy of Engineering) en mayo de 2009 a las aplicaciones e implicaciones de la Biología Sintética, se reporta que la Biología Sintética es un campo con potenciales descubrimientos que tendrán un impacto tecnológico, económico y social; el estudio realizado por la Real Academia de Ingeniería (The Royal Academy of Engineering, 2009), también evalúa los requerimientos para desarrollar éste campo, e identifica conflictos clave para su regulación.

La Biología Sintética como la ingeniería de piezas con base biológica, Ingeniería de dispositivos y sistemas nuevos, y el rediseño de sistemas biológicos existentes; el reporte de dicho estudio concluye que la Biología Sintética tendrá una importancia crítica en la construcción del bienestar de las naciones, y que tiene el potencial para transformar la industria mundial en áreas energéticas, ambientales de relacionadas con la salud, con potencial de generar nuevos empleos<sup>9</sup>.

En dicho estudio hecho en el Reino Unido se dan 3 recomendaciones para el beneficio del avance de la Biología Sintética que son:

- Un plan estratégico para la Biología Sintética en el Reino Unido, que debe ser en conjunto entre las academias nacionales y el gobierno con una inversión de las academias y la industria para la investigación de aplicaciones comerciales<sup>9</sup>.
- Inversión en infraestructura y entrenamiento para la investigación. Se requieren un cierto número de centros de investigación y entrenamiento multidisciplinarios para la Biología Sintética. Dichos centros van a proporcionar la fuerza de trabajo calificada que se requiere, si se quiere realizar una nueva industria<sup>9</sup>.
- Implicaciones sociales y éticas, la colaboración de filósofos y científicos sociales junto con un programa de compromiso público es esencial para el desarrollo exitoso de la Biología Sintética<sup>9</sup>.

### **En México.**

En México el Laboratorio de Biología Sintética y Biosistemas del Cinvestav en Irapuato a cargo de Agustino Martínez, se siguen lleva a cabo una investigación enfocada a conocer cómo funcionan los circuitos genéticos y a hacer ingeniería con esas piezas. Este laboratorio tiene convenios con empresas mexicanas y busca compuestos como el licopeno, betacaroteno y melanina que son utilizados en la industria alimentaria, y biocombustibles.

En Washington, DC, Gerardo Jiménez Sánchez miembro de OCDE, reportó que esta, considera a la Genómica, la Biotecnología, y la producción sustentable de biomasa como un área de desarrollo con prioridad por los próximos 30 años, Jiménez Sánchez, comenta que el interés en el potencial de tecnologías emergentes, y sus potenciales efectos en el bienestar social y económico, ha surgido entre los miembros de los países. Comenta, que la mitad de los países pertenecientes a la OCDE, conducen iniciativas hacia la Biología Sintética<sup>5</sup>.

Sin embargo se debe tomar en cuenta que México es un país en vías de desarrollo, y esto implica que no se pueden aplicar políticas generadas en países desarrollados como China o el Reino Unido. Se debe buscar una generación de nuevos estándares de operación y desarrollo que se adapten a nuestras necesidades tecnológicas, económicas y sociales.

La Biología Sintética en un futuro puede ayudar a aumentar nuestro entendimiento de la vida, y su origen, con proyectos como el de una célula mínima que nos aproxima a la construcción de lo viviente. Pero por ahora se trata de una vida que imita algunas funciones básicas de la célula viva,

con una eficiencia y una capacidad reproductiva disminuidas, lo que seguramente resultará beneficioso para la industria.

Se puede concluir que existe un gran potencial de desarrollo para la Biología Sintética, y para ello, se requiere atender tres puntos importantes<sup>5</sup>: la necesidad de creación de infraestructura, resolver el conflicto generado por la propiedad intelectual, y la creación de estándares de interoperabilidad.

## **Conclusiones.**

La presente tesis tuvo como objetivo principal establecer los beneficios del trabajo en conjunto entre la Ingeniería Química y la Biología Sintética. Para ello se ha analizado la historia del surgimiento de ambas disciplinas, sus principales características, sus funciones dentro de la industria y la ciencia, el resultado del trabajo de estas en conjunto con otras disciplinas que pueden servir como antecedente para generar un marco de trabajo, los riesgos de bioseguridad y bioprotección que surgen con el desarrollo y el uso de nuevas tecnologías y productos derivados de esta sinergia, el marco legal en el que se deberá llevar a cabo dicho trabajo y quien lo está llevando a cabo y en dónde.

Se puede concluir que esta unión puede ser favorable tanto para ambas disciplinas, como para la sociedad. Ya que se generan para la Biología Sintética procesos de escalamiento y producción más eficientes y rentables, y procesos con una mayor sustentabilidad ecológica para la Ingeniería Química. Y esto tendrá un impacto positivo importante en el bienestar social, al permitir aumentar la producción de bienes de consumo con un menor costo y un menor daño al medio ambiente.

Respecto al marco legal del trabajo en conjunto de ambas disciplinas, se concluye que debido a la posibilidad del uso dual de la Biología Sintética, el desarrollo de este trabajo deberá contar con una normatividad que disminuya los riesgos de bioseguridad y bioprotección y evite prácticas monopólicas y un desarrollo disminuido que se generen debido a un mal manejo del registro de patentes.

Finalmente se puede concluir que si bien el país que más lleva a cabo investigación, desarrollo y comercialización de productos y técnicas de la Biología Sintética es Estados Unidos de Norte América, el uso de esta disciplina en los procesos industriales en el mundo es una tendencia que va en aumento.

## **Glosario**

ADN: Ácido desoxirribonucleico; el material genético de los seres vivos. Existe en las células como una doble hélice.

ADN complementario (cADN): ADN fabricado usando ARN complementario. En su forma de una sola cadena el cADN es usado con frecuencia como sonda.

ADN recombinante: ADN unido en el laboratorio mediante la combinación de fragmentos de ADN de varios organismos. Puede introducirse en las células, donde puede ser funcional.

Alelo: Forma particular de un gen en un locus génico de un cromosoma.

Aminoácido: Cualquiera de las 20 moléculas que pueden combinarse en muchas secuencias diferentes, para formar una amplia variedad de proteínas.

AICHE: American Institute of Chemical Engineers.

ARN: Ácido ribonucleico. Tiene un papel activo en la síntesis proteica en tres formas: ARN mensajero, de transferencia y ribosómico.

ARN mensajero (mARN): Tipo de ARN hecho mediante la transcripción de una secuencia de nucleótidos (un gen) del ADN. Se dirige al ribosoma donde transmite el código para la fabricación de un polipéptido.

Autosoma: Cromosoma no usado para la determinación del sexo. El genoma humano está formado por 22 pares de autosomas y 1 par de cromosomas sexuales.

Bacteria: Microorganismo procarionte que generalmente contiene pocos genes.

Bacteriófago (fago): Virus bacteriano compuesto por un núcleo de ADN, y una capa protectora integrada por diferentes moléculas proteicas<sup>37</sup>.

Biocombustible: Uso de biomasa como recurso energético, se clasifican de acuerdo a la materia prima con que se producen o de acuerdo a la tecnología empleada para obtenerlos.

Biología: Ciencia que estudia a los seres vivos.

Biomasa: Totalidad de masa viva en una determinada área.

Biomoléculas: Moléculas halladas en la materia viva.

Bioquímica: Ciencia que estudia la estructura de los compuestos orgánicos de la materia viva, y la composición química de las biomoléculas.

Biomateriales: Material biológico que puede ser natural o sintético.

Biosistemas: Organismo integrado por componentes que pueden ser naturales o sintéticos.

Célula: Unidad básica de la vida.

Célula eucarionte: Células que poseen núcleo, contienen una membrana que rodea el núcleo. El material genético se halla dividido entre varios o muchos cromosomas, los cuales sufren la mitosis durante la división de la célula. Contienen orgánulos membranosos tales como las mitocondrias y los cuerpos de Golgi, así como un retículo endoplasmático, están formadas también de Microcuerpos (peroxisomas) y Lisosomas. Muchas de sus reacciones metabólicas se hallan

separadas en compartimientos estructurales. Son de origen evolutivo más reciente que las procariontes; presumiblemente derivan de estas últimas<sup>31</sup>.

**Célula procarionte:** Células sencillas y muy pequeñas; poseen una membrana única, la membrana celular, la cual se halla rodeada, habitualmente por una pared celular rígida. Puesto que no poseen otras membranas no contienen núcleo ni otros orgánulos membranosos tales como mitocondrias o retículo endoplasmático. Además se componen de una zona nuclear, ribosomas, gránulos de reserva y citosol.

**Células viables:** Células vivas que presentes en una muestra de biomasa durante un bioproceso.

**Célula mínima:** Célula que contiene el número necesario y suficiente de componentes para estar viva.

**CIA:** Central Intelligence Agency.

**DARPA:** Defensa Defense Advance Research Project Agency.

**EASAC:** Consejo Científico Consultivo de las Academias Europeas

**Ingeniería genética:** Conjunto de técnicas enzimáticas que permiten manipular el material genético para introducir, modificar o eliminar determinada información.

**Gene:** Segmento de un cromosoma que dirige la síntesis de una proteína.

**Genética:** El estudio de la herencia de características específicas.

**Genoma:** El total del material genético de un organismo.

**Genoma mínimo:** El total del material genético de una célula mínima, que deberá contener un número necesario y suficiente de genes, para estar vivo.

**Metabolismo:** Suma de procesos químicos que tienen lugar en un organismo.

**Microorganismo:** Organismos que miden menos de 1 mm de diámetro y se observan con la ayuda de un microscopio.

**NSF:** National Science Foundation.

**Nucléotidos:** Monómeros hidrolizables formados p

**OCDE:** Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos.

**Oligonuclótido:** Cadena corta de nucleótidos de una secuencia de bases nitrogenadas conocida, que puede sintetizarse en el laboratorio.

**Organismo autorreplicativo:** Organismo con la capacidad de reproducirse por sí misma.

Organismo recombinante: Organismo que contiene genes que le son ajenos.

Plásmido: Pequeña molécula circular de ADN en las células bacterianas.

Proteína: Molécula grande, usualmente hecha de varios polipéptidos ligados.

Poliovirus: Descubierta en 1909 por Karl Landsteiner y Erwin Popper, es un virus que se replica en el tracto gastrointestinal después de la digestión. Invade al sistema nervioso central y destruye neuronas motoras que controlan los movimientos musculares<sup>38</sup>

RAE: Royal Academy of Engineering.

Recombinante: ADN recombinante es un ADN híbrido que resulta de la combinación con genes de diversos organismo.

Ruta metabólica: Reacciones químicas consecutivas que se llevan a cabo en un organismo, catalizadas por enzimas.

Síntesis de ADN (Replicación): Proceso de copiado de ADN, a partir de ADN existente o a partir de componentes sintéticos.

Transgénico: Organismo animal o vegetal que tiene insertada por ingeniería genética una secuencia de ADN de uno o varios genes procedentes de una especie distinta en cada una de sus células.

Vida: Para los fines de esta tesis se considera que un organismo tiene vida cuando cumple con las siguientes características: auto mantenimiento, auto reproducción y evolución.

ONU: Organización de las Naciones Unidas.

Proceso: cualquier operación o serie de operaciones por las cuales se logra un objetivo particular.

Variables de proceso: Propiedades físicas y químicas que definen un proceso y su comportamiento – temperatura, presión, composición - .

Virus: Organismo microscópico que si bien contiene información genética no puede reproducirse por sí mismo. Para conseguirlo, invade otra célula y usa su maquinaria reproductiva.

## **Referencias.**

1. Integración de las cuestiones de población en el desarrollo sostenible, incluso en la agenda para el desarrollo después de 2015, Informe del Secretario General, Comisión de Población y Desarrollo 48º período de sesiones, Consejo Económico y Social. Naciones Unidas. E/CN.9/2015/3.

2. MORONES RAMÍREZ RUBÉN, El uso de la Plata en los antibióticos del futuro, Revista Digital Universitaria, 10 de octubre de 2009, Vol. 10 No. 10.  
<http://www.revista.unam.mx/vol.10/num10/art69/int69-3.htm> 9 de febrero de 2015.
3. Hambor E. JOHN, BIORREACTOR DESIGN AND BIOPROCESS CONTROLS FOR INDUSTRIALIZED CELL PROCESSING. Bioprocess Technical, Bioprocess International, junio 2012. Pags 22-33.
4. LEE. JAMES. M, BIOCHEMICAL ENGINEERING, PRENTICE-HALL 1<sup>ST</sup> Edition, 1992, paginas 3-9.
5. D. RYAN GEORGIANNA & STEPHEN P. MAYFIELD, Exploiting diversity and synthetic biology for the production of algal biofuels.
6. Positioning Synthetic Biology to Meet the Challenges of the 21<sup>st</sup> Century: Summary Report of a Six Academies Symposium Series, pág 25. The National Academies Press,  
[http://www.nap.edu/catalog.php?record\\_id=13316](http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=13316) 11 de febrero de 2015.
7. ARJUN BHUTKAR, *Synthetic Biology: Navigating the Challenges Ahead*, The Journal of Biolaw & Business vol.8, no.2, 2005.
8. MORANGE MICHEL, A Critical Perspective on Synthetic Biology  
<http://www.hyle.org/journal/issues/15-1/morange.pdf>, 24 agosto 2013
9. Bensaude-Vincent B. 2009, "Biomimetic Chemistry and Synthetic Biology : A two-way traffic across the borders", Hyle, 15, 31-46.
10. The Royal Academy of Engineering, Synthetic Biology: Scope, Application and Implications, 11 junio 2013 [http://www.raeng.org.uk/news/publications/list/reports/syn\\_bio\\_dialogue\\_report.pdf](http://www.raeng.org.uk/news/publications/list/reports/syn_bio_dialogue_report.pdf)
11. Nature Publishing Group Synthetic biology: promises and challenges. Molecular, Systems Biology, 2007.
12. Barbara Kubica, M.Sc., M.A., Timeline: Synthetic Biology Science, Policy and Regulation in Canada, Australia, the European Union, the United Kingdom & the United States, 2014, Institute for Science, Society and Policy, University of Ottawa Available for download at [www.issp.uottawa.ca](http://www.issp.uottawa.ca).
13. Engineering Life: The emerging field of synthetic biology, Royal Society of Chemistry, London: Institute of Physics, 2008, [www.rsc.com](http://www.rsc.com)
14. Synthetic Biology: Engineering Biological Systems David Ouyang and Dr. Jonathan Silberg Genomic Era and Tools of the Trade, Junio 26, 2000.
15. Synthetic Biology: An Introduction, European Academies Science Advisory Council, enero de 2011.
16. The Darker Bioweapons Future, 3 de noviembre de 2003, CIA,  
<https://www.fas.org/irp/cia/product/bw1103.pdf>

17. Andrew Balmer & Paul Martin, Institute for Science and Society/University of Nottingham. Synthetic Biology: Social and Ethical Challenges, mayo de 2008.
18. Dando, M.R. (1999) The Impact of the Development of Modern Biology and Medicine on the Evolution of Offensive Biological Warfare Programs in the Twentieth Century. *Defense Analysis*, 15(1):51
19. Alex David Hatch, Four suggestions for addressing public concern regarding synthetic biology, 2010.
20. Drew Endy, Foundations for engineering biology, *Nature*, Vol 438 | 24 November 2005 | doi:10.1038/nature04342
21. TRENDS IN SYNTHETIC BIOLOGY RESEARCH FUNDING IN THE UNITED STATES AND EUROPE, RESEARCH BRIEF, Woodrow Wilson International Center for Scholars. 1 June 2010.
22. BAKER, J.W, ALLEN GARLAND E. *Biología e Investigación Científica*. Fondo educativo S.A. 1970, pág 3.
23. Mazzarri, C. A., Mármol, Z., & de Puertas, A. S. (2012). Ingeniería Química: Historia y Evolución. *Revista Tecnocientífica URU*, (2), 51-59.
24. Perry Robert. H. *Manual de Ingeniero Químico*, Mc Graw Hill. 6ta edición, tomo IV, 1992, pág. 27-1.
25. BENZ, GREGORY T, AMERICAN INSTITUTE OF CHEMICAL ENGINEERS (AIChE), BIORREACTOR DESIGN FOR CHEMICAL ENGINEERS. Agosto 2011. [www.aiche.org/cep](http://www.aiche.org/cep).
26. BLANCH, BIOCHEMICAL ENGINEERING, 2<sup>nd</sup> Edition, CHEMICAL INDUSTRIES MARCEL DEKKER, 1997, Páginas 162-343.
27. Juan Carlos García Quesada, *La Ingeniería Química y La Industria Farmacéutica: El Caso De La Penicilina* Revista Digital Politécnica, 2010, <http://rua.ua.es/dspace/bitstream/10045/16074/1/penicilina.pdf>.
28. The Royal Academy of Engineering, Synthetic Biology: Public Dialogue on Synthetic Biology, 11 junio 2013 [http://www.raeng.org.uk/news/publications/list/reports/syn\\_bio\\_dialogue\\_report.pdf](http://www.raeng.org.uk/news/publications/list/reports/syn_bio_dialogue_report.pdf)
29. Andrianantoandro, E., Basu, S., Karig, D. K. and Weiss, R. (2006), Synthetic biology: new engineering rules for an emerging discipline. *Molecular Systems Biology*, 2: n/a. doi: 10.1038/msb4100073
30. Brent Erickson, Rina Singh, Paul Winters, Synthetic Biology: Regulation Industry Uses of New Biotechnologies. *Science*, Vol. 333, 2/9/2011.

31. D.L. Nelson y M.M. Cox , Lehninger PRINCIPIOS DE BIOQUÍMICA. 5ª Ed. 2009. Editorial Omega. Partes 1, 2.
31. Alton. Biggs, Chris. Kapicka, Linda. Lundgren, Biología, La dinámica de la vida, ed. McGraw-Hill, 1ª edición en español traducido de la 1ª edición de Biology: The dynamics of life, marzo 2001, pág 189.
32. Pier Luigi Luisi, La vida emergente, de los orígenes químicos a la Biología Sintética, Tusquets Editores España, 1ª edición, marzo de 2010.
33. D. Ewen Cameron, Caleb J. Bastor, James J. Collins., A brief History of Synthetic Biology, Nature, Vol. 12, Mayo 2014, Páginas 381-390.  
<http://www.nature.com/nrmicro/journal/v12/n5/pdf/nrmicro3239.pdf>
34. Meeting of the states parties to the convention on the prohibition of the development, production and stockpiling of bacteriological (biological) and toxin weapons and on their destruction, 2008 Meeting Geneva, 1-5 December 2008. <http://daccess-dds-ny.un.org/doc/UNDOC/GEN/G08/644/46/PDF/G0864446.pdf?OpenElement>.
35. Michael B. Elowitz & Stanislas Leibler, A synthetic oscillatory network of transcriptional regulators, Nature, Vol. 403, enero 2000.  
<http://www.elowitz.caltech.edu/publications/Repressilator.pdf>
36. Ribarits A., Stepanek W., Wögerbauer M., Peterseil V., Kuffner M., Topitschni C., Brüller W., Hochegger R., Gansberger M., Widhalm I. Und Leonhardt C. (2014) Synthetic Biology. Federal Ministry of Health, Viena.
37. James D. Watson, Alexander Gann, Tania A. Baker, Molecular Biology of the Gene, 7<sup>th</sup> ed. 2014 Pearson Education Inc. Pág. 58, 59.
38. Wimmer, Eckard. "The Test-Tube Synthesis of a Chemical Called Poliovirus: The Simple Synthesis of a Virus Has Far-Reaching Societal Implications." *EMBO Reports* 7.Spec No (2006): S3–S9. *PMC*. Web. 29 June 2015. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1490301/>
39. Ondanza. Raúl. N, BIOTECNOLOGÍA BÁSICA: LA ERA DE LA CLONACIÓN, Editorial Trillas, 1ra edición. 2011, págs. 13- 21.
40. López-Munguía. C. Agustín, La Biotecnología, Consejo Nacional Para la Cultura y las Artes, 1ra edición, 2000, páginas 4+5 – 6+7.
41. Woodrow Wilson International Center for Scholars, Ethical Issues in Synthetic Biology: an overview of the debates, Synthetic Biology Project, SYN BIO 3, junio 2009. [www.synbioproject.org](http://www.synbioproject.org)
42. Felder. Richard. M, Rousseau. Ronald. W, Principios Elementales de los Procesos Químicos, editorial Limusa Wiley, 3ra edición, 2006, páginas 43, 64, 313.

43. McCabe. Warren L, Smith. Julian. C, Harriot Peter, Unit Operations of Chemical Engineering, editorial McGrawHill, 6ª edición, 2001, págs 3,4.
44. Cárdenas. Guzman. Guillermo, Modificar la Vida: Avances de la Biología Sintética, ¿Cómo Ves?, No. 195. Febrero 2015, <http://www.comoves.unam.mx/numeros/articulo/195/modificar-la-vida-avances-de-la-biologia-sintetica>
45. Thomas F. Lee, El Proyecto del Genoma Humano: Rompiendo el Código Genético, editorial Gedisa, 1ª edición, España, 1991, págs. 11 – 17, 303 – 307.
46. Prescott. Lansing. M, Microbiology, 5th Edition, McGraw Hill Companies, 2002, Págs 2-4.
47. Lodish. Harvey, Berk Arnold, Biología Celular y Molecular, 5ª edición, Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 2005, págs. G-15, G-17
48. Benítez. Gina, López. Areli, 2012 Global Synthetic Biology Technology Surveillance Report, Asociación Mexicana de Biología Sintética, 2012, <http://www.biosintetica.mx>
49. Asociación Mexicana de Biología Sintética, Strategic Guidelines for Synthetic Biology Industries in Developing Countries 2012, <http://www.biosintetica.mx>.