



Genoma España  
Tendencias

# Biología Sintética

## Informe de Vigilancia Tecnológica





# Biología Sintética

Informe de Vigilancia  
Tecnológica



Genoma España  
*Tendencias*

## BIOLOGÍA SINTÉTICA

El presente informe de Vigilancia Tecnológica ha sido realizado en el marco del convenio de colaboración conjunta entre Genoma España y la Fundación General de la Universidad Autónoma de Madrid (FGUAM), entidad que gestiona el Círculo de Innovación en Biotecnología (CIBT), perteneciente al Sistema de Promoción Regional de la Innovación MADRID+D.

Genoma España y la Fundación General de la Universidad Autónoma de Madrid (FGUAM) agradecen la colaboración ofrecida a:

- Dr. Luis Serrano  
(EMBL Heidelberg)
- Dr. Víctor de Lorenzo  
(Centro Nacional de Biotecnología, CNB-CSIC )
- Dr. Andrés Moya  
(Instituto Cavanilles de Biodiversidad y Biología Evolutiva)
- Dr. Pedro Fernández de Córdoba  
(Universidad Politécnica de Valencia)

La reproducción parcial de este informe está autorizada bajo la premisa de incluir referencia al mismo, indicando: Biología Sintética. GENOMA ESPAÑA/CIBT-FGUAM.

Genoma España no se hace responsable del uso que se realice de la información contenida en esta publicación. Las opiniones que aparecen en este informe corresponden a los expertos consultados y a los autores del mismo.

© Copyright: Fundación Española para el Desarrollo de la Investigación en Genómica y Proteómica/Fundación General de la Universidad Autónoma de Madrid.

Autores: Marta López (CIBT)  
Gema Ruiz Romero (CIBT)  
Paloma Mallorquín (CIBT)  
Miguel Vega (Genoma España)

Edición: Cintia Refojo (Genoma España)  
Referencia: GEN-ES06002  
Fecha: Noviembre 2006  
Depósito Legal:  
ISBN: 84-609-9761-8  
Diseño y realización: Spainfo, S.A.

# Índice de contenido

<b>• RESUMEN EJECUTIVO</b>	<b>7</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN A LA BIOLOGÍA SINTÉTICA</b>	<b>8</b>
<b>2. TECNOLOGÍAS DE BIOLOGÍA SINTÉTICA</b>	<b>11</b>
2.1. Expansión del código genético	12
2.2. Circuitos genéticos	15
2.3. Genomas mínimos	19
2.4. Evolución dirigida	20
2.5. Ingeniería genética <i>in silico</i>	22
<b>3. APLICACIONES DE LA BIOLOGÍA SINTÉTICA</b>	<b>24</b>
3.1. Biomedicina	24
3.2. Medio ambiente	27
3.3. Energía	29
3.4. Nuevos biomateriales	31
3.5. Procesos industriales	31
<b>4. SITUACIÓN ACTUAL DE LA INVESTIGACIÓN EN BIOLOGÍA SINTÉTICA</b>	<b>34</b>
4.1. Estados Unidos	35
4.2. Europa y España	36
<b>5. MODELO DE NEGOCIO DE EMPRESAS RELACIONADAS CON LA BIOLOGÍA SINTÉTICA</b>	<b>39</b>
<b>6. PERSPECTIVAS FUTURAS DE LA BIOLOGÍA SINTÉTICA</b>	<b>40</b>
6.1. Perspectivas de la Biología Sintética a corto plazo	40
6.2. Perspectivas de la Biología Sintética a medio plazo	41
6.3. Perspectivas de la Biología Sintética a largo plazo	41

---

**7. BARRERAS DE LA BIOLOGÍA SINTÉTICA** **43**

---

**8. CONCLUSIONES** **46**

---

**ANEXOS** **48**

ANEXO I	Proyectos de investigación españoles relacionados con Biología Sintética	48
ANEXO II	Principales empresas de Biología Sintética	60
ANEXO III	Resumen las diferentes técnicas y aplicaciones de la Biología Sintética	66
ANEXO IV	Microorganismos cuyo genoma ha sido secuenciado con aplicaciones en Biología Sintética.	67
ANEXO V	Ejemplos de grupos de investigación en Biología Sintética	70

---

**GLOSARIO** **80**

---

**REFERENCIAS** **81**

## Resumen ejecutivo

En los años 60 los científicos Jacob y Monod descubrieron las bases de la regulación genética. La cantidad de información procedente del genoma y la posterior decodificación de parte de esta información ha permitido diseñar modelos de redes celulares cada vez más sofisticadas. Estos avances han sido los impulsores de la Biología Sintética, en un intento por obtener células programables. Este objetivo requiere no sólo de la descripción de cómo los componentes más simples de una red interactúan entre sí, sino también una comprensión de cómo estas redes interaccionan con el complejo medio ambiente celular.

Cuando un grupo de estudiantes consiguió que la bacteria *E. coli* destellase, nadie imaginaba que este logro pudiera ser tan importante. Este experimento fue diseñado originariamente para que los estudiantes tuvieran los conocimientos básicos de cómo reprogramar una bacteria, y dio lugar al nacimiento de un nuevo campo denominado **Biología Sintética**.

Este nuevo campo atrae tanto a biólogos como a ingenieros, ya que para estos últimos la Biología Sintética posibilitaría la fabricación de microorganismos útiles para realizar tareas que la tecnología actual no permite, mientras que para los primeros se trata de una herramienta esencial para comprender el funcionamiento de la maquinaria celular. Al contrario que los biólogos de sistemas, quienes analizan la actividad de miles de genes y proteínas, los biólogos sintéticos se centran en una estrategia más reduccionista que tiene como fin la construcción de circuitos genéticos.

El gran reto de la Biología Sintética consiste en la **integración de cada uno de los componentes de un sistema biológico** diseñado para realizar una serie de operaciones, de forma que éste se comporte de una forma análoga a la maquinaria celular presente en la naturaleza. La Biología Sintética permitirá el diseño de organismos sintéticos que posean rutas metabólicas análogas a las existentes en la naturaleza, con funciones nuevas que no se encuentran en la naturaleza.

# 1. Introducción a la Biología Sintética

La biotecnología tradicional se define como toda aplicación tecnológica que utilice sistemas biológicos y organismos vivos o sus derivados para la creación o modificación de productos o procesos en usos específicos<sup>1</sup>. Por otra parte, la **Ingeniería Genética** consiste en la manipulación de la composición genética mediante la introducción o eliminación de genes específicos a través de técnicas de biología molecular y ADN recombinante. En otros términos, la Ingeniería Genética permite la edición del mensaje genético, es decir, la introducción de nuevas palabras que pueden cambiar el sentido de la frase. Cabe destacar entre sus primeros logros la producción de la insulina o la hormona de crecimiento humanas a partir de cepas de la bacteria *E.coli* recombinante, sistemas que sustituirían a las fuentes alternativas que suponían su extracción a partir de cadáveres o la utilización de proteínas homólogas de otras especies animales.

El continuo avance de la Ingeniería Genética ha supuesto el nacimiento de un nuevo campo denominado Biología Sintética. La **Biología Sintética** se define como la **síntesis de biomoléculas o ingeniería de sistemas biológicos con funciones nuevas que no se encuentran en la naturaleza**. Se trata de una nueva disciplina que, a diferencia de otras, no se basa en el estudio de la biología de los seres

vivos, sino que posee un objetivo claro, el diseño de sistemas biológicos que no existen en la naturaleza, lo que hace que sea una disciplina que se sitúe más cerca de otras relacionadas con la ingeniería. Sin embargo, a pesar de ser una disciplina emergente, la expresión Biología Sintética no es un término nuevo, ya que se utilizó por primera vez en 1912 por Leduc<sup>2</sup>.

La Biología Sintética plantea cara a los retos tecnológicos desde una perspectiva distinta a la biotecnología tradicional, ya que esta última los afronta desde una aproximación empírica mientras que la Biología Sintética se enfrenta al problema de una forma sistemática y racional. Según el documento de referencia sobre Biología Sintética del VI Programa Marco de la Comisión Europea dentro de su iniciativa NEST-PATHFINDER 2005/2006<sup>3</sup>, la Biología Sintética se define como **“una aproximación rigurosa a la Biología desde la Ingeniería basada en la aplicación del diseño de sistemas a procesos biológicos complejos”**. Según este mismo documento “ello implica la adaptación a sistemas biológicos de principios de Ingeniería basados en el diseño: el desarrollo y aplicación de módulos robustos, en última instancia estandarizados, con el fin de diseñar sistemas mayores cuyas funcionalidades globales sean el resultado de una combinación racional de dichos módulos”.

## Otras definiciones de Biología Sintética:

- Creación de circuitos biológicos a base de genes que permitan programar células o microorganismos.
- Síntesis de sistemas complejos basados en la biología, que manifiestan funciones que no existen en la naturaleza<sup>4</sup>.
- Diseño y fabricación de componentes biológicos que no existen en la naturaleza<sup>5</sup>.
- Rediseño y fabricación de sistemas biológicos existentes en la naturaleza, a los que se les dota de nuevas capacidades<sup>6</sup>.

<sup>1</sup> Definición de Biotecnología procedente del Convenio de Diversidad Biológica (website: <http://www.biodiv.org/convention/articles.asp>).

<sup>2</sup> Leduc, S. La biologie synthétique. A. Poinat. Paris. 1912.

<sup>3</sup> Reference Document on Synthetic Biology, 2005/2006 NEST-PATHFINDER Initiatives. 6th Framework Programme, Anticipating scientific and technological needs. October, 2005. ([ftp://ftp.cordis.europa.eu/pub/nect/docs/refdoc\\_synbio\\_oct2005.pdf](ftp://ftp.cordis.europa.eu/pub/nect/docs/refdoc_synbio_oct2005.pdf)).

<sup>4</sup> Synthetic biology. Applying engineering to Biology. Report of a NEST High-Level Expert Group. European Commission, 2005 ([ftp://ftp.cordis.lu/pub/nect/docs/syntheticbiology\\_b5\\_eur21796\\_en.pdf](ftp://ftp.cordis.lu/pub/nect/docs/syntheticbiology_b5_eur21796_en.pdf)).

<sup>5,6</sup> Synthetic Biology Web (<http://syntheticbiology.org>).



La Biología Sintética busca la creación de nuevos organismos programables, es decir, la creación de microorganismos a la carta que se comporten como pequeños ordenadores. Esta característica supone una separación de la Biología Sintética de otras disciplinas como la Ingeniería Genética, ya que ésta busca el diseño de organismos en base a modificaciones genéticas que actúen sobre una o varias funciones biológicas o rutas metabólicas de organismos ya existentes. Tal y como se expuso en la 1ª Conferencia Internacional sobre Biología Sintética<sup>7</sup>, el término Biología Sintética alude tanto al diseño y fabricación de componentes y sistemas biológicos que no existen en la naturaleza, como al diseño y fabricación de sistemas biológicos existentes.

#### Principales características de la Biología Sintética<sup>8</sup>:

- Diseño racional y sistemático.
- Persigue un objetivo claro.
- Desarrollo *in vivo*.
- Comportamiento predecible y programable.
- Sinergismo.

La estrategia de la Biología Sintética consiste en emplear el conocimiento de los sistemas biológicos para diseñar nuevos sistemas biológicos con propiedades mejoradas o no existentes en la naturaleza. Esta estrategia es similar a la que permitió en su momento la expansión de la química orgánica, como nueva herramienta para la síntesis de nuevos compuestos no presentes en la naturaleza con propiedades de interés.

La Biología Sintética necesita un marco teórico que sea capaz de interpretar y predecir el comportamiento de los sistemas biológicos, lo que se consigue a través de **Biología de Sistemas**. Esta disciplina emplea una estrategia diferente a las aproximaciones empíricas tradicionales, por medio del estudio de sistemas biológicos en sus diferentes niveles, desde células y redes celulares a organismos completos. La Biología de Sistemas implica el mapeo de rutas, interacción de proteínas y genes, así como el de los circuitos de organismos a nivel celular, tisular y de organismo

completo, todo ello integrado en un modelo informático. La Biología de Sistemas proporciona la herramienta esencial para el desarrollo de modelos empleados en Biología Sintética para el diseño e ingeniería de sistemas biológicos complejos y sus componentes. En este sentido, se puede argumentar que la Biología Sintética, como aproximación desde la Ingeniería, representa la contrapartida de diseño de la Biología de Sistemas.

Por otra parte, una de las características principales de la Biología Sintética es su carácter interdisciplinar. Dentro de este campo emergente tienen cabida áreas de investigación y tecnologías asentadas como la síntesis y secuenciación de ADN o la bioinformática, siempre y cuando sean aplicadas desde el enfoque sistemático y racional propio de la Biología Sintética. Las áreas de investigación que solapan con la Biología Sintética son resumidas en la siguiente tabla.

<sup>7</sup> Synthetic Biology 1.0, First International Meeting on Synthetic Biology, MIT, June 2004 (<http://web.mit.edu/synbio/release/conference>).

<sup>8</sup> Synthetic biology. Applying engineering to Biology. Report of a NEST High-Level Expert Group. European Commission, 2005 ([ftp://ftp.cordis.lu/pub/nect/docs/syntheticbiology\\_b5\\_eur21796\\_en.pdf](ftp://ftp.cordis.lu/pub/nect/docs/syntheticbiology_b5_eur21796_en.pdf)).

## ÁREAS DE INVESTIGACIÓN QUE SE SOLAPAN CON LA BIOLOGÍA SINTÉTICA

Áreas de investigación	Descripción
Síntesis y secuenciación de ADN	Producción (síntesis) o caracterización (secuenciación) de la secuencia de bases que componen un fragmento de ADN. Un ejemplo es la tecnología de microarrays que permite la secuenciación de ADN y la síntesis <i>in situ</i> de oligonucleótidos a altas densidades sobre soporte sólido.
Ingeniería de proteínas	Diseño y obtención de nuevas proteínas que formen parte de sistemas sintéticos complejos.
Biomateriales	Desarrollo de materiales sintéticos para uso médico o industrial, dentro de los biomateriales podemos encontrar bioplásticos, prótesis, implantes, etc.
Biomimética	Disciplina que busca imitar la biología para producir un comportamiento o proceso concreto. Ejemplos son las redes neuronales o los algoritmos genéticos.
Microfluídica	Miniaturización de procesos bioquímicos de forma que se empleen pequeñas cantidades de reactivos que a su vez pueden ser realizados en paralelo sobre soportes de tipo microarray.
Bioingeniería	Aplicación de principios de ingeniería y de procedimientos de diseño para resolver problemas médicos.
Bioinformática	Aplicación de las tecnologías de Computación para la gestión y el análisis de datos biológicos.

Tabla 1. Áreas de investigación que se solapan con la Biología Sintética.  
Fuente: Elaboración propia.

En junio de 2004, tuvo lugar el Primer Congreso sobre Biología Sintética en el Instituto Tecnológico de Massachussets (MIT)<sup>9</sup>, donde algunas de las predicciones apuntaron a que la obtención de células y organismos creados mediante ingeniería sería una práctica relativamente común de aquí a diez años<sup>10</sup>.

Así mismo, la Comisión Europea ha lanzado una iniciativa denominada NEST PATHFINDER diseñada para dar impulso a la Biología Sintética en el ámbito europeo, fomentando la interacción entre investigadores de distintas disciplinas y el establecimiento de plataformas con el fin de materializar los resultados de las investigaciones en aplicaciones concretas.

En el anteriormente mencionado documento de referencia sobre Biología Sintética del VI Programa Marco de la Comisión Europea se insiste en que “este nuevo paradigma de la Ingeniería

aplicado a la Biología permitirá implementar el conocimiento biológico existente en problemas biotecnológicos de una manera mucho más racional y sistemática de lo que se ha llevado a cabo hasta la fecha y hará posible llegar más allá en los objetivos planteados. La introducción de principios de diseño tales como la modularidad y la estandarización de partes y dispositivos, de acuerdo con criterios reconocidos internacionalmente, y la adaptación de procedimientos de diseño abstracto ya existentes a sistemas biológicos, junto con la aparición de nuevas tecnologías punteras que permitan el desacople del diseño y la fabricación, cambiarán de manera fundamental nuestros conceptos actuales de cómo manipular sistemas biológicos. En este sentido, la Biología Sintética no es, en primera instancia, una ciencia para el descubrimiento que se interese en investigar cómo funciona la naturaleza sino, en última instancia, una nueva manera de hacer cosas”.

<sup>9</sup> Biological Engineering Division, MIT (<http://web.mit.edu/be/index.htm>).

<sup>10</sup> Synthetic Biology 1.0, First International Meeting on Synthetic Biology, MIT, June 2004 (<http://web.mit.edu/synbio/release/conference/>).

## 2. Tecnologías de Biología Sintética

En el presente apartado se pretende realizar una breve descripción de las estrategias desarrolladas por distintos grupos de investigación y empresas a nivel mundial, poniendo de manifiesto la creciente relevancia de las tecnologías genómicas y proteómicas relacionadas con la Biología Sintética. El objetivo que se busca es el diseño de sistemas biológicos con características perfeccionadas o que no existen en la naturaleza. Esto se puede conseguir mediante diferentes tecnologías que incluyen:

- a) la Expansión del código genético,
- b) el diseño de Circuitos genéticos,
- c) el diseño de microorganismos con Genoma Mínimo,
- d) la Evolución dirigida,
- e) la Ingeniería Genética *in silico*.

### CARACTERÍSTICAS DE LAS TECNOLOGÍAS PROPIAS DE BIOLOGÍA SINTÉTICA

Tecnología	Ventajas	Limitaciones
<b>Expansión del código genético</b>	Fabricación de proteínas sintéticas con nuevos aminoácidos en su secuencia con características novedosas y gran versatilidad.	No existen secuencias de bases que codifiquen para un aminoácido que no exista en la naturaleza.
<b>Circuitos genéticos</b>	Diseño de microorganismos que porten un conjunto de genes cuya función se encuentra totalmente controlada, lo que les convertirá en microorganismos programables capaces de realizar operaciones lógicas a la carta.	Identificación previa de las unidades básicas que componen los circuitos genéticos.
<b>Genoma Mínimo</b>	Creación de microorganismos artificiales como sistemas de producción simples, eficientes, programables y modificables.	Identificación del número de genes mínimos y suficiente para crear organismos autónomos.
<b>Evolución Dirigida</b>	Diseño de circuitos complejos que posean múltiples interacciones entre sí.	Creación de librerías de genes en microorganismos.
<b>Ingeniería genética <i>in silico</i></b>	Desarrollo de modelos teóricos que permiten predecir el comportamiento de un sistema complejo.	Requerimiento de software muy potente. Formulación de modelos robustos.

Tabla 2. Características de las tecnologías propias de Biología Sintética.  
Fuente: elaboración propia.

## 2.1. Expansión del código genético

El ADN está compuesto por 4 pares de bases nucleotídicas: A (adenina), T (timina), C (citosina) y G (guanina). Mediante un proceso denominado Transcripción las bases nucleotídicas del ADN se transforman en ARN, que a su vez está compuesto por A (adenina), C (citosina), G (guanina) y U (uracilo) en lugar de timina. A continuación tiene lugar la Traducción de ARN a proteínas. En este proceso, mediante combinaciones de 4 bases nucleotídicas del ARN se obtienen 64 posibles combinaciones de tres bases llamadas codones, que son específicos de un aminoácido. 61 de estos codones se corresponden con los 20 aminoácidos naturales, debido a que existen duplicaciones que provocan que más de un codón codifique para un mismo aminoácido. Los otros tres codones restantes se denominan codones de terminación y constituyen señales de terminación que interrumpen la síntesis de proteínas<sup>11</sup>. Los primeros pasos en el

diseño de nuevas formas de vida consisten en el diseño de microorganismos que utilizan un código genético diferente al que actualmente emplean todas las formas de vida existentes en la tierra. Mediante la introducción de nuevas unidades sintéticas<sup>12</sup> en su ADN, estos organismos poseerían proteínas sintéticas.

El código genético es, por tanto, un lenguaje que emplea cuatro letras o bases que se traducen en 20 palabras o aminoácidos. A pesar de este vocabulario tan limitado, estas palabras pueden emplearse en una gran variedad de frases y párrafos. La Biología Sintética no pretende imitar la naturaleza, sino complementarla mediante bases nucleotídicas adicionales en lo que se denomina **"expansión del código genético"**. Esta adición de nuevas bases al ADN permitiría aumentar su versatilidad y expresar proteínas con propiedades novedosas<sup>13</sup>. De esta forma, si se pudieran conseguir dos bases nucleotídicas sintéticas extra además de las cuatro presentes en la naturaleza, las combinaciones de posibles codones se elevarían a 216.

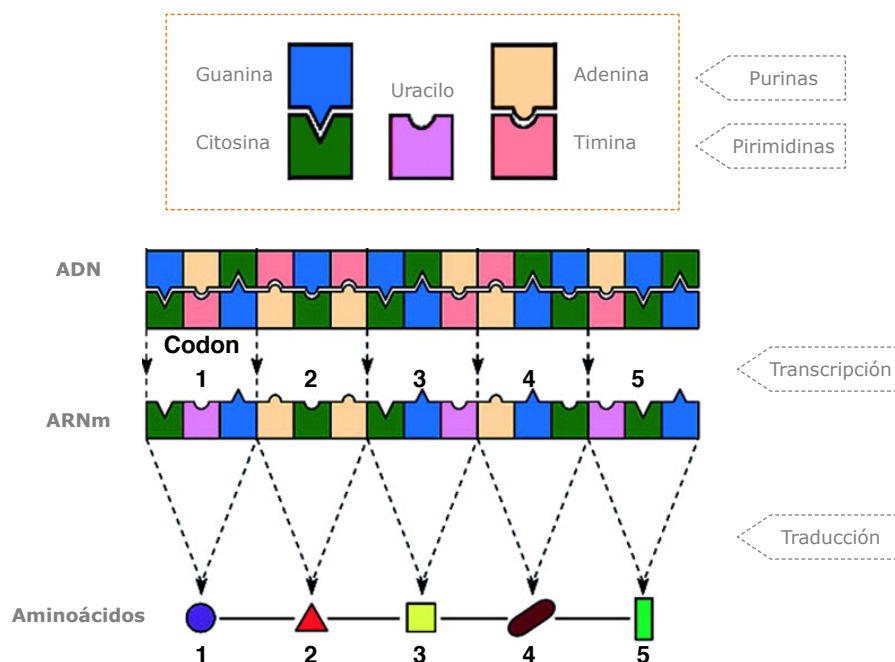


Fig. 1. Complementariedad de las bases nucleotídicas y código genético.  
Fuente: elaboración propia.

<sup>11</sup> Pollack, A. (2001). Scientists Are Starting to Add Letters to Life's Alphabet, *NY Times*. July 24 (<http://online.sfsu.edu/~rone/GEessays/DNAaltlife.html>).

<sup>12</sup> Introducción en el ADN de bases nucleotídicas diferentes a las cuatro bases (adenina, timina, guanina y citosina) que lo componen de forma natural.

<sup>13</sup> Pollack, A. (2001). Scientists Are Starting to Add Letters to Life's Alphabet, *NY Times*. July 24 (<http://online.sfsu.edu/~rone/GEessays/DNAaltlife.html>).

En 1989 un grupo de investigación suizo creó un ADN que contenía dos letras artificiales adicionales a las 4 que existen en la naturaleza. Desde entonces se han desarrollado distintas variedades de ADN artificial<sup>14</sup>. Hasta ahora, no se ha conseguido obtener genes completamente funcionales a partir de ADN artificial o alterado dentro de células vivas. Sin embargo, en el año 2003, el grupo de Schultz<sup>15</sup>

del Scripps Research Institute desarrolló células que generaban aminoácidos artificiales que dieron lugar a nuevas proteínas. Para ello desarrollaron un ARNt que era capaz de unirse al codón de terminación TAG y en lugar de finalizar la traducción del ARN a proteína, incorporaba un nuevo aminoácido diferente de los 20 aminoácidos naturales.

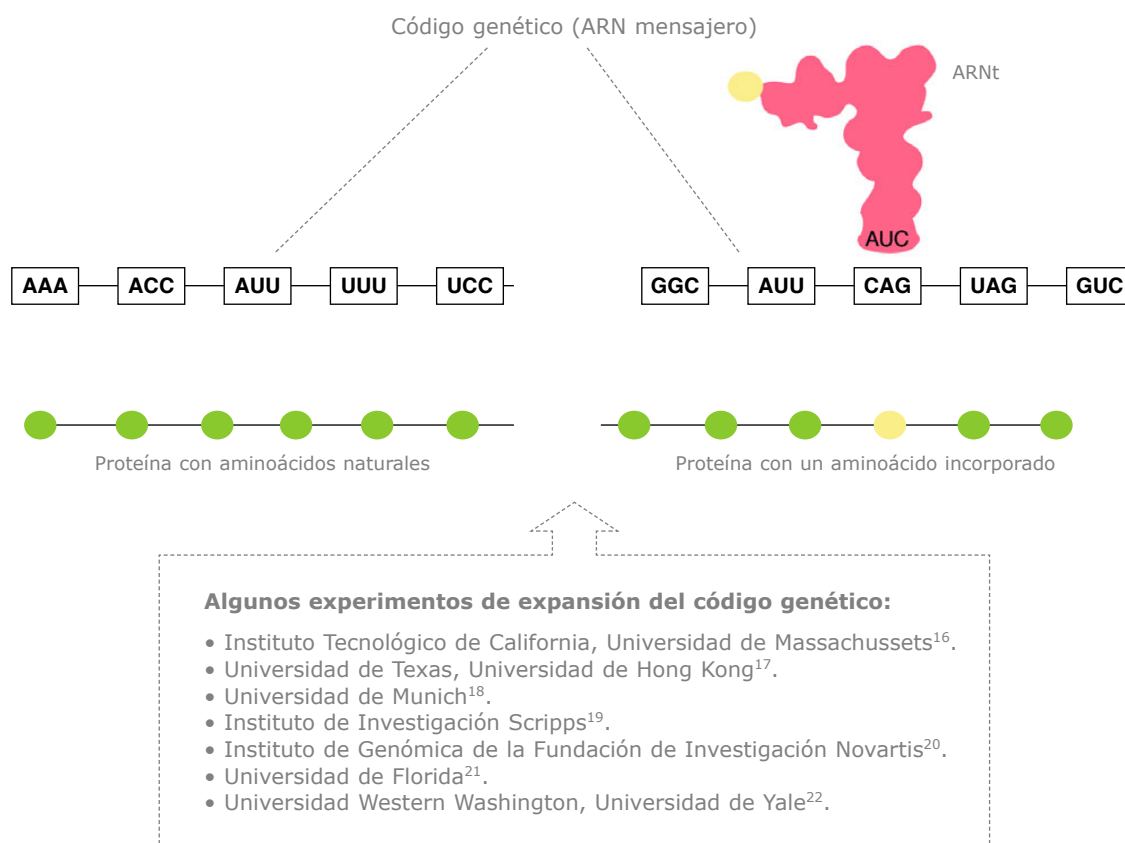


Fig. 2. Expansión del código genético.

Fuente: Bacher, J. M., et al. (2004). Evolving new genetic codes. Trends in Ecology & Evolution, 19: 69-75.

<sup>14</sup> Switzer, C. Y., et al. (1989). Enzymatic incorporation of a new base pair into DNA and RNA. *J. Am. Chem. Soc.* 111, 8322-8323.

<sup>15</sup> Laboratorio de Schultz del Scripps Research Institute (<http://schultz.scripps.edu/>).

<sup>16</sup> Kiick, K. L. (2000). Expanding the Scope of Protein Biosynthesis by Altering the Methionyl-tRNA Synthetase Activity of a Bacterial Expression Host. *Angew. Chem. Int.* 39, 12:2148-2152.

<sup>17</sup> Bacher, J. M., et al. (2004). Evolving new genetic codes. *Trends in Ecology & Evolution*, 19: 69-75.

<sup>18</sup> Böck, A. (2001). Invading the Genetic Code. *Science* 20 April: 453-454.

<sup>19</sup> Xie, J., & Schultz, P. G. (2005). Adding amino acids to the genetic repertoire. *Curr Opin Chem Biol.* Dec;9(6):548-54.

<sup>20</sup> Döring, V., et al. (2001). Enlarging the amino acid set of *E. coli* by infiltration of the valine condensing pathway. *Science*, vol. 292, 5516:501-504).

Wang, L. (2001). Expanding the genetic code of *E. coli*, *Science*, vol. 292, 5516:498-500.

<sup>21</sup> Sismour, A. M. & Benner, S. A. (2005). The use of thymidine analogs to improve the replication of an extra DNA base pair: a synthetic biological system. *Nucleic Acids Res.* Sep 28;33(17):5640-6.

<sup>22</sup> Anthony-Cahill, S. J. & Magliery, T. J. (2002) Expanding the Natural Repertoire of Protein Structure and Function. *Current Pharmaceutical Biotechnology* 3, 299-315 299.

Para conseguir la adición de nuevos aminoácidos es necesario especificar el lugar que ocupan en la estructura de la proteína. Para ello, se ha de diseñar un código genético que incorpore las bases nucleotídicas sintéticas en el lugar apropiado del ADN bacteriano. El principal obstáculo radica en que no existe una secuencia de bases que codifique para un aminoácido que no esté presente en la naturaleza.

Uno de los métodos empleados para expandir el código genético consiste en la utilización de un codón de terminación como código genético para la síntesis de un nuevo aminoácido.

En la naturaleza existen algunos ejemplos de organismos que no utilizan alguno de los codones de terminación para finalizar la traducción sino que en lugar de ello incorporan un aminoácido. Por ejemplo, el procarionta *Mycoplasma capricolum* lee el codón de terminación UGG como triptófano en vez de como una señal de terminación. La estrategia de la Biología Sintética consiste en modificar unas enzimas clave en el proceso de traducción, las ARN sintetasas, de tal forma que permitan la unión de aminoácidos con modificaciones estructurales a otras moléculas intermediarias de la transcripción, los ARN de transferencia o ARNt. Estos ARNt portadores de aminoácidos modificados no reconocerán un codón de terminación como una señal que implica el fin de la traducción sino que por el contrario añadirán a la cadena de aminoácidos el nuevo aminoácido modificado, consiguiendo, de esta forma, sintetizar proteínas novedosas. Esta estrategia puede fracasar si el aminoácido se incorpora en un lugar destinado a detener la transcripción. Sin embargo, algunos autores señalan que la bacteria *E. coli* raramente emplea el codón elegido como señal de terminación<sup>23</sup>.

Otra estrategia encaminada a la Expansión del Código Genético se sitúa al nivel del ADN y consiste en la modificación de las bases nucleotídicas existentes, como por ejemplo la adición de anillos de benceno o el agrandamiento de la doble hélice. Las nuevas bases sintetizadas no solo han de acoplarse perfectamente a la doble hélice de ADN, sino que deben emparejarse únicamente con su base complementaria, para asegurar que la replicación del ADN sea correcta. Varios grupos de investigación han conseguido producir proteínas con un aminoácido no natural a partir de un ADN artificial (*ADNx*). Por el momento, estos experimentos tan sólo han sido posibles *in vitro* debido a la dificultad que supone emplear enzimas<sup>24</sup> naturales para la replicación de ADN artificial, siendo ésta la causa principal de la mortalidad de los microorganismos que contienen este tipo de ADN. Sin embargo, algunos grupos de investigación aseguran haber conseguido la replicación *in vitro* de ADN artificial<sup>25</sup>.

Uno de los ejemplos más característicos de esta tecnología son las bases nucleotídicas artificiales desarrolladas en el laboratorio de Benner, que poseen una aplicación clínica en tests de análisis de secuencias de ADN, comercializados por la empresa EraGen Biosciences con una tecnología bajo el nombre de Aegis<sup>26</sup>. Una estrategia complementaria consistiría en la modificación de la estructura de las enzimas polimerasas para conseguir que se produzca la replicación del ADN artificial.

La ingeniería de estas enzimas todavía se encuentra en desarrollo, y se centran principalmente en técnicas de mutagénesis dirigida<sup>27</sup>.

---

<sup>23</sup> Xie, J., & Schultz, P. G. (2005). Adding amino acids to the genetic repertoire. *Curr Opin Chem Biol.* Dec;9(6):548-54.

Xie, J., Schultz, P. G. (2005). An expanding genetic code. 2005 Jul;36(3):227-38.

<sup>24</sup> Las enzimas naturales encargadas de llevar a cabo el proceso de síntesis del ADN son las ADN polimerasas. Estas enzimas reconocen una cadena de ADN ya partir de ella son capaces de sintetizar una nueva hebra de ADN.

<sup>25</sup> Pollack, A. (2001). Scientists Are Starting to Add Letters to Life's Alphabet, *NY Times*. July 24 (<http://online.sfsu.edu/~rone/GEessays/DNAaltlife.html>).

<sup>26</sup> Tecnología Aegis: An Expanded Genetic Information System. EraGen Biosciences, (<http://www.eragen.com/diagnostics/technology.html>).

<sup>27</sup> Benner, S. A. (2004). Redesigning genetics. *Science*, vol. 306, 22:625-626.

La empresa EraGen ha desarrollado una serie de test de cuantificación de VIH y hepatitis B y C basados en ADN artificial y comercializados por Bayer<sup>28</sup>, cuya aplicación principal radica en la monitorización de la enfermedad mediante la cuantificación de la presencia del ARN viral en el plasma de los pacientes. La plataforma MultiCode-PLx<sup>29</sup> de EraGen es un sistema de determinación genotípica con alta capacidad de procesamiento de muestras que busca simultáneamente mutaciones predeterminadas. Se trata de un test genético que permite analizar anomalías en el genoma del paciente, utilizando una base nucleotídica no presente en la naturaleza, la 2'-deoxi-isoguanosina. Otro tipo de patologías como la Fibrosis Quística, o el Síndrome Agudo Respiratorio Severo (SARS) podrían beneficiarse de esta tecnología en forma de tests que ya se encuentran en fase preclínica<sup>30</sup>.

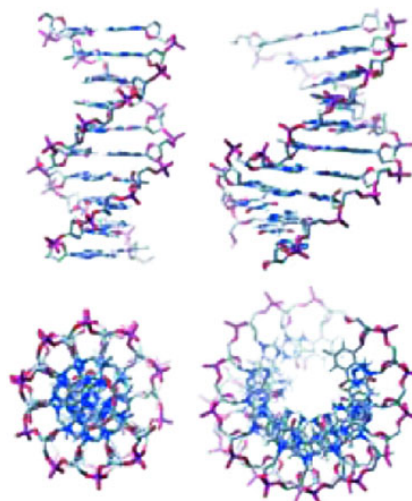


Fig. 3. Molécula de ADN normal (izq.) y ADNx (dcha.). Fuente: Gibbs, W. W. (2004). Synthetic life. Scientific American, April, 74-81.

## 2.2. Circuitos genéticos

Los investigadores F. Jacob y J. Monod del Instituto Pasteur describieron el primer circuito genético hace más de 40 años<sup>31</sup>, consistente en un conjunto de genes que participan en la digestión de la lactosa en la bacteria *E. coli*. Un gen regulador denominado represor se encuentra normalmente encendido, manteniendo el metabolismo de la digestión de la lactosa inactivo. Cuando la lactosa está presente en el medio, la bacteria apaga el represor.

La Biología Sintética tiene también como objetivo el diseño de bacterias que se comporten como ordenadores en miniatura, y que por tanto puedan ser programables. Los circuitos genéticos formados por genes y sus reguladores se comportan de forma equivalente a circuitos electrónicos realizando operaciones Booleanas o lógicas<sup>32</sup>.

### Tipos de operadores lógicos empleados en circuitos genéticos:

- Operador NOT: emisión de una señal de salida débil cuando se recibe una señal de entrada fuerte y viceversa.
- Operador AND: emisión de una señal de salida elevada cuando se recibe una señal elevada de entrada.
- Operador NAND (NOT+AND): este sistema puede recibir dos señales de entrada y emite una de salida, la señal de salida se emitirá siempre que no se produzcan a la vez las dos señales de entrada.

<sup>28</sup> VERSANT HIV-1/HCV/HBV RNA 3.0 Assay (bDNA) ([http://www.labnews.de/en/products/pr\\_assay.php](http://www.labnews.de/en/products/pr_assay.php)).

<sup>29</sup> Plataforma Multicode , Eragen Biosciences - Bayer ([http://www.diagnostics.bayerconosur.com/novedades/ver\\_novedad.asp?id=75](http://www.diagnostics.bayerconosur.com/novedades/ver_novedad.asp?id=75)).

<sup>30</sup> Benner, S. A. (2004). Redesigning genetics. Science, vol. 306, 22:625-626.

<sup>31</sup> Willson, C., et al. (1964). Non-inducible mutants of the regulator gene in the "lactose" system of Escherichia coli. J. Mol. Biol. 8: 582-592.

<sup>32</sup> Operadores lógicos o booleanos: operadores que relacionan datos binarios (cierto=1, falso =0) o de texto, con operaciones similares a las operaciones algebraicas. Un dato o una variable son booleanos si sólo tienen dos posibles valores lógicos, normalmente verdadero o falso. Los operadores booleanos (AND, OR, NOT, EQV, XOR, ...) son aquellos que permiten realizar operaciones entre valores de este tipo.

En concreto, los circuitos genéticos se describen mediante diagramas semejantes a los que se emplean en los circuitos eléctricos, con nodos que representan a determinados genes y flechas que indican otros genes a los que regulan los primeros<sup>33</sup>.

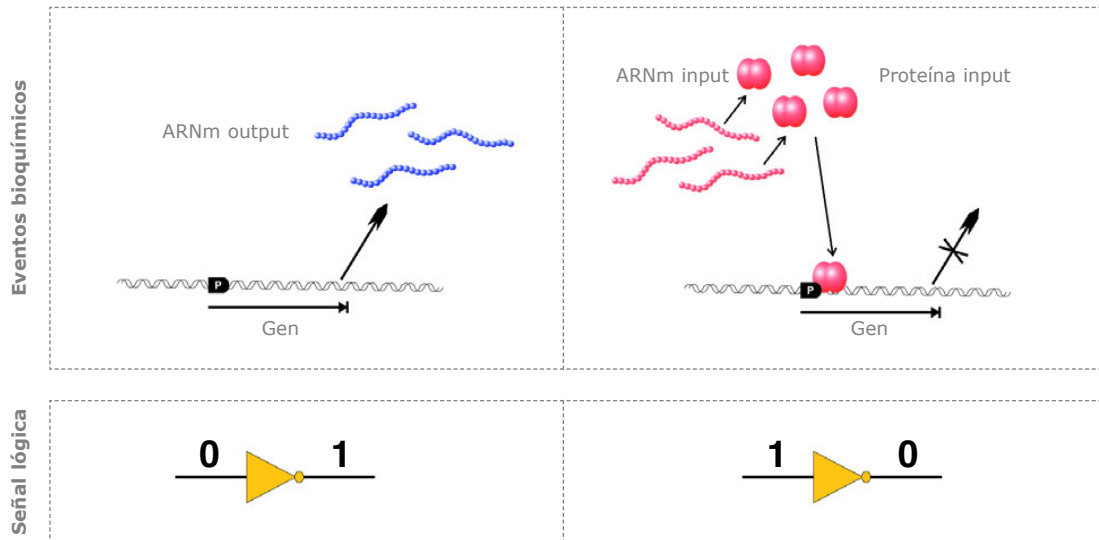


Fig. 4. Operadores genéticos básicos (unidades de un circuito genético). La concentración de un ARNm particular representa una señal lógica. En el primer caso, el ARNm que funciona como señal de entrada o input está ausente, por lo que la célula transcribe el gen a un ARNm de salida o output. En la segunda situación, el ARNm input está presente, por lo que éste es traducido a una proteína input, que se une específicamente al promotor del gen e impide la síntesis del ARN output. Fuente: Weiss, R., *et al.*, (2003). Genetic circuit building blocks for cellular computation, communications, and signal processing. *Natural computing*, Vol.2, 1: 47-84.

Un ejemplo de circuito genético sencillo, que ha conseguido introducirse en *E. coli*, estaría formado por tres operadores lógicos NOT o invertidores correspondientes con tres genes diferentes. Un cuarto gen indicador se activa en presencia de la proteína codificada por el gen 3, dando lugar a una señal fluorescente. Las células o microorganismos que posean este circuito genético tendrán la propiedad de emitir destellos consecutivos.

La activación de estos genes oscila entre los estados de encendido y apagado a medida que la señal se propaga por el circuito, produciendo a su vez oscilaciones periódicas en la concentración de las proteínas que codifican. La arquitectura de estos circuitos es cíclica y en ellos cada gen inhibe al siguiente y es inhibido por el anterior, razón por la cual a este tipo de circuitos se les denomina **osciladores**<sup>34</sup>.

<sup>33</sup> Feber, D. (2004). *Synthetic Biology: Microbes Made to Order*. Science, Vol. 303, Issue 5655, 158-161.

<sup>34</sup> Los sistemas oscilatorios se utilizan en ingeniería de control de sistemas como relojes para sincronizar comportamientos. Muchos organismos multicelulares utilizan "relojes celulares" para coordinar el comportamiento de sus células durante el ciclo día-noche (ritmo circadiano) o para coordinar la actividad de la célula en el ciclo celular.



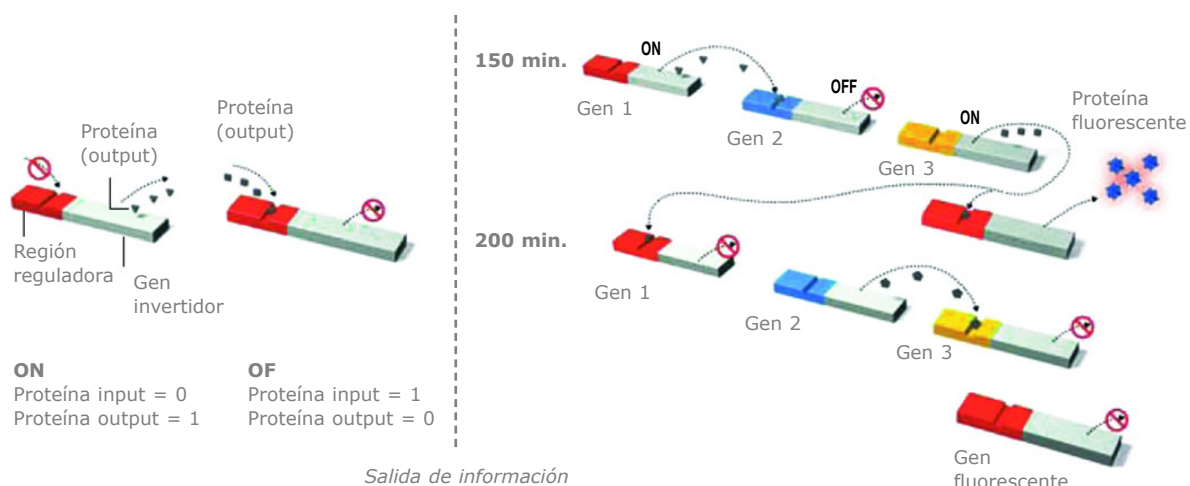


Fig. 5. Operador NOT (invertidor) y ejemplo de un circuito genético compuesto por tres invertidores.  
Fuente: Gibbs, W. W. (2004). Synthetic life. Scientific American, April, 74-81.

Este tipo de circuitos genéticos ha sido diseñado por investigadores del Instituto Tecnológico de California (Caltech) y la Universidad Rockefeller de Nueva York, quienes construyeron un reloj genético que han denominado "repressilator"<sup>35</sup>. Estudiantes de la división de ingeniería biológica del Instituto Tecnológico de Massachussets (MIT)<sup>36</sup> han diseñado otro tipo de sistemas semejantes a este oscilador capaces de emitir destellos con mayor frecuencia, o de conseguir que este comportamiento se realice de forma sincronizada, llamando a este sistema "synchronator"<sup>37</sup>.

Posteriormente, científicos de la Universidad de California Davis y la Universidad de Michigan, rediseñaron algunos circuitos genéticos ya conocidos para elaborar un oscilador con menos ruido de fondo, ya que en la práctica las bacterias

emiten sus destellos a diferentes intervalos de frecuencia y el destello no se produce de forma simultánea<sup>38</sup>. Estas modificaciones permitieron diseñar un oscilador que también funcionaba como un **interruptor genético**, posibilitando el apagado del circuito. Esta característica es de gran relevancia ya que pone de manifiesto la necesidad de controlar el comportamiento de los circuitos genéticos. Otros desarrollos similares realizados por investigadores del instituto de Ciencias Weizmann de Israel, permitieron diseñar un circuito que una vez introducido en la bacteria, permite activar genes de forma muy lenta e inactivarlos de forma muy rápida, recibiendo el nombre de bucle de retroalimentación negativa. Esta propiedad es esencial para filtrar el ruido molecular en las células y activar los genes tan sólo cuando sea necesario<sup>39</sup>.

<sup>35</sup> Elowitz, M. B. & Leibler, S. (2000). A synthetic oscillatory network of transcriptional regulators. Nature 403:335-8.

<sup>36</sup> Biological Engineering Division, MIT (<http://web.mit.edu/be/index.htm>).

<sup>37</sup> Feber, D. (2004). Synthetic Biology: Microbes Made to Order. Science, Vol. 303, Issue 5655, 158-161.

<sup>38</sup> Atkinson, M. R., et al. (2003). Development of genetic circuitry exhibiting toggle switch or oscillatory behavior in *Escherichia coli*. Cell., 30;113(5):597-607

<sup>39</sup> Managan, S., et al. (2003). "The coherent feedforward loop serves as a sign-sensitive delay element in transcription networks", J. Mol. Biol., 334:197-204.

En el MIT también se está trabajando en la **programación de células** por medio de señales químicas o luminosas, que serían detectadas por las bacterias que han sido diseñadas mediante Biología Sintética. Idealmente, las células que han sido sometidas a reingeniería podrían comunicarse unas con otras, permitiendo su

actuación de forma coordinada o simultánea. Para conseguir este objetivo, están diseñando bacterias como *E. coli* con proteínas *quorum-sensing*<sup>40</sup>, que permitirían emitir y recibir señales cuando la concentración de un compuesto llegara a un determinado nivel<sup>41</sup>.

### ¿Qué es un BioBrick?

El término "BioBrick" fue acuñado por la división de ingeniería biológica del MIT para definir la unidad modular básica de ADN que realiza una función simple. Un BioBrick es por tanto un fragmento de ADN que codifica para una parte genética o biológica y que, a su vez, puede ser empalmado con cualquier otro BioBrick para formar un módulo complejo. Cada BioBrick codifica para un elemento funcional conocido, que puede ser un promotor o terminador que dé lugar al comienzo y terminación de la transcripción respectivamente, ARN antisentido que bloquee la expresión génica, lugares de unión al ribosoma que estimulen a las células a traducir el ARNm a proteínas, o genes indicadores.

La principal ventaja de los BioBricks es que permiten el diseño de sistemas genéticos sin necesidad de conocer a priori cual será el funcionamiento exacto del sistema. Por tanto, sería posible modificar el comportamiento de un sistema biológico por medio de la sustitución de diferentes partes genéticas intercambiables. De esta forma ya se han identificado más de 1.800 de estas partes genéticas por el MIT, de las cuales 212 están siendo sintetizadas o ensambladas. Esta información se encuentra depositada en una base de datos pública del MIT denominada "Registry of Standard Biological Parts"<sup>42</sup>.

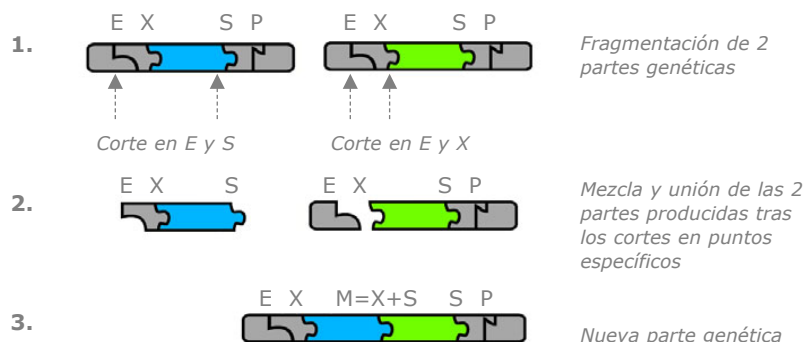


Fig. 6. Ejemplo de construcción de partes genéticas estandarizadas (BioBricks).  
Fuente: Addressable bacterial communication. Berkeley Engineering Dean's Society  
([http://www.coe.berkeley.edu/giving/deans\\_society/2005/IGEM.pdf](http://www.coe.berkeley.edu/giving/deans_society/2005/IGEM.pdf)).

<sup>40</sup> *Quorum Sensing* o percepción de quorum: mecanismo regulador descrito en ciertas bacterias, cuya señal desencadenante depende de que éstas alcancen en su medio una densidad celular umbral.

<sup>41</sup> Feber, D. (2004). Synthetic Biology: Microbes Made to Order. Science, Vol. 303, Issue 5655, 158-161

<sup>42</sup> Registry of Standard Biological Parts, MIT (<http://parts.mit.edu>).

## 2.3 Genoma mínimo

Para lograr construir microorganismos artificiales es necesario un requisito previo, identificar la configuración mínima de genes necesarios para permitir a las células artificiales replicarse de manera autónoma, es decir, su **genoma mínimo** teórico. Estos hasta ahora hipotéticos microorganismos podrían derivarse de microorganismos naturales con una mínima colección de genes (microorganismos mínimos) o podrían ser generados de un modo totalmente sintético usando un grupo de genes esenciales (microorganismos sintéticos). Como estos organismos poseerían un metabolismo relativamente simple y estarían totalmente caracterizados, proporcionarían unas excelentes posibilidades para ser usados como organismos de producción simples y eficientes que puedan ser modificados y reprogramados fácilmente con fines de producción en biotecnología industrial<sup>43</sup>.

El proceso necesario para identificar el genoma mínimo de los microorganismos sintéticos se puede realizar por diversos métodos, que van desde la identificación de genes esenciales por mutagénesis hasta el análisis de homología de secuencias génicas mediante herramientas bioinformáticas. Una tercera alternativa consiste en el estudio de sistemas biológicos que, de forma natural, han experimentado una reducción de su material genético. Esta es la aproximación realizada por varios grupos de investigación españoles (Centro de Astrobiología, Centro Nacional de Biotecnología, Universidad Complutense y Universidad de Valencia) y que consistió en la secuenciación del genoma de la bacteria endosimbionte *Buchnera aphidicola*<sup>44</sup>. Directamente emparentada con *E. coli*, *Buchnera* ha sufrido una evolución por reducción de su

material genético hasta llegar a un número de genes, pudiera ser el mínimo, casi ocho veces inferior al de *E. coli*<sup>45</sup>. Recientemente científicos del Instituto Cavanilles de Biodiversidad y Biología Evolutiva de la Universidad de Valencia han fijado en 416 pares de bases y 362 genes codificadores de proteínas el genoma de *Buchnera*<sup>46</sup>. Este conjunto de genes sería capaz de soportar las funciones vitales de una bacteria extremadamente sencilla.

A finales del año 2004 el Instituto de Energías Biológicas Alternativas (IBEA) perteneciente al Instituto J. Craig Venter, anunció que habían diseñado el bacteriófago (virus que infecta a bacterias)  $\Phi$ X174 en el laboratorio en tan sólo dos semanas. Este virus sintético contiene el mismo número de pares de bases de ADN que su equivalente natural y posee la misma actividad<sup>47</sup>. Para conseguir su objetivo, ensamblaron fragmentos de ADN de 5 o 6 Kb partiendo de un conjunto de oligonucleótidos sintéticos. Este grupo liderado por el científico Craig Venter, se ha dedicado los últimos años a la identificación del genoma mínimo necesario para la supervivencia de la bacteria *Mycoplasma genitalium*. Siguiendo una estrategia que consistía en realizar mutaciones aleatorias de un solo gen en diferentes bacterias, concluyeron que en *Mycoplasma genitalium* existían alrededor de 300 genes esenciales para la vida de la bacteria. Aunque actualmente la síntesis de un cromosoma es posible, aún no se sabe si es posible insertar un cromosoma en una célula y conseguir la transformación de los sistemas operativas de la célula. Por su parte, investigadores de la división de ingeniería biológica del Instituto Tecnológico de Massachusetts (MIT) han puesto en marcha un proyecto consistente en el rediseño del genoma del bacteriófago T7<sup>48</sup>.

<sup>43</sup> Desarrollo de una Agenda de Investigación Estratégica (AIE) para la Biotecnología Industrial. Plataforma Tecnológica Española de Química Sostenible. Agenda de Investigación Estratégica. Subplataforma de Biotecnología Industrial. Borrador (13/06/2005).

<sup>44</sup> Van Ham, *et al.*, Reductive genome evolution in *Buchnera aphidicola*. Proc Natl Acad Sci USA. 100: 581-6. (2003).

<sup>45</sup> Gil, *et al.* (2004). Determination of the Core of a Minimal Bacterial Gene Set. Microbiology and Molecular Biology Reviews 68: 518-537.

<sup>46</sup> Latorre, *et al.* (2006). A Small Microbial Genome: The End of a Long Symbiotic Relationship? Science, 314 (5797): 312-313.

<sup>47</sup> Venter, J. C., *et al.* (2003). Generating a synthetic genome by whole genome assembly:  $\phi$ X174 bacteriophage from synthetic oligonucleotides. PNAS 100: 15440-15445.

<sup>48</sup> Endy, *et al.* (2005). Refactoring bacteriophage T7 Molecular systems biology.

## 2.4. Evolución dirigida

El diseño de circuitos genéticos se realizaba en sus comienzos por medio de **estrategias combinatorias** en las cuales los componentes individuales del circuito se ensamblaban *in vitro*, y posteriormente se introducían en una célula para observar su comportamiento. Esta estrategia ha sido utilizada con éxito en la creación de circuitos genéticos simples, aunque no es adecuada como técnica de *screening* o cribado a gran escala<sup>49</sup>.

Un método alternativo que no necesita de un conocimiento previo acerca de los detalles de la función del circuito es la evolución dirigida. Este es un proceso que se aprovecha de la habilidad

de las células para sobrevivir frente a una presión selectiva. Una de las técnicas que emplea esta estrategia es el denominado "DNA shuffling" o "molecular breeding"<sup>50</sup>. El DNA shuffling consiste en la recombinación de múltiples secuencias de ADN para crear librerías de genes quiméricos. Los genes quiméricos posteriormente se insertan en vectores de expresión y se transfieren a una célula huésped, con el objetivo de seleccionar aquellas secuencias quiméricas que posean las características deseadas. La principal ventaja de esta técnica radica en que permite diseñar circuitos complejos que posean múltiples interacciones entre sí. Esta estrategia ha sido empleada en el diseño de redes sintéticas a partir de mutaciones conocidas, que posteriormente se mejoran mediante evolución dirigida<sup>51</sup>.

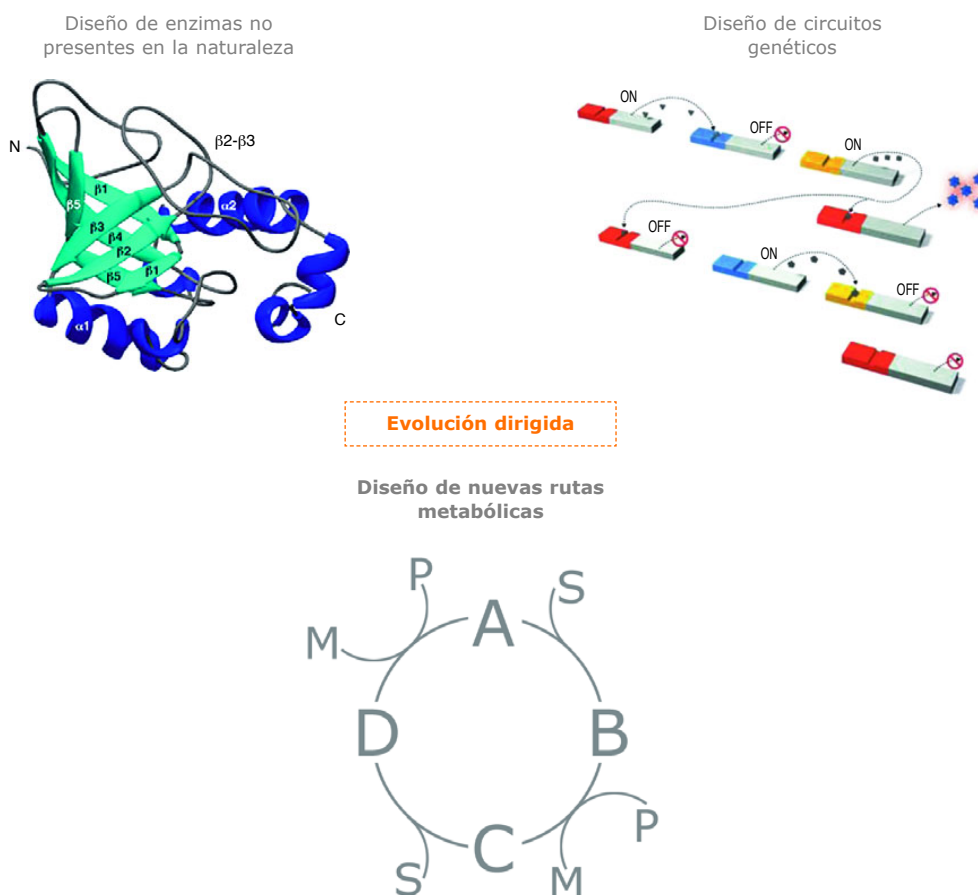


Fig. 7. Aplicaciones de las técnicas de evolución dirigida en Biología Sintética.  
Fuente: elaboración propia.

<sup>49</sup> William, J. Blake y Farren, J. Isaacs (2004). Synthetic biology evolves. Trends in biotechnology, 22: 321-324.

<sup>50</sup> Stemmer, W. P. C. (1994). Rapid evolution of a protein *in vitro* by DNA shuffling. Nature 370, 389-391.

<sup>51</sup> Frances, H. Arnold (2002). Directed evolution of a genetic circuit. PNAS, 99: 16587-16591.

Otro tipo de estrategias basadas en la evolución dirigida emplean técnicas de mutagénesis dirigida para conseguir que los microorganismos desarrollen la función deseada. La combinación de este conjunto de estrategias ha permitido la construcción de librerías que posibilitan el diseño de partes biológicas que previamente eran incompatibles, dando lugar a un circuito genético funcional<sup>52</sup>.

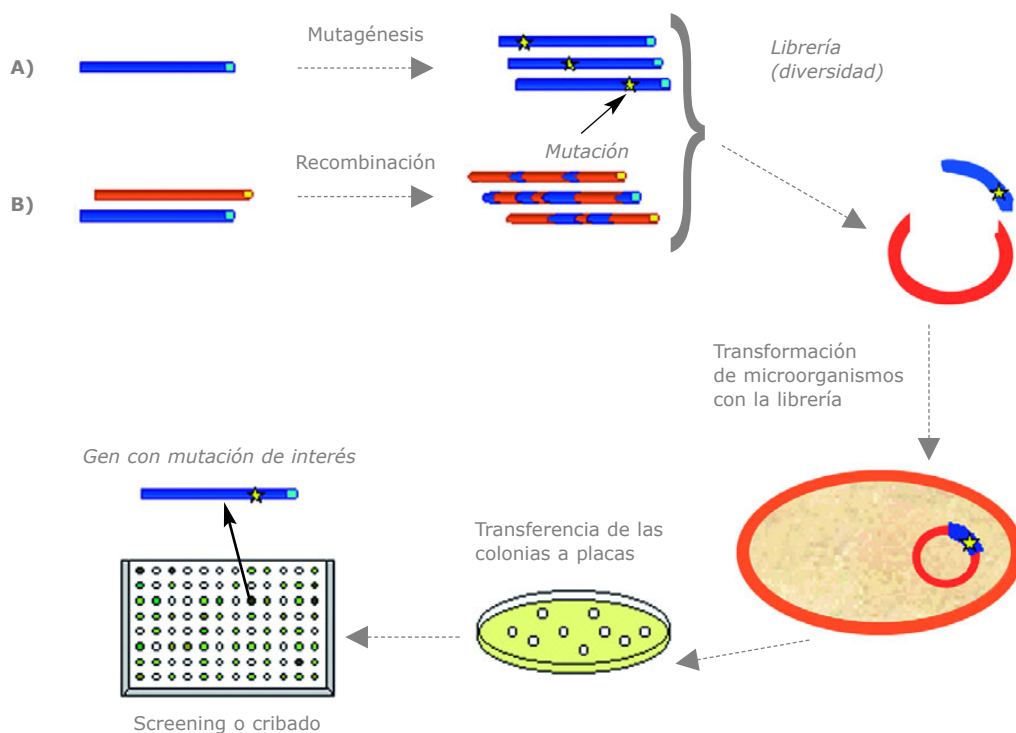


Fig. 8. Evolución dirigida.

Fuente: Instituto de Catálisis y Petroleoquímica (CSIC), Grupo de Biotátesis Aplicada ([http://www.icp.csic.es/abg/web\\_esp/lineas\\_investigacion/linesofresearch3.2.htm](http://www.icp.csic.es/abg/web_esp/lineas_investigacion/linesofresearch3.2.htm)).

La empresa de biotecnología Diversa posee una tecnología denominada DirectEvolution®. A través de esta tecnología modifican genes y proteínas mediante evolución dirigida, con el objeto de identificar nuevas enzimas con propiedades valiosas para distintos sectores industriales<sup>53</sup>. En el caso de la compañía Codexis, han desarrollado una plataforma de evolución dirigida similar que recibe el nombre de MolecularBreeding™<sup>54</sup>.

<sup>52</sup> Feber, D. (2004). Synthetic Biology: Microbes Made to Order. Science, Vol 303, Issue 5655, 158-161.

<sup>53</sup> DirectEvolution®, Diversa (<http://www.diversa.com/techplat/innobiod/direevol.asp>).

<sup>54</sup> MolecularBreeding™, Codexis, (<http://www.codexis.com>).

## 2.5. Ingeniería genética *in silico*

Hasta la fecha, se ha conseguido diseñar circuitos genéticos simples empleando diversas estrategias *in vivo* tales como la expansión del código genético, la evolución dirigida o la identificación y síntesis de genomas mínimos. Sin embargo, el principal factor limitante de estas estrategias radica en la imposibilidad de predecir el comportamiento de un circuito en su medio natural. La verdadera Biología Sintética tiene como objetivo la construcción de modelos que puedan predecir de forma precisa cómo se comportaría este circuito genético en el interior de las células<sup>55</sup>. Las células están sujetas a cambios constantes que incluyen estrés del medio y mutaciones genéticas que afectan a su habilidad para crecer y propagarse. Las simulaciones realizadas mediante Ingeniería Genética *in silico*, deben tener en cuenta este tipo de circunstancias para dotar de realismo a los modelos que se creen. Las simulaciones por ordenador son una herramienta básica de la Biología Sintética, siempre y cuando mantengan los principios de estandarización de los componentes del modelo y optimización de los circuitos diseñados.

Una forma de realizar predicciones teniendo en cuenta las variaciones que alteran al medio celular, ha sido llevada a cabo por un grupo de

investigación perteneciente al Laboratorio de Física Estadística de la École Normale Supérieure en París. Este grupo ha descrito un procedimiento que reproduce *in silico* la principal fuerza que dirige el diseño de redes genéticas *in vivo*, la evolución<sup>56</sup>. Los algoritmos creados por este grupo imitan la respuesta de las poblaciones de células frente a las presiones de la evolución por medio de redes de propagación basadas en la selección de determinados comportamientos<sup>57</sup>. Esta estrategia comienza con una colección de genes y proteínas acompañadas por una serie de ecuaciones que describen sus interacciones, y que posteriormente sufren fases alternativas de "crecimiento" mutacional y selección para dar lugar a redes con funciones específicas. Este proceso de evolución se repite hasta que las redes deseadas son creadas.

Otra estrategia es la que llevaron a cabo investigadores de la Universidad de Boston. Ellos emplearon un método matemático con el objetivo de monitorizar las partes que componen un circuito genético. Este algoritmo permitiría a su vez predecir qué puntos de la red son bloqueados por fármacos dañinos para el ADN. De esta forma, las compañías farmacéuticas podrían adaptar este método para estudiar si sus fármacos candidatos afectan partes de la célula que estén relacionados con la diana terapéutica<sup>58</sup>.

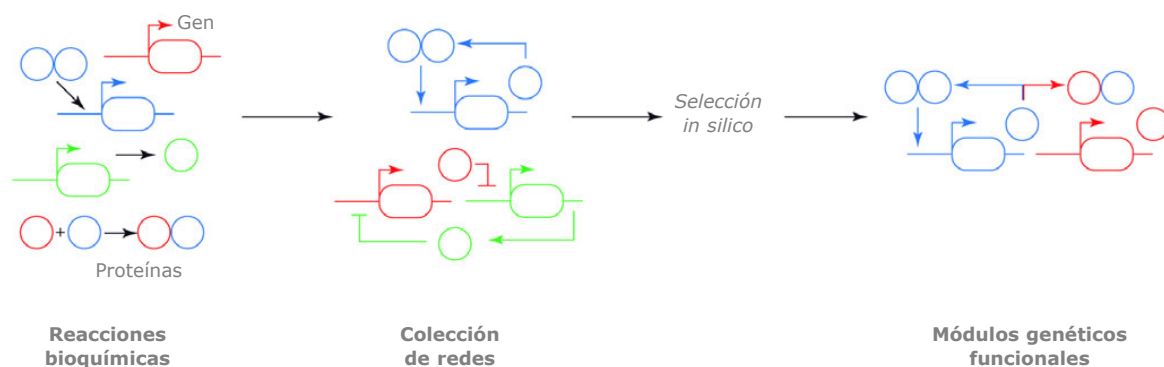


Fig. 9. Redes genéticas descritas mediante evolución *in silico*.

Fuente: Blake, W. J. & Isaacs, F. J. (2004). Synthetic biology evolves. TRENDS in Biotechnology. Vol. 22, nº 7: 321-324.

<sup>55</sup> Feber, D. (2004). Synthetic Biology: Microbes Made to Order. Science, 303: 158-161.

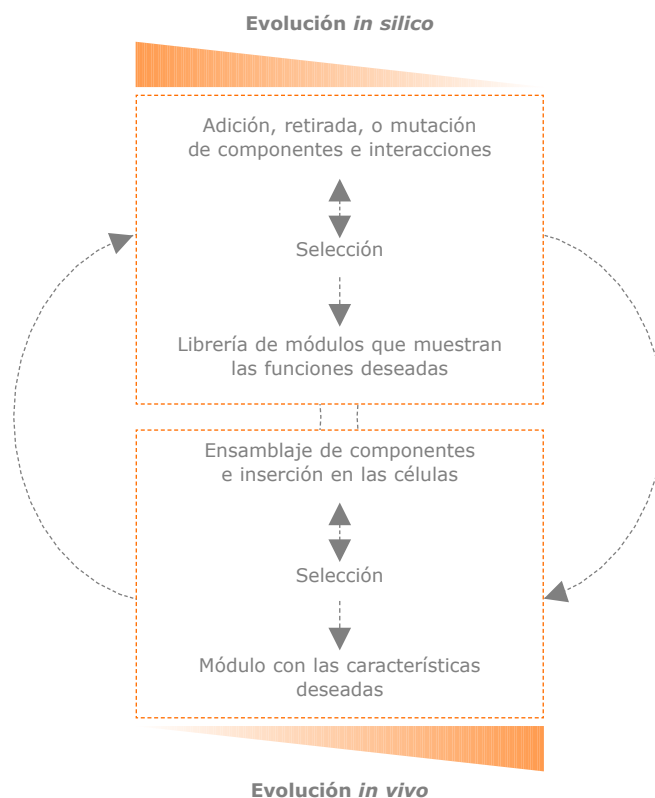
<sup>56</sup> Paul François y Vicent Hakim (2003). Design of genetic networks with specified functions by evolution *in silico*. PNAS, 101: 580-585.

<sup>57</sup> Blake, W. J. & Isaacs, F. J. (2004). Synthetic biology evolves. TRENDS in Biotechnology. 22: 321-324

<sup>58</sup> Gardner, T. S., et al. (2003). Inferring Genetic Networks and Identifying Compound Mode of Action via Expression Profiling. Science Jul 4:102-105.

Actualmente la **estrategia combinatoria** parece ser la más adecuada para simplificar la tarea de construcción de circuitos artificiales. Para ello, los componentes aislados se ensamblan *in vitro* y las redes resultantes se insertan en una

célula en la que se pueda identificar el comportamiento del circuito. Este método requiere el empleo de técnicas de cribado a gran escala para la construcción de redes más complejas.



Conseguir el desarrollo de modelos que cumplan los principios de estandarización y optimización propios de la Biología Sintética, son el objeto de trabajo de diferentes grupos de investigación integrados dentro del proyecto estadounidense BioSpice<sup>59</sup>. El principal propósito de este proyecto consiste en desarrollar un software para el diseño de nuevos sistemas vivos a partir de una librería o colección de "partes genéticas" estándar

intercambiables entre sí y con funciones específicas<sup>60</sup>. Por otra parte, el grupo de investigación de Biología computacional y estructural del Laboratorio Europeo de Biología Molecular ha diseñado un software al que han bautizado como SmartCell para simular redes de genes y proteínas que tienen en cuenta el espacio celular y FoldX, software de diseño automático de proteínas con utilidad para el diseño de fármacos<sup>61</sup>.

<sup>59</sup> Consorcio BioSpice (<https://biospice.org/index.php>).

<sup>60</sup> Pescovitz, D. Engineering Life. Lab Notes, Public Affairs Office of the UC Berkeley College of Engineering (<http://www.coe.berkeley.edu/labnotes/0604/arkin.html>).

<sup>61</sup> EMBL, Synthetic Biology Group ([http://www-db.embl.de/jss/EmblGroupsOrg/g\\_54?sP=1](http://www-db.embl.de/jss/EmblGroupsOrg/g_54?sP=1)).

## 3. Aplicaciones de la Biología Sintética

El siguiente apartado consiste en una descripción de las principales aplicaciones de la Biología Sintética, demostrando que esta joven disciplina se encuentra activa en numerosos sectores que van desde la industria química y farmacéutica, hasta sectores relacionados con el medio ambiente, nuevos materiales y energías renovables.

### 3.1. Biomedicina

La medicina será una de las áreas que más se beneficiará de los avances en Biología Sintética, en concreto las áreas sobre las que la nueva disciplina tendrá una mayor repercusión serán el desarrollo de fármacos inteligentes, la medicina personalizada, la terapia génica, la reparación y regeneración de tejidos, la reprogramación celular y la síntesis *in vivo* de fármacos.

#### 3.1.a. Fármacos inteligentes

La Biología Sintética permitirá el desarrollo de "fármacos inteligentes", que sólo son activos cuando se producen las circunstancias fisiológicas que requieren su administración. Un fármaco inteligente está compuesto por una envuelta sintética que contiene una molécula diagnóstica capaz de detectar indicadores patológicos y tomar la decisión de activar o no la liberación del fármaco. La administración de este tipo de fármacos ha de ser sencilla y sólo debe activarse cuando el paciente desarrolle la enfermedad.

Un ejemplo de esta tecnología puede ser el diseño de microorganismos que detecten cambios en la concentración de hormonas, y como respuesta den lugar a la secreción de compuestos químicos o biológicos. Esta estrategia requiere del desarrollo de materiales de encapsulación así como de enzimas que produzcan la liberación del fármaco.

#### 3.1.b. Medicina personalizada

La Biología Sintética permitirá obtener un conocimiento más amplio de la complejidad de las enfermedades y, por tanto, será posible desarrollar fármacos a la carta o personalizados. Esto se realizará gracias a las tecnologías propias de la Biología Sintética como son la creación de circuitos genéticos y la ingeniería genética *in silico*. Mediante estas tecnologías se podrán crear modelos tanto teóricos como experimentales que permitirán probar la respuesta o efectos secundarios de un fármaco frente a los distintos modelos diseñados en el laboratorio. Como consecuencia, los fármacos del futuro estarán ajustados a las necesidades del paciente en su formulación, dosis, cinética de liberación, y patrón de glicosilación.

Uno de los campos de la Biología Sintética es la construcción de células o compartimentos celulares artificiales que servirían como "fábricas" para la síntesis de moléculas biológicas<sup>62</sup>. En el VI Programa Marco y dentro de los proyectos que forman parte de la iniciativa NEST-PATHFINDER, se ha establecido el proyecto NEONUCLEI. Uno de los objetivos de este proyecto es generar análogos sintéticos de núcleos celulares que contendrán un genoma sintético. Con ello se podría resolver el problema que supone para la industria farmacéutica actual el desarrollo de un sistema de producción de millones de biomoléculas complejas diferentes, ya que las células artificiales podrán llevar a cabo diversas rutas biosintéticas ajustándose a las necesidades de producción.

<sup>62</sup> Synthetic Biology Applying Engineering to Biology. Report of a High-Level Group. Comisión Europea 2005.



### 3.1.c. Terapia génica

Una de las aplicaciones de la Biología Sintética consiste en el diseño y modificación de virus para transportar genes a tejidos concretos y conseguir la recombinación e integración de los mismos de forma eficiente en el genoma del paciente. Esta aplicación constituiría un gran empuje para la terapia génica, que, tras sus prometedores comienzos, no ha conseguido superar una de sus grandes barreras, la capacidad de llevar el transgén a la célula diana, sobre todo para el tratamiento del cáncer. Además de virus, también es posible el diseño de circuitos biológicos que detecten cambios fisiológicos anormales en las células y den lugar a una respuesta basada en la recombinación del gen anormal con su homólogo normal. Tanto los virus como los circuitos biológicos sintéticos pueden ser empleados para reconocer y eliminar células anormales, siendo el cáncer la aplicación más inmediata.

### 3.1.d. Reparación y regeneración de tejidos

Esta aplicación se basa en el diseño de sistemas moleculares formados por sensores capaces de reconocer la existencia de daños en determinados tejidos, unido a un grupo de enzimas capaces de reparar el daño. Ejemplos potenciales podrían ser la regeneración endotelial de los vasos sanguíneos en lesiones vasculares y la reparación tisular a través de la regeneración de la matriz de colágeno.

Un ejemplo de la actividad investigadora en este campo ha sido la fabricación de un sistema multicelular sintético, constituido por bacterias *E. coli* en las que se integró un circuito de genes. Los genes proporcionaron a las bacterias la capacidad de responder de forma distinta y controlada en función a un estímulo químico determinado que recibían de su entorno, como un gradiente o variación de concentración de una determinada proteína<sup>63</sup>. La integración de este tipo de sistemas en organismos superiores tendría aplicaciones prácticas en el diseño o creación de tejidos en tres dimensiones así como en la fabricación de biomateriales y biosensores.

### 3.1.e. Reprogramación celular

Las células madre pueden ser modificadas por medio de estrategias de Biología Sintética de modo que adquieran nuevas propiedades y posteriormente sean introducidas en pacientes para, por ejemplo, revertir una patología. Esta terapia podría ser de utilidad en la reprogramación del sistema inmune con el objeto de combatir enfermedades infecciosas. La regeneración de órganos por medio de estrategias de reprogramación celular es otra de las aplicaciones potenciales en biomedicina, proceso común en otros vertebrados como las salamandras o tritones.

### 3.1.f. Síntesis *in vivo* de fármacos

La industria química y farmacéutica se beneficiará de los avances en Biología Sintética debido a la capacidad de ésta para modificar o diseñar microorganismos sintéticos, los cuales producirían fármacos cuya fabricación actual se basa en la extracción a partir de fuentes naturales muy limitadas o costosos procesos de síntesis química. Las estrategias empleadas pueden ser de dos tipos:

- **Nuevas rutas metabólicas** que permitan la síntesis y producción a gran escala de nuevos compuestos en bacterias: el ejemplo más relevante lo encontramos en el trabajo desarrollado en el Lawrence Berkeley National Laboratory de California, que ha reconstruido en la bacteria *E. coli* el circuito genético encargado de la síntesis del precursor de la artemisina, un fármaco contra la malaria, de tal forma que se pueda producir dicho fármaco eficientemente a un coste asequible<sup>64</sup>. Actualmente, la compañía suiza Novartis comercializa el fármaco antimalárico Coartem®, basado en un derivado de la artemisina. Debido a que el coste de producción de este medicamento es muy elevado, y a que los tratamientos con cloroquina empleados hasta ahora muestran cada vez menor efectividad, se hace imprescindible buscar una solución alternativa. La producción de artemisina mediante Biología Sintética se pretende conseguir por medio de la introducción

<sup>63</sup> Basu, S., et al. (2005). A synthetic multicellular system or programmed pattern formation, *Nature* 434: 1130-1134.

<sup>64</sup> Martin, V., et al. (2003). Engineering a mevalonate pathway in *Escherichia coli* for production of terpenoids. *Nature Biotechnology*. 21: 796-802.

Herrera, S. (2005). Synthetic biology offers alternative pathways to natural products. *Nature Biotechnology*, 23, 3:270-271.

de 3 a 5 genes en *E. coli*, que representan aproximadamente la mitad de los genes necesarios para producir la artemisina en la planta. Los productos de estos genes formarán en el interior de la bacteria los precursores de la artemisina, que serán purificados para posteriormente producir la proteína final mediante síntesis química. Como resultado, el fármaco podría obtenerse de forma eficiente en días o semanas en vez de años, ya que mediante la purificación a partir de la planta es necesario esperar a que esta complete su ciclo de desarrollo.

La importancia de esta técnica no reside exclusivamente en la capacidad de sintetizar artemisina, ya que gracias a la construcción de este circuito genético se espera poder producir otros compuestos de la misma familia química a la que pertenece la artemisina<sup>65</sup>, los denominados terpenoides. Dentro de ellos se encuentran sustancias anticancerígenas como el taxol o el irifloveno que se obtienen de diferentes plantas en cantidades muy pequeñas. En teoría, las técnicas de Biología Sintética podrían emplearse para diseñar células especializadas que sintetizaran cualquier tipo de compuesto de forma eficiente.

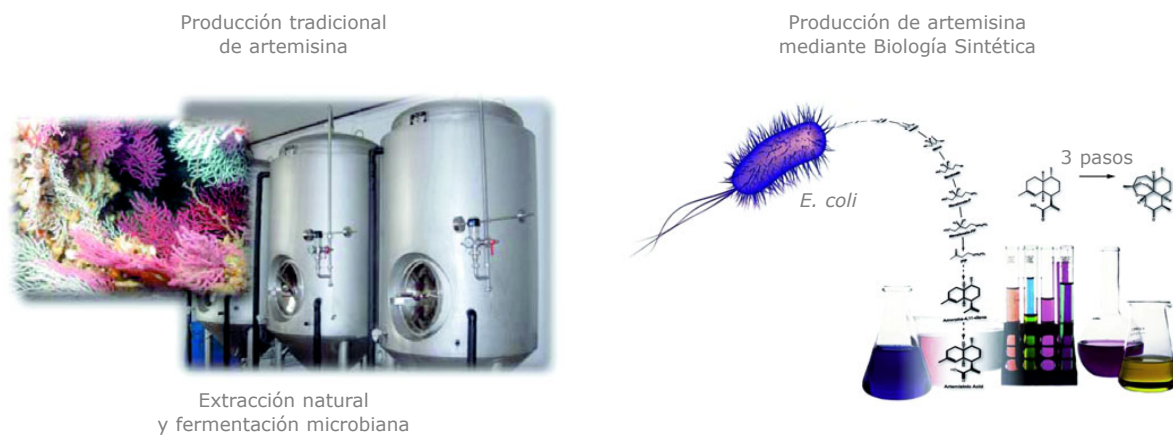


Fig. 11. Producción del fármaco antimalárico artemisina mediante técnicas de Biología Sintética. Fuente: Engineering microbes for the production of anti-malarial drugs. Berkeley Engineering Dean's Society ([http://www.coe.berkeley.edu/giving/deans\\_society/2005/malaria.pdf](http://www.coe.berkeley.edu/giving/deans_society/2005/malaria.pdf)).

- **Diseño de organismos con el código genético expandido** mediante la adición de nuevas bases al ADN, que aumentarían la versatilidad de los microorganismos, y serían capaces de expresar proteínas con propiedades catalíticas mejoradas o novedosas. Estos microorganismos podrían ser empleados en la síntesis de diversos productos de interés químico y farmacéutico. Esta técnica ya se empleó con éxito en el año 2000 por un grupo de investigación del Instituto de Tecnología de California, quienes consiguieron diseñar unas bacterias que producían proteínas con las características antiadherentes del teflón, que podrían ser utilizadas en la producción de vasos sanguíneos artificiales<sup>66</sup>.

<sup>65</sup> Engineering a mevalonate pathway in *Escherichia coli* for production of terpenoids. Martin, V., et al. (2003) *Nature Biotechnology* 21: 796-802.

<sup>66</sup> Pollack, A. (2001). Scientists Are Starting to Add Letters to Life's Alphabet, *NY Times*. July 24 (<http://online.sfsu.edu/~rone/GEessays/DNAaltlife.html>).

### Tipos de fármacos que podrían desarrollarse mediante tecnologías de expansión del código genético:

#### *Fármacos basados en ácidos nucleicos:*

El ejemplo más inmediato son las terapias basadas en ARN interferente o antisentido, y aptómeros<sup>67</sup>, que sufren problemas de estabilidad química y limitada versatilidad como consecuencia de su estructura y la carga negativa propia de los nucleótidos que los constituyen. Las estrategias de expansión del código genético proporcionarían las herramientas necesarias para conseguir la síntesis a gran escala de ácidos nucleicos más estables y versátiles como agentes terapéuticos. Los ácidos nucleicos también pueden ser empleados como componentes en la síntesis de nanoestructuras basadas en ácidos nucleicos tales como nanosensores o interruptores genéticos.

#### *Fármacos basados en proteínas:*

Los organismos con un código genético expandido poseen aminoácidos extra que pueden ser incorporados a proteínas de la misma forma que los aminoácidos naturales. Como resultado, se obtendrían proteínas que al estar formadas por aminoácidos no naturales poseen características nuevas. Esta estrategia sería de gran utilidad en la síntesis de anticuerpos monoclonales empleados en diversas patologías como el linfoma, ya que son medicamentos demasiado caros de producir y requieren de la administración repetida en los pacientes. La Biología Sintética haría posible la síntesis a gran escala de proteínas formadas por aminoácidos no naturales con una vida media superior, reduciendo por tanto el coste del tratamiento y el número de administraciones a cada paciente.

#### *BORs (Bio-orthogonal reporters):*

Consisten en moléculas modificadas que poseen un grupo químico que puede incorporarse a biomoléculas de seres vivos sin alterar la química de la célula, permitiendo el marcaje y detección de biomoléculas. Esta técnica se ha empleado para el marcaje de proteínas y azúcares en células y seres vivos como el ratón. El interés de esta estrategia radica en que la incorporación de BORs a biomoléculas relacionadas con determinados estados celulares como ciertas patologías cancerígenas, permitiría su detección con gran sensibilidad y podría realizarse una terapia específica, dirigida frente a las células afectadas. Por tanto, la aplicación de esta tecnología se centra en una sensibilidad y resolución mayor que las técnicas de detección actuales (RMN y técnicas de radioimagen), así como la detección e imagen de determinados cambios intracelulares. Por otro lado, la incorporación de BORs en biomoléculas del interior celular proporcionará una nueva herramienta de investigación en biología celular y fisiología, ya que permitirá el estudio en tiempo real de la síntesis, localización, interacción y degradación de proteínas y ácidos nucleicos en una célula o tejido.

## 3.2. Medio ambiente

Las expectativas puestas en la ingeniería genética como herramienta para la remediación *in situ* de problemas medioambientales no se han visto cumplidas. Actualmente, la Biología Sintética se presenta como la evolución lógica y racional de la ingeniería genética en cuanto a sus aplicaciones medioambientales. En esta nueva era de la biotecnología medioambiental, las investigaciones se están dirigiendo hacia el diseño de sistemas complejos y el rediseño de componentes biológicos inspirados en circuitos electrónicos<sup>68</sup>.

- **Biorremediación<sup>69</sup>:** el empleo de bacterias y hongos modificados como herramientas para eliminar compuestos tóxicos en el suelo se utiliza desde hace tiempo. Los avances en la biología de estos microorganismos y su relación con los ecosistemas permitirá emplear la Biología Sintética para diseñar organismos más eficientes en la descontaminación de ecosistemas. En el campo de la biorremediación se está trabajando en el uso de *E. coli* y *Pseudomonas aeruginosa* para la degradación de los derivados del petróleo, así como para la acumulación de metales pesados y compuestos radiactivos en sus paredes celulares.

<sup>67</sup> Aptómeros: nucleótidos artificiales capaces de reconocer y unirse a moléculas específicas debido a su particular estructura terciaria.

<sup>68</sup> Cases, De Lorenzo (2005). Genetically modified organisms for the environment: stories of success and failure and what we have learned from them. *International Microbiology*, 8:213-222.

<sup>69</sup> Biorremediación: empleo de microorganismos para suprimir o detoxificar productos químicos tóxicos o indeseables en un hábitat.

- **Explotación de reservas mineras de baja calidad:** por medio del diseño de microorganismos capaces de extraer minerales de interés presentes incluso en bajas concentraciones, debido a la sobreexplotación de la mina o a la baja calidad de la misma.
- **Seguridad de organismos transgénicos:** la inserción de ácidos nucleicos no naturales en secuencias transgénicas proporcionaría un mecanismo de control de estos organismos, ya que su presencia dependería exclusivamente del aporte de precursores de ácidos nucleicos no naturales, los cuales no se encuentran en la naturaleza.
- **Biosensores:** dispositivos compactos de análisis que se componen de un elemento capaz de reconocer e interactuar con sustancias o microorganismos de interés, y de un sistema electrónico que permite procesar la señal producida por esta interacción<sup>70</sup>.

Investigadores de la Universidad de Durham han diseñado un algoritmo que permite dirigir proteínas biosensoras naturales a cualquier compuesto químico deseado<sup>71</sup>. De esta forma, ha sido posible diseñar una proteína de *E. coli* de unión a azúcares para que se una al explosivo TNT; a un metabolito denominado lactato

(indicador metabólico asociado a la presencia de determinados cánceres); o a la serotonina (un compuesto necesario para la comunicación entre las células nerviosas, que está asociado a la presencia de desórdenes psiquiátricos y tumores intestinales). Los investigadores, en primer lugar, partiendo de una proteína con una secuencia de aminoácidos conocida y mediante una aproximación computacional, obtuvieron la secuencia de aminoácidos de la proteína de *E. coli* que constituían los sitios de unión a los diferentes ligandos. A continuación formularon un total de 17 modelos teóricos que incluían las variaciones en la secuencia de aminoácidos obtenidos mediante el algoritmo computacional necesarios para modificar la especificidad de la proteína. Finalmente, los investigadores incluyeron la proteína rediseñada en un circuito genético y la introdujeron en una bacteria, con el objeto de conseguir que esta cambiase de color cuando entrara en contacto con su diana química. Es decir, la bacteria con la proteína rediseñada era capaz de emitir una respuesta concreta (emisión de fluorescencia), como consecuencia de la exposición a un ligando determinado, como el TNT. Biosensores microbianos similares podrían emplearse en la detección de minas terrestres y contaminantes medioambientales, o bien para ser usados como métodos de diagnóstico clínico<sup>72</sup>.

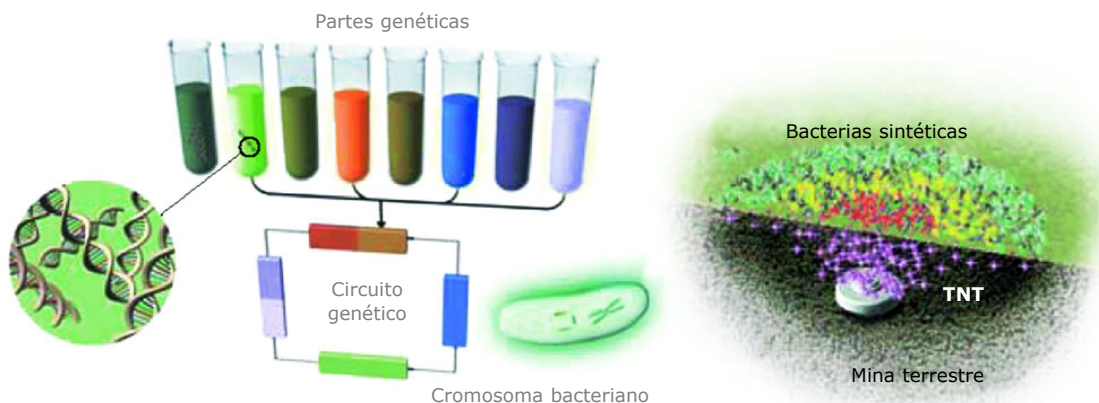


Fig. 12. Funcionamiento de un Biosensor de TNT.  
Fuente: Gibbs, W.W. (2004). Synthetic life. Scientific American, April, 74-81.

<sup>70</sup> Aplicaciones de Biosensores en la Industria agroalimentaria. Informe de Vigilancia Tecnológica. Fundación para el conocimiento Madrid+d CEIM, Madrid 2005.

<sup>71</sup> Looger, L. L., *et al.* (2003). Computational design of receptor and sensor proteins with novel functions. Nature, May 8 423(6936):185-90.

<sup>72</sup> Feber, D. (2004). Synthetic Biology: Microbes Made to Order. Science, Vol 303, Issue 5655, 158-161.

### 3.3. Energía

Como consecuencia de la escasez de reservas fósiles, la búsqueda de fuentes de energía alternativas se está convirtiendo en una prioridad. En este contexto, dos tecnologías están atrayendo la atención de las autoridades públicas y del sector privado: la producción de hidrógeno como fuente de energía y las pilas de combustible. En la actualidad, prácticamente el 95% del hidrógeno que se produce se hace a partir de combustibles fósiles<sup>73</sup>. La producción del hidrógeno a partir de la materia primaria (hidrocarburos o agua) necesita de importantes cantidades de energía. La investigación actual se centra en el posible empleo de energías renovables, tales como la descomposición del hidrógeno del agua a partir de energía fotovoltaica, eólica, hidráulica o geotérmica. La Biología Sintética será una de las claves para el diseño de nuevas rutas bioquímicas que permitan la conversión de la Biomasa<sup>74</sup> en fuentes de energía.

La producción de bioenergía mediante microorganismos sintéticos se encuentra en sus primeras etapas de desarrollo. Se trata de una aplicación realista de la Biología Sintética pero que para su desarrollo necesita de una mayor evolución en las tecnologías en las que se basa. En primer lugar, es necesario identificar el número de genes mínimos e indispensables para la vida, para posteriormente rediseñar rutas metabólicas novedosas encaminadas a la producción de energía.

Existen tres campos de investigación principales en cuanto a producción de bioenergía mediante Biología Sintética, la producción de hidrógeno o etanol, la conversión eficiente de residuos en energía y la conversión de energía solar en hidrógeno.

Uno de los grupos de investigación más relevantes en esta aplicación de la Biología Sintética se encuentra en el Instituto J. Craig Venter<sup>75</sup>. En este centro de investigación se trabaja en la actualidad en la creación de microorganismos nuevos a partir de la síntesis del número mínimo de genes indispensable para la vida, con el objetivo de diseñar bacterias genéticamente programadas para degradar dióxido de carbono y otras sustancias tóxicas para el medio ambiente. Por otra parte, están diseñando microorganismos que sean mucho más eficaces que las variedades conocidas para convertir luz solar y materia biológica en energía. Mediante estos dos proyectos podrían llegar a conseguir diseñar un microorganismo sintético capaz de producir energía y, al mismo tiempo, mejorar el Medio Ambiente. Otro de sus proyectos tiene como objetivo la recolección de microorganismos marinos procedentes de todo el planeta. Con este proyecto pretenden encontrar miles de nuevos microorganismos y millones de secuencias genéticas desconocidas, actualmente han encontrado ya 782 genes de fotorreceptores y 50.000 genes nuevos para el procesamiento del hidrógeno.

En el Laboratorio de Biología Sintética de la Universidad de Berkeley están trabajando en el diseño de nuevos organismos capaces de producir hidrógeno a partir de la fermentación de la celulosa presente en la biomasa, empleando por tanto un recurso primario renovable<sup>76</sup>. Uno de los objetivos de este grupo de investigación consiste en introducir nuevos elementos en la maquinaria molecular de microorganismos, como por ejemplo *Bacillus subtilis*, para que de esta forma sean capaces de recuperar la energía que se encuentra almacenada en la celulosa y transformarla en hidrógeno. De esta forma se conseguiría recuperar de forma eficiente la energía química almacenada en la celulosa, y transformarla en otras fuentes de energía.

<sup>73</sup> La energía del hidrógeno y las pilas de combustible. Tecnociencia, febrero de 2005 (<http://www.tecnociencia.es/especiales/hidrogeno/obtencion.htm>).

<sup>74</sup> Biomasa: conjunto de la materia orgánica originada por los seres vivos y los productos procedentes de su transformación inmediata que pueden ser utilizados para la producción de energía.

<sup>75</sup> J. Craig Venter Institute (<http://www.venterininstitute.org>).

<sup>76</sup> Laboratorio de Biología Sintética de la Universidad de Berkeley (<http://pbd.lbl.gov/synthbio/>).

### Iniciativas para el desarrollo de tecnologías basadas en el hidrógeno como fuente de energía

- *Departamento de Energía de Estados Unidos (DOE)*<sup>77</sup>: 1.700 millones de euros de presupuesto. A finales de 2001 pusieron en marcha el Programa de Genomas Microbianos y el proyecto de Células microbianas cuyo objetivo es un amplio repertorio de funciones microbianas útiles para aplicaciones relacionadas con la producción de energía, medio ambiente, salud y procesos industriales. El listado completo de dichos microorganismos se encuentra en el anexo IV del presente informe.
- *Unión Europea*: dentro del VI Programa Marco este tipo de iniciativas han recibido un presupuesto de 275 millones de euros. En el año 2000 se constituyó el Grupo de Alto Nivel sobre Hidrógeno y Pilas de Combustible, que se fija como principal objetivo alcanzar la cuota del cinco por ciento en combustibles de hidrógeno en el transporte para el año 2020. En España, el Plan Nacional de I+D+I 2004-2007 también incluye apartados específicos para el desarrollo de este tipo de tecnologías<sup>78</sup>.

### RESUMEN DE LAS PRINCIPALES TECNOLOGÍAS DE PRODUCCIÓN DE HIDRÓGENO

Tecnología	Ventajas	Limitaciones
<i>Electrolisis</i> : descomposición de agua utilizando la electricidad.	Disponible comercialmente. Hidrógeno de gran pureza. Posibilidad de producir H <sub>2</sub> por medio de electricidad renovable.	Competencia con el uso directo de la electricidad renovable.
<i>Reformado</i> : descomposición de hidrocarburos con calor y vapor.	Hidrógeno de bajo coste a partir de gas natural. Oportunidades para combinar con la fijación de CO <sub>2</sub> a gran escala.	Las unidades a pequeña escala no son rentables comercialmente. El hidrógeno contiene algunas impurezas. Emisiones de CO <sub>2</sub> . Costes adicionales de la fijación de CO <sub>2</sub> .
<i>Gasificación</i> : descomposición de hidrocarburos pesados y biomasa en hidrógeno y gases para reformado.	Puede utilizarse para combustibles sólidos y líquidos. Posibles sinergias con combustibles sintéticos derivados de la biomasa.	Las unidades pequeñas son muy escasas. La gasificación de la biomasa se encuentra en fase experimental. Competencia con los combustibles sintéticos derivados de la biomasa.
<i>Ciclos termoquímicos</i> : utilizan el calor barato de alta temperatura procedente de la energía nuclear o solar concentrada.	Producción potencialmente a gran escala y sin emisión de gases invernadero. Colaboración internacional (EEUU, Europa, Japón) sobre investigación, desarrollo y despliegue.	Falta investigación y desarrollo no comerciales sobre el proceso. Se precisa implantación del reactor nuclear de alta temperatura (HTR).
<i>Producción biológica</i> : las algas y bacterias producen directamente hidrógeno en determinadas condiciones.	Recurso de gran potencial.	Ritmo de producción de hidrógeno lento. Se necesitan grandes superficies. No se han encontrado todavía organismos apropiados. Se encuentra en fase experimental.
<i>Biología Sintética</i> : producción de hidrógeno o etanol, conversión eficiente de residuos en energía y/o conversión de energía solar en hidrógeno mediante microorganismos sintéticos.	Recurso de gran potencial. Producción compatible con biorremediación. Producción de energía limpia. Bajo coste una vez desarrollada la tecnología.	Tecnología en fase inicial de desarrollo.

Tabla 3. Resumen de las principales tecnologías de producción de hidrógeno.

Fuente: adaptado de La energía del hidrógeno y las pilas de combustible. Comisión Europea.

<sup>77</sup> Departamento de Energía de Estados Unidos (DOE) <http://www.energy.gov/index.htm>.

<sup>78</sup> Pilas de combustible de hidrógeno. Tecnociencia, febrero 2005 (<http://www.tecnociencia.es/especiales/hidrogeno/introduccion.htm>).

### 3.4. Nuevos Biomateriales

Existen diversos mecanismos a través de los cuales proteínas, virus u organismos modificados mediante estrategias de Biología Sintética pueden aplicarse en procesos de desarrollo de nuevos biomateriales. **Los biomateriales son materiales farmacológicamente inertes, utilizados para ser incorporados o implantados dentro de un sistema vivo para reemplazar o restaurar alguna función permaneciendo en contacto permanente o intermitente con fluidos corporales.**

Mediante las tecnologías propias de la Biología Sintética, será posible diseñar o modificar células y microorganismos para que sean capaces de sintetizar polipéptidos constituidos por

aminoácidos no naturales que posean propiedades interesantes. Entre las nuevas propiedades se encontrarían la capacidad de entrecruzamiento o el reconocimiento de moléculas (útil para la unión de materiales entre sí).

Uno de los retos de la nanotecnología y de la ingeniería de biomateriales es conseguir alcanzar un mayor grado de control en la manipulación de los nanomateriales. La Biología Sintética proporciona herramientas para conseguir este control. Las proteínas motoras de la célula se pueden programar para transportar nanopartículas a una localización concreta, y el ADN se ha empleado como molde para el ensamblaje de objetos de escala nanométrica sobre su superficie.

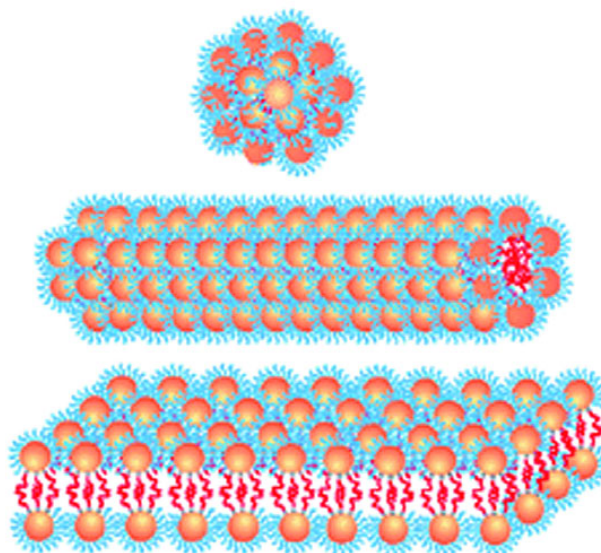


Fig. 13. Nanopartículas organizadas en diversas estructuras semejantes a las encontradas en la célula (fase lamelar, micelas tubulares, bicapas).  
Fuente: elaboración propia.

Las áreas relacionadas con nuevos materiales que se verán más beneficiadas por el desarrollo de la Biología Sintética serán: (i) los materiales biomédicos, (ii) los sensores, (iii) los materiales para la conversión de energía (iv) los microelectrónica y tecnología de la información y (v) los composites<sup>79</sup>.

### 3.5 Procesos industriales

Las enzimas son proteínas que actúan de la misma forma que los catalizadores inorgánicos utilizados en la industria química pero a diferencia de estos, las enzimas poseen una gran especificidad. Las áreas de aplicación de las enzimas en procesos industriales son la industria alimentaria, piensos animales y sectores técnicos relacionados con la industria textil, cuero, alcohol combustible, papelera y detergentes.

<sup>79</sup> Synthetic Biology Applying Engineering to Biology. Report of a NEST High-Level Expert Group. UE 2005.

**Biología sintética aplicada a los procesos industriales**

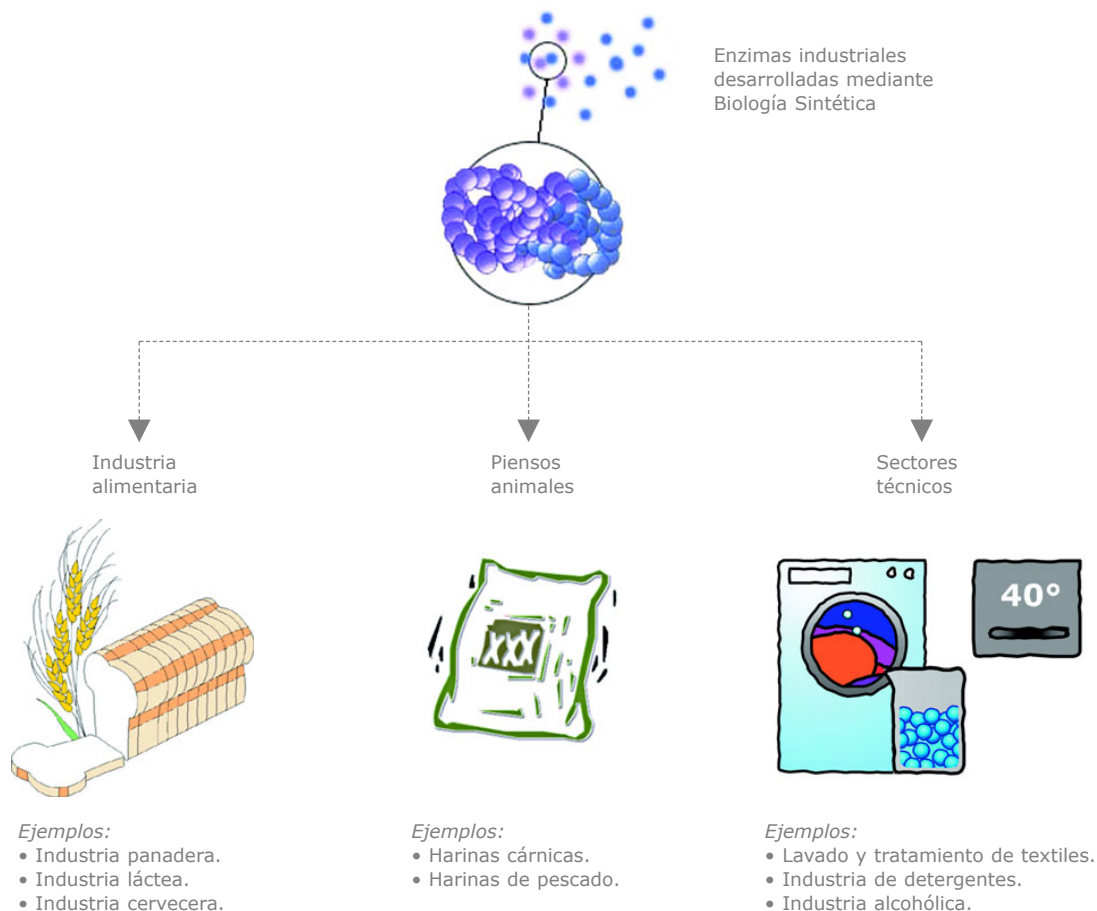


Fig. 14. Aplicaciones de la Biología Sintética en Procesos Industriales. Fuente: elaboración propia.

Las técnicas de ingeniería genética han permitido producir cada vez más enzimas a nivel comercial. En la actualidad, cuando se identifica una enzima interesante en un microorganismo, el material genético que codifica su estructura puede transferirse a un microorganismo huésped apropiado. Sin embargo, incluso si se consigue identificar la enzima adecuada, no siempre es posible producirla a escala industrial ya que los rendimientos suelen ser demasiado bajos<sup>80</sup>. Mediante la Biología Sintética sería posible no sólo acelerar el proceso de descubrimiento e identificación de nuevos biocatalizadores, sino la síntesis de nuevas enzimas con propiedades mejoradas o novedosas para diversos procesos industriales.

En los últimos años se ha perfeccionado una técnica que ha supuesto un gran avance en la industria

enzimática, denominada **evolución dirigida**, que se describe con detalle en anteriores apartados del presente informe. En biotecnología industrial son necesarias enzimas con unas características muy específicas, que no siempre tienen de forma natural, por ejemplo que sean estables y activas durante largos períodos de tiempo, que presenten actividad en solventes no acuosos y capaces de aceptar diferentes substratos que no se encuentran en la naturaleza de forma natural<sup>81</sup>. Las técnicas de evolución dirigida han sido de gran utilidad a la hora de sintetizar numerosas enzimas con propiedades concretas como las mencionadas anteriormente. La aparición de esta tecnología supuso el nacimiento de diferentes compañías que incluyen la evolución dirigida en su oferta tecnológica, lo que ha supuesto un gran impulso para la biotecnología industrial.

<sup>80</sup> ¿A dónde van las enzimas? Novonordisk, Marzo nº1, 1999.

<sup>81</sup> Laboratorio de Frances H. Arnold, Instituto de Tecnología de California <http://www.che.caltech.edu/groups/fha/index.html>.



**EMPRESAS CON TECNOLOGÍAS PROPIAS DE EVOLUCIÓN DIRIGIDA**

Empresa	Tecnologías	Acuerdos
<b>Diversa</b>	Gene Site Saturation Mutagenesis™ Tunable GeneReassembly™ DiverseLibraries <sup>SM</sup> PathwayLibraries™	DSM N.V, Medarex Inc., Givaudan Flavors Corp, Finnfeeds International, Dow Custom & Fine Chemicals, DuPont, GlaxoSmithKline, Invitrogen Corporation, Syngenta (Novartis) Agribusiness Biotechnology Research Inc, Zymetrics
<b>Maxygen</b>	MolecularBreeding™ directed evolution	DuPont, Lilly, Teva Pharmaceutical Industries Ltd, Roche, InterMune, Inc., Nektar Therapeutics
<b>Codexis</b>	MolecularBreeding™ Directed Molecular Evolution by DNA suffling	Pfizer, Lilly, Bristol-Meyers Squibb , Sandoz, Teva, Matrix, Shasun, DSM, Cargill Dow, Novozymes, Pfizer-Doramectin
<b>Applied Molecular Evolution Inc.</b>	AMEsystem™	Lilly
<b>Direvo biotech</b>	RCR®	Danisco, Novozymes, BMBF, Evotec OAI, Solvent Innovation GmbH

Tabla. 4. Empresas con tecnologías propias de Evolución dirigida.  
Fuente: elaboración propia.

Otras tecnologías propias de la Biología Sintética, como la expansión del código genético o el desarrollo de microorganismos con genomas mínimos podrían en un futuro ser aplicables a la evolución dirigida de enzimas. Los nuevos organismos artificiales poseerían un conjunto de genes que codificarían para proteínas que tendrían las características deseadas<sup>82</sup>.

La Biología Sintética permitirá el diseño de enzimas con mayor especificidad y actividad. Recientemente, científicos de la Universidad de California en Berkeley han conseguido construir nuevas variantes de la enzima denominada terpeno sintasa<sup>83</sup>, cada una de las cuales es capaz de sintetizar diferentes compuestos. Para ello utilizaron de forma combinada técnicas de evolución dirigida y un modelo matemático que les ha llevado a conseguir el diseño racional de nuevas actividades enzimáticas, hasta ahora no presentes en la naturaleza.

Según un estudio publicado por Business Communications Co., en el año 2004 el mercado global de las enzimas industriales está estimado en 2.000 millones de dólares, con unas perspectivas de crecimiento de un 3,3% de Tasa Media Anual de Crecimiento para el 2009. Por tanto, la aplicación de nuevas técnicas de producción de enzimas industriales mediante técnicas de Biología Sintética es un campo que en la actualidad despierta gran interés debido a su importancia económica.

<sup>82</sup> Desarrollo de una Agenda de Investigación Estratégica (AIE) para la Biotecnología Industrial.

<sup>83</sup> Designed divergent evolution of enzyme function. Jay D. Keasling *et. al.* Nature, Feb 2006.

## 4. Situación actual de la investigación en Biología Sintética

Existe una clara diferencia entre el "estado de la técnica" de la Biología Sintética en Estados Unidos y el resto del mundo, pero cada vez son más los grupos que desarrollan líneas de investigación en este campo de la ciencia. El número de publicaciones es un buen indicador de la situación de la investigación en Biología Sintética. Al realizar una búsqueda utilizando como palabra clave "Biología Sintética" en la base de datos de publicaciones científicas Pubmed<sup>84</sup>, se observan un total de 51 artículos científicos publicados entre enero del año 2000 y diciembre de 2005. Si se compara este número de artículos con los 6.528 artículos de Ingeniería Genética que se han

publicado en el mismo período de tiempo, podemos hacernos una idea del estadio inicial en que se encuentra la investigación en Biología Sintética. En los últimos dos años, se puede observar un marcado crecimiento en el número de publicaciones. Para realizar la búsqueda de publicaciones se emplearon las siguientes palabras clave: Biología Sintética, Genoma mínimo, Circuito genético, ADN artificial, Computación biológica e Ingeniería metabólica. Los términos que muestran entradas más antiguas son ADN artificial y computación biológica, mientras que el término Biología Sintética no presenta entradas hasta el año 2002, año en el que sólo aparece una referencia a Biología Sintética en la base de datos.

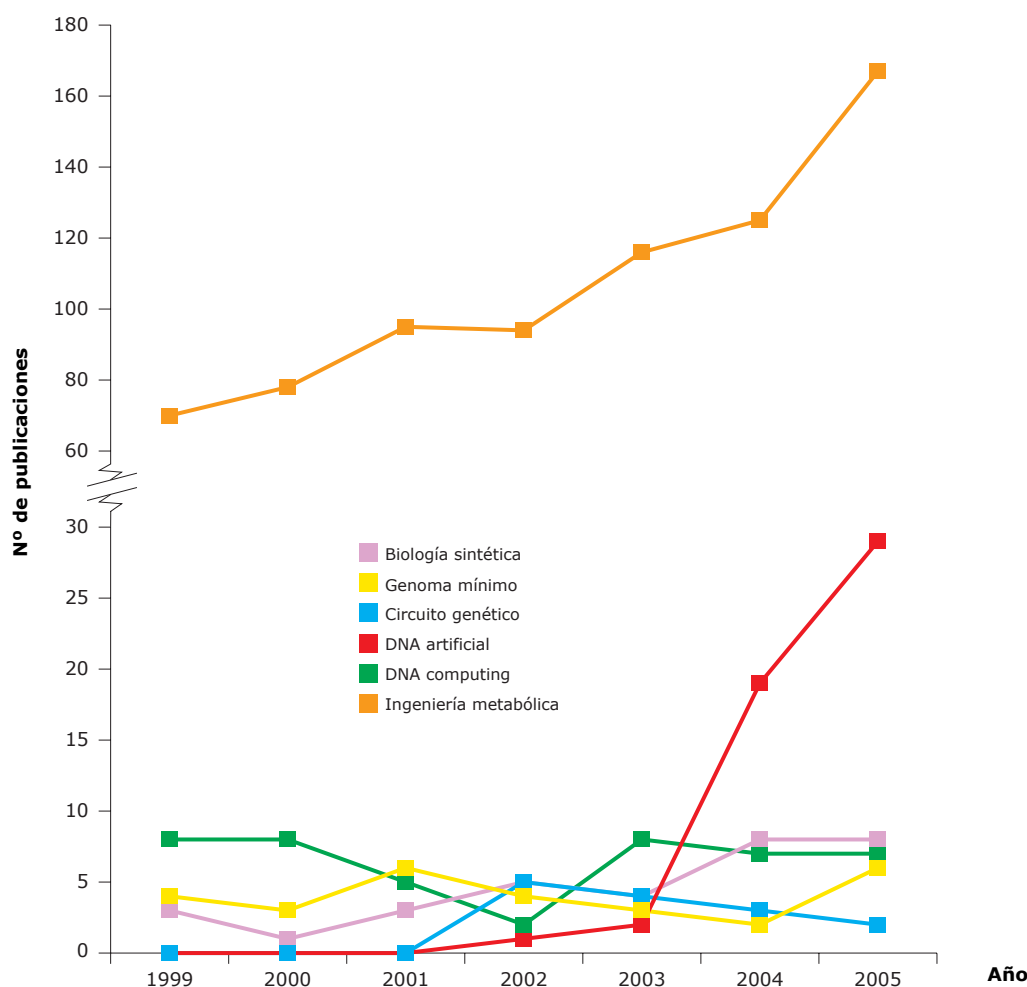


Fig. 15. Evolución de las publicaciones relacionadas con Biología Sintética.  
Fuente: elaboración propia a partir de datos publicados en PubMed.

<sup>84</sup> Pubmed, base de datos de publicaciones científicas <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed>.

## 4.1 Estados Unidos

Los investigadores del LBNL (Lawrence Berkeley National Laboratory) de California establecieron el primer departamento de Biología Sintética del mundo en junio del 2004<sup>85</sup>. Hasta la fecha, el proyecto más relevante para la industria en el campo de la Biología Sintética ha sido la financiación de este grupo de investigación con 42,6 millones de dólares por parte de la Fundación Bill y Melinda Gates, con el objeto de producir el fármaco antimalárico artemisina.

En esas mismas fechas, tuvo lugar el primer encuentro internacional en Biología Sintética en el Instituto Tecnológico de Massachussets (MIT)<sup>86</sup>, cuya segunda edición se celebró en mayo del año 2006. La empresa californiana Amyris y el Institute for OneWorld Health también forman parte de este proyecto. Hasta el momento, la ingeniería metabólica tan solo ha sido empleada con éxito en la producción de microorganismos experimentales con aplicaciones en la degradación de plásticos, pero no para la obtención de fármacos<sup>87</sup>.

### Grupos de investigación relevantes estadounidenses en Biología Sintética:

- *Instituto J. Craig Venter*<sup>88</sup>: en este centro de investigación se están desarrollando varios proyectos dirigidos a la construcción de un microorganismo artificial con nuevas capacidades que permitan, por ejemplo, la degradación de emisiones de gases contaminantes y reducir la concentración de dióxido de carbono de la atmósfera, disminuyendo así el efecto invernadero, o que las bacterias generen hidrógeno en cantidades suficientes como para suponer una fuente de energía alternativa.
- *Universidad de Princetown, Departamento de Ingeniería eléctrica*<sup>89</sup> y *Biología molecular*<sup>90</sup>: realizan trabajos centrados en el diseño de redes genéticas sintéticas para comprender los mecanismos que controlan la expresión génica y las comunicaciones intercelulares.
- *Instituto de Tecnología de Massachussets, Departamento de Ingeniería biológica*<sup>91</sup>: está estudiando el genoma de el bacteriófago T7, resintetizando y rediseñando el virus.
- *Lawrence Berkeley National Laboratory (LBNL), laboratorio de Biología*<sup>92</sup>: han introducido una red de genes de levadura y gusano en *E. coli*. Este circuito permite a la bacteria sintetizar un precursor de la artemisina.
- *Universidad de Duke, Departamento de Bioquímica*<sup>93</sup>: rediseño de proteínas naturales sensoras en *E. coli*, de forma que pudieran dirigirse frente al TNT u otros compuestos de interés en vez de sus dianas normales.

<sup>85</sup> Physical Biosciences Division, Synthetic Biology. Berkeley Lab, UC Berkeley (<http://www.lbl.gov/synthbio>).

<sup>86</sup> Synthetic Biology 1.0, The First International Meeting on Synthetic Biology. Cambridge, June 10-12, 2004 (<http://web.mit.edu/synbio/release/conference/>).

<sup>87</sup> Herrera, S. (2005). Synthetic biology offers alternative pathways to natural products. *Nature Biotechnology*, 23, 3:270-271.

<sup>88</sup> Instituto J. Craig Venter (<http://www.venterinstitute.org>).

<sup>89</sup> Universidad de Princetown, Dpto. de Ingeniería eléctrica <http://www.ee.princeton.edu/people/Weiss.php>.

<sup>90</sup> Universidad de Princetown, Dpto. Biología molecular [http://www.molbio.princeton.edu/research\\_facultymember.php?id=62](http://www.molbio.princeton.edu/research_facultymember.php?id=62).

<sup>91</sup> Instituto de Tecnología de Massachussets, Departamento de Ingeniería biológica <http://web.mit.edu/be/index.htm>.

<sup>92</sup> Lawrence National Laboratory (LBNL), laboratorio de Biología <http://www.lbl.gov/pbd/synthbio/default.htm>.

<sup>93</sup> Universidad de Duke, Departamento de Bioquímica <http://www.biochem.duke.edu/Hellinga/hellinga.html>.

## 4.2. Europa y España

En lo referente a Europa, el programa europeo NEST<sup>94</sup> (Ciencias y Tecnologías Nuevas y Emergentes) se puso en marcha durante el VI Programa Marco hace 2 años. A diferencia del resto de iniciativas del VI Programa Marco, NEST se caracteriza porque sus prioridades de investigación no se determinaron al principio del VI Programa Marco. Su presupuesto (215M€) se reserva para campos nuevos y emergentes que ofrezcan un potencial real, y que se sitúen fuera de las áreas

temáticas financiadas por el resto de apartados del VI Programa Marco. El programa financia tres tipos de acciones (líneas de acción): ADVENTURE para proyectos de investigación en campos emergentes del conocimiento; INSIGHT para proyectos que evalúan nuevos descubrimientos y fenómenos que pueden presentar riesgos para la sociedad; y PATHFINDER para acciones a gran escala en campos emergentes de la ciencia que puedan resultar primordiales. Dentro de la línea de acción PATHFINDER existen diferentes iniciativas siendo una de ellas la Biología Sintética.

### PROYECTOS DE BIOLOGÍA SINTÉTICA FINANCIADOS EN LA PRIMERA CONVOCATORIA NEST - PATHFINDER

Proyecto	Coordinación	Socios	Duración y Financiación
<b>NETSENSOR<sup>95</sup></b> Diseño racional de redes genéticas capaces de detectar y corregir errores en vías de señalización celular.	Alemania: Laboratorio Europeo de Biología Molecular (EMBL) Alemania.	Francia: Celectis. Alemania: Escuela de Medicina de Hannover. España: Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas.	36 meses 1.989.840 €
<b>NEONUCLEI<sup>96</sup></b> Creación de análogos sintéticos de núcleos celulares.	Reino Unido: Universidad de Southampton.	Suecia: Universidad de Lund, Universidad de Tecnología de Chalmers. Portugal: Universidad de Coimbra. Alemania: Universidad Ludwig-Maximilians.	48 meses 2.464.667 €
<b>HYLIB<sup>97</sup></b> Producción de anticuerpos monoclonales a partir de librerías de hibridomas.	Alemania: Centro Alemán de Investigación del Cáncer.	Austria: Eucodis. República Checa: Academia de Ciencias de la República Checa. Francia: Instituto Francés para la Salud y la Investigación Médica. Alemania: Universidad de Göttingen.	48 meses 3.585.820 €
<b>EUROBIOSYN<sup>98</sup></b> Síntesis de azúcares complejos a escala comercial.	Suiza: Instituto Federal Suizo de Tecnología de Zurich.	Alemania: Universidad de Stuttgart. Dinamarca: Universidad Técnica de Dinamarca. España: Centro Nacional de Biotecnología.	36 meses 2.742.200 €
<b>SYNBIOLOGY<sup>99</sup></b> Análisis de la investigación en Biología Sintética en Europa y América del Norte.	Portugal: Sociedad Portuguesa de Innovación.	Alemania: Atg Biosynthetics GmbH. Grecia: Center for Economic Research and Environmental Strategy. Estados Unidos: Universidad de Maryland.	226.200 €

Tabla 5. Proyectos de Biología Sintética aprobados en la primera convocatoria NEST - PATHFINDER  
Fuente: Iniciativas PATHFINDER 2005/2006 ([http://www.cordis.lu/nect/path\\_2005-2006.htm#bio](http://www.cordis.lu/nect/path_2005-2006.htm#bio)).

<sup>94</sup> NEST: New and Emerging Science and Technology ([http://europa.eu.int/comm/research/fp6/nect/index\\_en.html](http://europa.eu.int/comm/research/fp6/nect/index_en.html)) ([ftp://ftp.cordis.lu/pub/nect/docs/synthetic\\_biology.pdf](ftp://ftp.cordis.lu/pub/nect/docs/synthetic_biology.pdf)).

<sup>95</sup> NETSENSOR: Design and engineering of gene networks to respond to alterations in signal transduction pathways.

<sup>96</sup> NEONUCLEI: Self-assembly of synthetic nuclei: key modules for semibiotic chemosynthetic systems.

<sup>97</sup> HYLIB: Human monoclonal antibodies from a library of hybridomas.

<sup>98</sup> EUROBIOSYN: A modular platform for biosynthesis of complex molecules.

<sup>99</sup> <http://www.atg-biosynthetics.com/nect-project.html>.

De los países participantes en esta primera convocatoria, Alemania se sitúa a la cabeza, ya que participa en todos y coordina dos de los cuatro proyectos vigentes. Tanto en NETSENSOR como EUROBIOSYN existe participación española por parte del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) y el Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC) respectivamente.

Dentro de los proyectos NEST-PATHFINDER en fase de negociación, en el año 2006, cabe destacar el proyecto BioModularH2, (Engineered Modular Bacterial Photoproduction of Hydrogen). Este proyecto pretende el diseño mediante procedimientos de ingeniería de una bacteria fotosintética para la producción de hidrógeno (siguiendo una metodología sistemática y multidisciplinar que utiliza los conceptos de partes, circuitos y sistemas). El proyecto está coordinado por la École Polytechnique de Francia y en ella participan investigadores de la Universidad Politécnica de Valencia pertenecientes al Grupo de Modelización Interdisciplinar InterTech<sup>100</sup>.

Un segundo proyecto NEST-PATHFINDER en fase de negociación consiste en la acción complementaria SynBioComm, que pretende crear una Comunidad de investigadores en Biología

Sintética y atraer a ingenieros con el fin de formar grupos interdisciplinares. Enmarcada en esta acción también se pretende organizar en febrero de 2007 el primer Congreso Europeo en Biología Sintética<sup>101</sup> y patrocinar la participación de grupos multidisciplinares de estudiantes europeos en la Competición de Verano en Biología Sintética, promocionada anualmente por el Instituto de Tecnología de Massachussets. La iniciativa recibe el nombre de iGEM (international Genetically Engineered Machine competition) y, en ella, cada uno de los equipos participantes se propone el objetivo de diseñar un circuito genético con una función interesante, crear un modelo matemático y comprobar su funcionamiento e implementarlo experimentalmente en el laboratorio. Este año participará por primera vez un equipo español, siendo además de los pocos grupos europeos registrados en el concurso. Dicho equipo aglutina estudiantes de diferentes especialidades, tanto de la Universidad Politécnica de Valencia como de la Universitat de València, y está coordinado por un grupo multidisciplinar de profesores entre los que se encuentran Pedro Fernández de Córdoba, Javier Urchueguía y Alfonso Jaramillo de la UPV y Albert Ferrando y Jesús Salgado de la Universidad de Valencia<sup>102</sup>.

#### Proyectos en fase de negociación dentro de la convocatoria PATHFINDER:

- NANOMOT - (Synthetic Biomimetic Nanoengines). Diseño de partes biológicas para su integración en nanomáquinas moleculares.
- ORTHOSOME - (An orthogonal episome). Sistema genético artificial basado en un tipo nuevo de ácidos nucleicos.
- PROBACTYS - (Programmable Bacterial Catalysts). Desarrollo de un catalizador programable de origen bacteriano.
- SynBioComm - Hacia una Comunidad de Biología Sintética.

Tabla 6. Proyectos de Biología Sintética en fase de negociación

Fuente: Iniciativas PATHFINDER 2005/2006 ([http://www.cordis.lu/nect/path\\_2005-2006.htm#bio](http://www.cordis.lu/nect/path_2005-2006.htm#bio)).

<sup>100</sup> Grupo de Modelización Interdisciplinar InterTech, Universidad Politécnica de Valencia ([www.intertech.upv.es](http://www.intertech.upv.es)).

<sup>101</sup> [http://www.syntheticbiology.ethz.ch/conf\\_2007/index](http://www.syntheticbiology.ethz.ch/conf_2007/index).

<sup>102</sup> iGEM, international Genetically Engineered Machine competition (<http://parts.mit.edu/igem>).

Grupo de Modelización Interdisciplinar InterTech, Universidad Politécnica de Valencia ([www.intertech.upv.es](http://www.intertech.upv.es)).

En el entorno del VI Programa Marco, pero fuera del programa NEST, se desarrolla también la actividad IST-FET donde se encuadra el proyecto PACE<sup>103</sup> (Programmable Artificial Cell Evolution) cuyo objetivo es crear células artificiales a partir de sus componentes fundamentales. Con un presupuesto de 8 M€, cuenta con la participación de trece universidades europeas y a su vez forma parte de un consorcio internacional denominado ProtoCell<sup>104</sup>. Dentro de las Universidades europeas que participan en el proyecto PACE, España participa con la Universidad Pompeu Fabra, en concreto el laboratorio de Sistemas Complejos del Instituto Municipal de Investigaciones Médicas (IMIM)<sup>105</sup>. La misión fundamental del grupo se sitúa dentro del área de las simulaciones y el desarrollo de modelos de dinámica y posible evolución de las células sintéticas que ellos denominan protocélulas. Para ello cuentan con la colaboración del Centro de Supercomputación de Barcelona<sup>106</sup>.

Por otra parte, varios grupos de investigación españoles pertenecientes al Centro de Astrobiología, Centro Nacional de Biotecnología, Universidad Complutense y Universidad de Valencia, han participado en un proyecto dedicado a la secuenciación del genoma de la bacteria endosimbionte *Buchnera aphidicola*<sup>107</sup>, bacteria que presenta uno de los genomas bacterianos más pequeños descritos hasta la fecha. Esta línea de investigación está siendo continuada por científicos del Instituto Cavanilles de Biodiversidad y Biología Evolutiva<sup>108</sup> y su siguiente paso sería la construcción de una célula viva con capacidad de crecer y reproducirse<sup>109</sup>. El resto de grupos de investigación españoles que poseen proyectos relacionados con Biología Sintética se recogen en el Anexo I del presente informe.

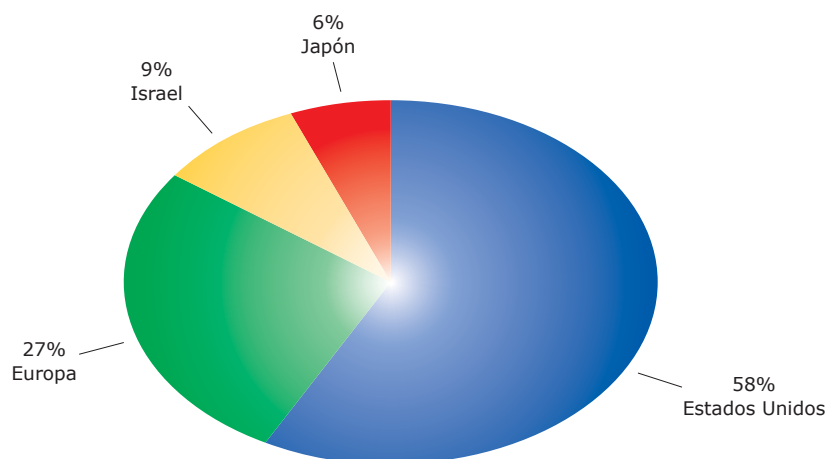


Figura 16. Comparativa de grupos de investigación en Biología Sintética.

Fuente: Synthetic Biology Applying Engineering to Biology. Report of a NEST High-Level Expert Group. UE 2005.

<sup>103</sup> Integrated Project PACE (<http://134.147.93.66/bmcmyp/Data/PACE/Public>).

<sup>104</sup> ProtoCell Website (<http://www.protocell.org>).

<sup>105</sup> PACE Complex Systems Lab Website (<http://complex.upf.es/~ricard/PACEsite.html>).

<sup>106</sup> Centro Nacional de Supercomputación de Barcelona (<http://www.bsc.org.es>).

<sup>107</sup> Van Ham, *et al.* (2003). Reductive genome evolution in *Buchnera aphidicola*. Proc Natl Acad Sci USA. 100: 581-6.

<sup>108</sup> Instituto Cavanilles de Biodiversidad y Biología Evolutiva, ([http://www.uv.es/~biodiver/c/inve/grup\\_gen\\_evolut.htm](http://www.uv.es/~biodiver/c/inve/grup_gen_evolut.htm)).

<sup>109</sup> Un estudio cifra en 206 el genoma mínimo de la vida. Diario EL PAIS 22 de septiembre de 2004.

## 5. Modelo de negocio de empresas relacionadas con la Biología Sintética

Hasta la fecha, el modelo empresarial que se corresponde con las empresas de Biología Sintética, se basa en colaboraciones con otras entidades para el desarrollo de productos ya existentes, o bien servicios personalizados de síntesis de genes y contratos de fabricación de dichos productos o fármacos.

Existen dos modelos de negocio diferenciados. Por una parte existen empresas que comercializan plataformas tecnológicas relacionadas con Biología Sintética, y por otro lado aquellas empresas que comercializan productos diseñados a partir de sus propias tecnologías. En ambos casos es común la firma de acuerdos y colaboraciones entre empresas, centros de investigación y otras entidades.

Un ejemplo del primer modelo de negocio es la empresa Blue Heron Biotechnology que comercializa la plataforma GeneMaker® para la síntesis de genes, o la empresa Metabolic Explorer que ha licenciado el uso de sus plataformas tecnológicas a empresas como Degussa y Biogemma para la producción del aminoácido L-metionina mediante nuevas rutas de síntesis. La síntesis de ADN es el campo relacionado con la Biología Sintética que tiene un mayor volumen de negocio, debido a la reducción en el coste de la síntesis de nucleótidos de los últimos años.

En cuanto a ejemplos de compañías que utilizan sus propias plataformas tecnológicas para el desarrollo de sus productos, Amyris Biotechnologies en colaboración con la Fundación Bill & Melinda Gates, el Instituto for OneWorld Health y la Universidad de Berkeley, pretende poner en marcha la producción industrial del fármaco antimalárico artemisina. Otro ejemplo es la empresa Codon Devices que ha desarrollado la plataforma BioFab para la síntesis génica y que tienen por objetivo la producción de fármacos y vacunas mediante Biología Sintética o Synthetic genomics que pretenden producir nuevos combustibles, fundamentalmente hidrógeno, mediante microorganismos sintéticos.

Las empresas Metabolic Explorer y Bio-Technical Resources comercializan L-Metionina y Glucosamina respectivamente, desarrolladas mediante técnicas de Biología Sintética. Biotika es una empresa europea que usa su propia plataforma tecnológica para el descubrimiento y producción de nuevos agentes terapéuticos.

En el anexo II del presente informe se muestra un listado completo de empresas que desarrollan tecnologías relacionadas con la Biología Sintética.

### PROYECTOS DE BIOLOGÍA SINTÉTICA DESARROLLADOS POR EMPRESAS

Empresa	Producto	Descripción
Amyris Biotechnologies	Artemisina	Fármaco antimalárico (comienzo de producción industrial en el año 2009).
Metabolic Explorer	L-Metionina	Aminoácido empleado como suplemento alimentario en piensos animales.
Bio-Technical Resources	Glucosamina	Aminoácido empleado como suplemento alimentario en pacientes con artritis.

Tabla 6. Proyectos de Biología Sintética desarrollados por empresas.

Fuente: Herrera, S. (2005). Synthetic biology offers alternative pathways to natural products. Nature Biotechnology, 23, 3:270-271.

## 6. Perspectivas futuras de la Biología Sintética

Tal y como demuestran recientes iniciativas europeas reflejadas en el presente informe, la creación de una comunidad investigadora en Biología Sintética tiene una importancia estratégica para la UE. El futuro desarrollo de la Biología Sintética supondrá un impacto para la biología y la biotecnología actual comparable al impacto que ha tenido la introducción de la informática en las distintas disciplinas científicas. Por ello, Europa necesita anticiparse a este hecho, y desarrollar las infraestructuras necesarias para acoger a esta nueva disciplina.

Con el objetivo de realizar una valoración de las perspectivas de desarrollo de las diferentes técnicas de Biología Sintética, se ha realizado una

encuesta a expertos que desarrollan su actividad investigadora en campos relacionados con la Biología Sintética<sup>110</sup> (las fichas elaboradas a partir de dichos cuestionarios se pueden consultar en el Anexo V del presente informe). Según los expertos consultados, las aplicaciones de Biología Sintética con unas perspectivas de desarrollo más inmediatas son las relacionadas con el Medio Ambiente, mientras que la Biomedicina se presenta como la aplicación con unas perspectivas de desarrollo a más largo plazo, el resto de aplicaciones se encuentran en una situación intermedia.



Figura 17. Aplicaciones de Biología Sintética y perspectivas de desarrollo. Fuente: elaboración propia.

### 6.1. Perspectivas de la Biología Sintética a corto plazo

Medio Ambiente es el campo de aplicación de la Biología Sintética que los expertos han valorado con unas perspectivas de desarrollo más cercanas en el tiempo y es la segunda aplicación tras la Biomedicina, que más expertos sitúan entre sus áreas de interés principal de la Biología Sintética.

Las técnicas de biosensores y biorremediación se presentan como las actividades con unas posibilidades de desarrollo más próximas,

situándolo para los próximos 5 años. Es en este dato donde los expertos consultados muestran una mayor unanimidad, situando los biosensores como la aplicación con un potencial de desarrollo más inminente.

El resto de aplicaciones de Biología Sintética que pertenecen al ámbito del Medio Ambiente, tales como la seguridad de organismos transgénicos y la explotación de reservas mineras de baja calidad, son situadas en un plazo de tiempo de 5 a 10 años.

<sup>110</sup> Encuesta realizada a 17 expertos que desarrollan su actividad investigadora en campos relacionados con la Biología Sintética, pertenecientes a centros públicos de investigación en el territorio español y europeo (anexo V).



## 6.2. Perspectivas a medio plazo

La síntesis de nuevos materiales se verá beneficiada por la Biología Sintética en varios puntos, yendo desde los procesos de síntesis y organización, hasta la integración de los componentes que formarán parte de estos nuevos materiales<sup>111</sup>. Los expertos consultados sitúan el desarrollo de esta disciplina en un plazo de tiempo de 5 a 10 años. Por añadidura, el desarrollo de nuevos materiales mediante técnicas de Biología Sintética se encuentra estrechamente relacionado con otra disciplina con grandes perspectivas de desarrollo, la nanotecnología.

En cuanto a las aplicaciones de la Biología Sintética relacionadas con Procesos Industriales, la necesidad de disponer de enzimas con características más específicas hace que este sea un campo con una gran actividad investigadora. Crear microorganismos capaces de producir enzimas con propiedades que no existen en la naturaleza supondrá un gran impacto en la biotecnología industrial debido al abanico de posibilidades que abrirá en este sector. Por todo esto, las expectativas depositadas en la síntesis de enzimas con aplicaciones industriales mediante técnicas de Biología Sintética, se sitúan para los próximos 5 o 10 años.

Otra de las aplicaciones de la Biología Sintética cuyas expectativas de desarrollo se presentan a medio plazo, es la producción de energía. El carácter limitado de los combustibles fósiles nos lleva a la búsqueda y desarrollo de energías alternativas más respetuosas con el Medio Ambiente. La Biología Sintética es una de las claves para identificar estas nuevas fuentes de energía. Los expertos sitúan el desarrollo de la producción de Bioenergía mediante Biología Sintética para los próximos 10 años. Gran parte del impulso que llevará al desarrollo de la producción de Bioenergía mediante técnicas de Biología Sintética, será debido a los importantes grupos de investigación que trabajan en este campo.

## 6.3. Perspectivas a largo plazo

El sector de la Biomedicina es el que más investigadores señalan como área de interés principal de la Biología Sintética. Según dichos expertos, las aplicaciones de Biología Sintética que se engloban dentro de la Biomedicina, alcanzarán un mayor grado de desarrollo en un período de tiempo comprendido entre 10 y 15 años, siendo la Terapia génica y la Medicina Personalizada, las aplicaciones que más tiempo tardarán en beneficiarse de los avances en Biología Sintética. La única excepción en este campo la constituye la Síntesis *in vivo* de fármacos, cuyo desarrollo es ubicado en los próximos 5 o 10 años. La síntesis *in vivo* de fármacos es la aplicación que ha aportado el mayor logro de la Biología Sintética hasta la fecha, la producción del fármaco antimalárico artemisina.

<sup>111</sup> Synthetic Biology Applying Engineering to Biology. Report of a NEST High-Level Expert Group EU 2005.

**Perspectivas de las aplicaciones de la Biología Sintética**

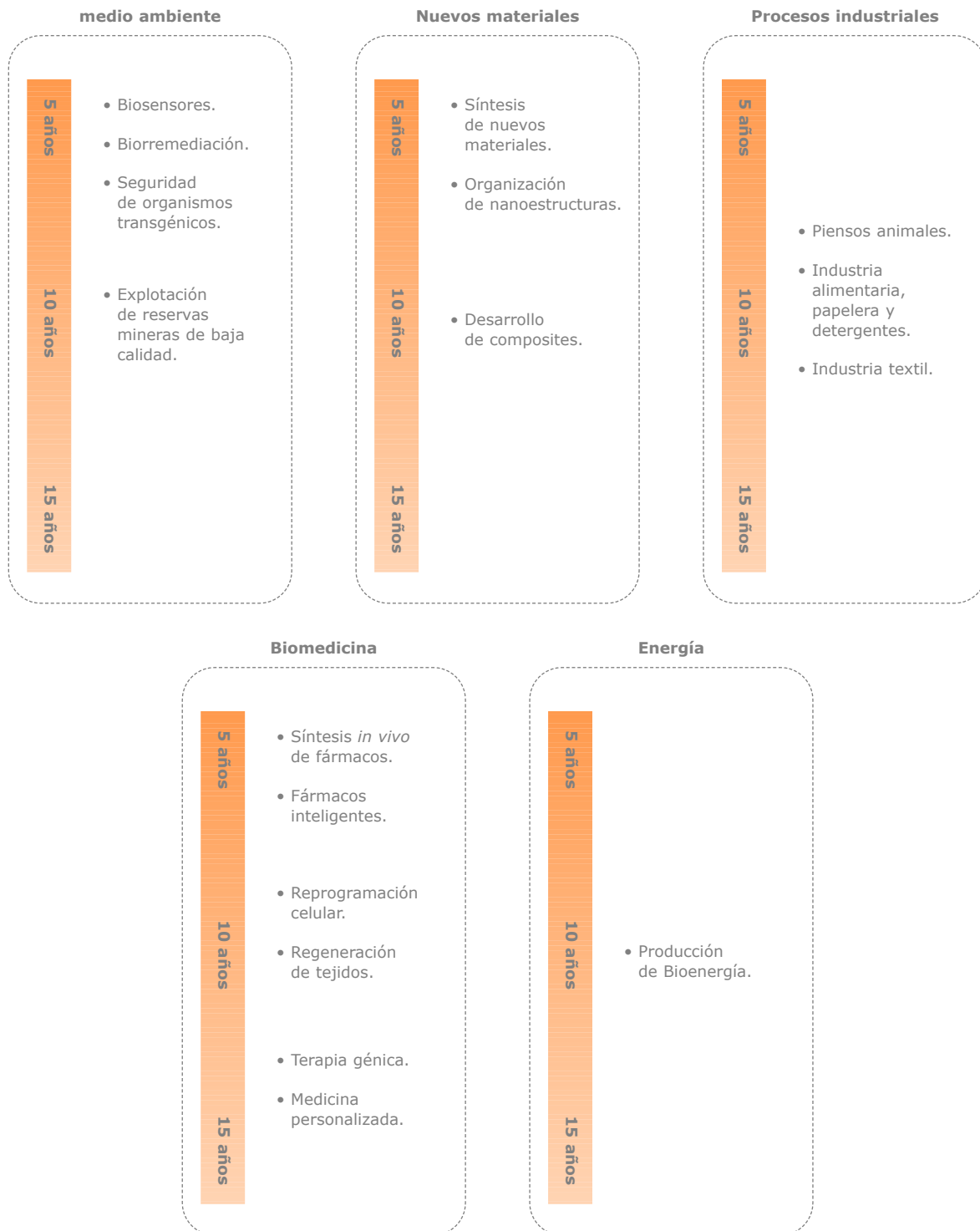


Figura 18. Perspectivas de desarrollo de las diversas aplicaciones de la Biología Sintética.  
Fuente: elaboración propia.

## 7. Barreras de la Biología Sintética

La Biología Sintética se puede contemplar como la ingeniería de los sistemas biológicos, por lo que algunos autores han señalado la necesidad de adoptar métodos de trabajo propios de la ingeniería para facilitar el progreso de las investigaciones. Las cuatro ideas básicas que parecen más relevantes para conseguir una verdadera Ingeniería de Sistemas Biológicos son la estandarización, el desacoplamiento, la abstracción y la evolución<sup>112</sup>.

### Puntos clave para el desarrollo de la Biología Sintética

- **Estandarización**<sup>113</sup>: es necesario estandarizar las "partes" biológicas para poder trabajar con mayor libertad. Se entiende por partes biológicas no sólo fragmentos de ADN, sino funciones biológicas básicas (por ejemplo la actividad de un promotor), medidas experimentales (como la concentración de una proteína) y las operaciones que un sistema pueda albergar (por ejemplo sus condiciones experimentales).
- **Reparto de tareas**: en Biología Sintética es necesario conseguir un reparto de tareas entre los procesos de diseño y fabricación, que permitiría por ejemplo que algunos grupos de investigación se dedicaran a la síntesis de piezas útiles de ADN, mientras que otros se centrarían en realizar construcciones con estas piezas, para lo cual cada grupo tan sólo necesitaría ser experto en su área de desarrollo.
- **Organización de Jerarquías**: la información que describe las funciones biológicas debe organizarse en base a diferentes niveles de complejidad usando jerarquías de abstracción, cuya utilidad reside en su capacidad para albergar información y administrar la complejidad de los sistemas biológicos.
- **Diseño de dispositivos autoreplicativos**: las máquinas que actualmente utilizamos como nuestros ordenadores o nuestros teléfonos móviles no están diseñadas para reproducir por sí mismas la próxima generación de máquinas. Pero los sistemas biológicos son capaces de autoreplicar su dotación genética. Sin embargo, al tener lugar este proceso se pueden producir errores. Para diseñar "máquinas biológicas" es necesario que previamente seamos capaces de detectar y corregir estos errores que se producen durante la replicación.

La valoración de los expertos cuyos grupos de investigación aparecen reflejados en el anexo V del presente informe, ha permitido elaborar un mapa de las principales necesidades y retos a los que se enfrenta la Biología Sintética para poder asentarse como una nueva disciplina científica.

Según los expertos consultados, el primer reto o medida a tomar forma parte de las Políticas Científicas, concretamente está relacionado con la financiación de proyectos multidisciplinares. Debido al carácter propio de la Biología Sintética, que abarca a disciplinas como la biología, la física, las matemáticas, la ingeniería o la informática, es

necesaria la creación y financiación de proyectos multidisciplinares que sean capaces de integrar a todas estas disciplinas.

En relación con las infraestructuras el principal reto identificado por los expertos es la creación y consolidación de grupos de excelencia. A pesar de no haber sido identificado por los expertos consultados como uno de los principales retos en cuanto a las infraestructuras, la creación de bases de datos de partes biológicas estandarizadas es una prioridad en otras fuentes consultadas<sup>114</sup>. En este objetivo ya se está trabajando en el Instituto de Tecnología de Massachussets, en el que se ha creado un Registro de partes biológicas estandarizadas<sup>115</sup>.

<sup>112</sup> Drew Endy (2005). Foundations for engineering biology. NATURE Vol 438 24: 449-453.

<sup>113</sup> Un ejemplo de propuesta de estandarización es la medida del flujo de moléculas de ARN Polimerasa a través del ADN (PoPS - Polymerase per Second), el nivel de PoPS viene dado por la cantidad de ARN polimerasas que "ruedan" a través de un punto determinado de una cadena de ADN en un momento concreto. Este flujo es análogo a una corriente de electrones que atraviesa un cable (Fuente: web <http://parts.mit.edu/r/parts/htdocs/AbstractionHierarchy/index.cgi>).

<sup>114</sup> Synthetic Biology Applying Engineering to Biology. Report of a NEST High-Level Expert Group EU 2005.

<sup>115</sup> Registry of Standard Biological Parts (Website <http://parts.mit.edu/>).

En cuanto a la educación es necesaria la creación de programas de especialización en Biología Sintética y el desarrollo de herramientas educativas que proporcionen conocimientos integrales de las diferentes disciplinas que forman parte de la Biología Sintética. Estas nuevas herramientas educativas tendrán que plantearse tanto a largo plazo para dotar de una formación integral a las futuras generaciones de especialistas en Biología Sintética, como a corto plazo para completar las carencias formativas de aquellas personas que pretendan introducirse dentro del campo de la Biología Sintética. Acciones complementarias como la Competición de verano de estudiantes iGEM mencionada con anterioridad, organizada por el Instituto Tecnológico de Massachussets (MIT) son muy interesantes ya que suponen una nueva forma de enseñanza y al mismo tiempo una herramienta de promoción.

Debido a que la Biología Sintética es una disciplina de reciente creación, ésta tiene unas necesidades de difusión evidentes. Para contribuir a la difusión es de gran importancia la creación de redes y consorcios de colaboración entre investigadores así como promover entre científicos y estudiantes el concepto de Biología Sintética como nueva disciplina. También es importante promover actividades como conferencias en la línea de la Conferencia Internacional en Biología Sintética Synthetic Biology 1.0 organizada por el Instituto de Tecnología de Massachussets en junio de 2004 o Synthetic Biology 2.0 que tuvo lugar en mayo de 2006 en la Universidad de Berkely<sup>116</sup>.

En cuanto a las barreras técnicas que presenta la Biología Sintética, los expertos han identificado dos grupos diferenciados en orden de importancia. El primer grupo de técnicas está compuesto por 5 puntos clave para desarrollo de la disciplina, estos son la identificación del número de genes mínimo y suficiente para crear organismos autónomos, la identificación de las unidades básicas que componen los circuitos genéticos, la integración de los componentes de los sistemas biológicos diseñados en el laboratorio en organismos autónomos, la formulación de modelos matemáticos más robustos que los actuales y el desarrollo de herramientas de software más potentes. El segundo grupo de retos en referencia a las técnicas de Biología Sintética está formado por la replicación de ADN artificial mediante enzimas naturales, y la síntesis a gran escala de ácidos nucleicos con mayor estabilidad. En referencia a la síntesis de ADN, en los próximos años se espera que se produzca una disminución progresiva en el coste asociado a los procesos de síntesis y un aumento de la longitud de las cadenas sintetizadas, así como una mejora en los métodos de corrección de errores<sup>117</sup>. Las técnicas de secuenciación también han experimentado un descenso en precios y un aumento en la rapidez del proceso de secuenciación<sup>118</sup>. Estos avances supondrán un impulso para la Biología Sintética en el sentido de que permitirán una mayor rapidez en el diseño, fabricación y análisis de los sistemas biológicos sintéticos.

---

<sup>116</sup> 2ª Conferencia Internacional de Biología Sintética "Synthetic Biology 2.0" Website: <http://pbd.lbl.gov/sbconf/>.

<sup>117</sup> Synthetic Genomes: Technologies and Impact (2004). Dpto. de Energía de EE.UU.

<sup>118</sup> The race for the \$1000 Genome (2006) Science 311: 1544-1546.

### Barreras que ha de superar la Biología Sintética

- Identificar, caracterizar y diseñar las **partes básicas** de sistemas sintéticos complejos con un comportamiento programable, controlable y robusto. Estas partes básicas no son simples fragmentos de ADN, sino unidades funcionales, que a diferencia de los componentes de un circuito electrónico, son siempre dependientes del contexto en el que se encuentran.
- Desarrollar procedimientos eficientes para **integrar** estas partes en los sistemas sintéticos complejos de los que formarán parte, para con ello conseguir "crear" un mecanismo celular con nuevas funciones o capacidades. La capacidad de sintetizar y ensamblar grandes fragmentos de DNA, hasta la dimensión de un cromosoma, así como reemplazar genomas naturales por sintéticos sigue siendo el principal obstáculo a superar.
- Crear un marco común para la **caracterización y estandarización** de las partes biológicas, que llevará a una especialización y división de trabajos entre los ingenieros que se dediquen al diseño de elementos básicos y los que se dediquen al diseño de sistemas complejos.
- El control del ruido de los sistemas biológicos no naturales es una de las grandes limitaciones de la Biología Sintética. La transmisión de señales entre componentes en electrónica se pueden canalizar mediante conexiones físicas, mientras que en las células los portadores de las señales son siempre moléculas difusibles, lo que genera ruido de fondo que es intrínseco a los fenómenos vivos.

Por último también es importante tener en cuenta las implicaciones éticas y legales de la Biología Sintética, por lo que sería de gran valor la formulación de una legislación aplicable al uso de microorganismos desarrollados mediante Biología Sintética y sus productos.



<sup>1</sup> Limitaciones técnicas:

- Identificación del número de genes mínimo y suficiente para crear organismos autónomos.
- Identificación de las unidades básicas que componen los circuitos genéticos.
- Integración de los componentes de los sistemas biológicos diseñados en el laboratorio en organismos autónomos.
- Formulación de modelos matemáticos más robustos que los actuales.
- Desarrollo de herramientas de software más potentes.

<sup>2</sup> Limitaciones técnicas:

- Síntesis a gran escala de ácidos nucleicos con mayor estabilidad.
- Replicación de ADN artificial mediante enzimas naturales.

Figura 19. Grado de relevancia de las diferentes necesidades o limitaciones de la Biología Sintética.

Fuente: elaboración propia.

## 8. Conclusiones

Las **aplicaciones de la Biología Sintética** son muy diversas, aunque su mayor potencial radica en aquellas áreas en las cuales la biotecnología tradicional no ha sabido solucionar algunos problemas, o bien no dispone de tecnología adecuada. La síntesis *in vivo* de fármacos mediante estrategias de Biología Sintética no es rentable para aquellos compuestos que la industria química o farmacéutica ya es capaz de sintetizar mediante los métodos actuales de biotecnología tradicional. La competitividad en precio y calidad que alcanza su producción en la actualidad es difícil de superar por cualquier otra técnica a pesar de su novedad. Por esta razón, la síntesis *in vivo* de fármacos por medio de técnicas de Biología Sintética poseerá su principal nicho de mercado en la producción de aquellos compuestos para los cuales su producción es compleja mediante las técnicas actuales, como ocurre con los antibióticos (mejora de la reorganización de las proteínas modulares), o bien todavía no se ha conseguido una síntesis completa de su compuesto activo. Esto último es el caso de numerosos fármacos compuestos por proteínas que sólo poseen actividad terapéutica en su forma glicosilada.

Uno de los principales retos a los que se enfrenta la Biología Sintética radica en la capacidad para **construir redes genéticas cada vez más complejas** y diversas en cuanto a sus componentes. Para ello sería necesario el desarrollo de técnicas que permitan a la célula o microorganismo el ensamblaje, crecimiento, evolución y selección de circuitos o redes genéticas con los comportamientos deseados. Esto permitiría la construcción de circuitos genéticos sintéticos mucho más complejos, con el objetivo de reprogramar la función celular. Las estrategias futuras irían encaminadas al desarrollo de técnicas eficientes para programar la función celular a través de la **combinación de procesos** de evolución *in silico* y la evolución directa controlada de circuitos y redes genéticas *in vivo*.

Algunos expertos mundiales en Biología Sintética señalan que el reto actual de la Biología Sintética no se centra tan solo en solventar las barreras tecnológicas, ya que el desarrollo de herramientas genómicas y proteómicas de los últimos años permitirá un estudio mucho más rápido de las rutas metabólicas, sino en el **mantenimiento de las expectativas** creadas respecto a esta nueva disciplina. Las empresas de capital riesgo y compañías biotecnológicas mostraron hace unos años su interés por la Biología Sintética, y actualmente este interés parece haber decaído a la espera de nuevos resultados. Parte de este problema radica en la confusión que existe en definir dónde comienzan disciplinas como la biología industrial, la ingeniería genómica y metabólica, y la Biología Sintética. En el futuro, la Biología Sintética se convertirá en una estrategia plenamente implantada en la industria farmacéutica y biotecnológica, momento en cual se producirá una especialización y división del trabajo entre los diseñadores de componentes básicos o "partes biológicas" y los diseñadores de sistemas complejos.

El reto más importante de la Biología Sintética y la Biología de Sistemas recaerá en la **integración de disciplinas** hasta ahora alejadas entre sí, como la biológica, ingeniería, tecnologías de la información, ciencias de la computación, química, y nanotecnología, para converger en una estrategia que proporcione una visión más compleja de la vida.

La Biología Sintética supone, junto a la Biología de Sistemas, una revolución en la forma en que se investigará en las Ciencias de la Vida. Debido al carácter multidisciplinar de la Biología Sintética, es necesario el desarrollo de **nuevas herramientas educativas**, tanto a largo plazo para dotar de una formación integral a las futuras generaciones, como a corto plazo para completar las carencias formativas de aquellos investigadores que pretendan introducirse dentro del campo de la Biología Sintética. Cabe señalar que los mejores científicos internacionales de este sector son ingenieros eléctricos y no biólogos, por lo que es fundamental que se atraiga a estos expertos si se pretende que España alcance una posición relevante en el campo de la Biología Sintética.

Debido a que la Biología Sintética es una disciplina emergente, España deberá anticiparse a este hecho y fomentar la **creación y consolidación de grupos multidisciplinarios** de investigación en Biología Sintética. En la actualidad, son pocos los grupos españoles especializados en esta nueva disciplina. Sin embargo, se han identificado numerosos grupos procedentes de diferentes disciplinas que de alguna forma poseen líneas y proyectos directamente relacionados con la Biología Sintética.

Por último, cabe incidir en que la Biología Sintética se encuentra en las primeras etapas de su desarrollo como disciplina científica, y por ese motivo sus aplicaciones no están plenamente desarrolladas. Es necesario por tanto, que se produzca un avance en las tecnologías que la sustentan para que la disciplina despegue y se cumplan las expectativas. De la misma forma que los avances en las técnicas de secuenciación o espectrometría de masas supusieron un impulso acelerado en la secuenciación de genomas completos, superando las perspectivas de desarrollo iniciales, los avances en el desarrollo de genomas mínimos, de circuitos genéticos o de microorganismos con el código genético expandido supondrán una disminución en el tiempo previsto de desarrollo de aplicaciones concretas. El campo cuyo desarrollo parece más inminente es el de los biosensores y la biorremediación mientras que otras aplicaciones como la medicina personalizada o la terapia génica se presentan con un desarrollo más espaciado en el tiempo.

## Anexos

### Anexo I: Proyectos de investigación españoles relacionados con Biología Sintética

Centro	Título del proyecto	Duración	Financiación
Instituto de Biología Molecular y celular de plantas (CSIC). Dpto. de Evolución y variabilidad viral.	Evolución experimental de virus vegetales: caracterización de efectos mutacionales e implicaciones evolutivas de la segmentación genómica.	2003	PN
	EMBO Young Investigator Award.	2004	EMBO-MEC
	Experimental test of the interplay between deleterious mutations and parasitic load in the evolution and maintenance of sexual reproduction.	—	—
Centro de Investigaciones Biológicas, (CIB-CSIC). Dpto. de Estructura y función de proteínas, grupo de Biofísica de interacciones moleculares.	Interacciones macromoleculares en procesos biológicos esenciales: caracterización biofísica en medios fisiológicamente aglomerados.	2006-2008	MEC
	Interacciones funcionales en el septador bacteriano: influencia de la aglomeración macromolecular intracelular.	2002-2005	MCyT
Centro de Investigaciones Biológicas (CIB-CSIC). Dpto. de Microbiología Molecular. Grupo de Biotecnología ambiental.	Mejora de la producción de glutaril acilasa.	2001-2004	—
	Estudio bioquímico y genético de las principales rutas que integran el catabolón del fenilacetil-CoA.	2000-2003	—
	Biological containment of recombinant bacteria that degrade pollutants (abc systems).	1997-2000	UE
Instituto de Ciencia de los Materiales de Madrid (CSIC). Dpto. Física e Ingeniería de Superficies.	Sistemas moleculares nanoestructurados.	2003-2006	DGICYT
	Hacia un nuevo tipo de biosensor basado en el uso de ácidos nucleicos peptídicos y nanopartícula.	2004-2005	CSIC
Instituto de Ciencia de los Materiales de Madrid (CSIC). Dpto. materiales particulados.	Microbial Fuel-Cells.	2004	CSIC
	Microorganisms Immobilized on Inorganic and Hybrid Host Matrixes for Carbon Sequestration.	—	Fundación Domingo Martínez
Instituto de Catálisis y petroleoquímica, CSIC. Grupo de Biocatálisis Aplicada.	Screening in soil microbial metagenome of new enzymes with lipase activity.	2003-2006	CICYT
	Biotechnological application of novel enzymes from metagenome libraries BIOMELI-PROJECT.	2004-2005	UE
	Improved lipase synthesis of sugar esters by combined enzyme and solvent engineering.	1998-2000	UE



**PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN ESPAÑOLES RELACIONADOS CON BIOLOGÍA SINTÉTICA  
(continuación)**

Centro	Título del proyecto	Duración	Financiación
Instituto de Catálisis y petroquímica, CSIC. Grupo de Biocatálisis Aplicada.	Síntesis enzimática de oligosacáridos prebióticos (de primera y segunda generación) mediante la reacción de aceptor catalizada por glucosiltransferasas inmovilizadas.	2001-2004	CICYT
	Evolución dirigida de enzimas (línea de investigación).	—	—
	Desarrollo de la "Tecnología de Conversión de Bioetanol en Hidrógeno como Combustible Alternativo" (Proyecto HIDROFUEL).	2002-2003	PN (Energía)
	Advanced Prediction, "Monitoring and Controlling of Anaerobic Digestion Processes Behaviour Towards Biogas Usage in Fuel Cells" (AMONCO).	2001-2004	UE (V PM)
	"Biomass Fermentation Towards Usage in Fuel Cells" (BFCNet).	2002-2004	European Science Foundation Network
	The Fuel Cell Testing and Standardisation Network (FCTESTNET).	2002-2005	UE (V PM)
	Thematic Network on Solid Oxide Fuel Cell Technology (SOFCNET).	2002-2005	UE (V PM)
Estación experimental el Zaidín - CSIC. Dpto. Bioquímica, Biología Celular y Molecular de Plantas Grupo de degradación de tóxicos orgánicos.	Bacterias resistentes a tolueno: bases moleculares de la tolerancia y degradación de tolueno.	2004-2006	CICYT
	Solvent-tolerant bacteria allowing a broader performance of biotransformation or organic compounds in two-phases fermentation systems.	2002-2004	UE
	Eco-genomic survey of microbial diversity for lindane degradation: formation of catalysts for site-intervention (LINDANE).	2002-2005	—
	Biosensors for in situ evaluation of bioavailability of pollutants based on transcriptional regulators à la carte (BIOCARTE).	2003-2005	—
	Búsqueda, identificación y caracterización de microorganismos marinos tolerantes a disolventes orgánicos con capacidad de degradar fenantreno y antraceno.	2003-2006	CICYT
Instituto de Biología Molecular de Barcelona (IBMB-CSIC). Laboratorio de Biología Estructural.	Síntesis de oligonucleótidos modificados para su utilización en la fabricación de nanocircuitos.	—	—
	Síntesis de oligonucleótidos que contienen 8-aminopurinas con propiedades estabilizadoras de hélices triples.	—	—
	Síntesis de conjugados oligonucleótido-péptido y de ácidos nucleicos peptídicos (PNA).	—	—

**PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN ESPAÑOLES RELACIONADOS CON BIOLOGÍA SINTÉTICA  
(continuación)**

Centro	Título del proyecto	Duración	Financiación
Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC). Dpto. Biotecnología Microbiana. Grupo de biorremediación.	EUROBIOSYN (A modular platform for biosynthesis of complex molecules).	—	UE
	PROBACTIS (Programmable Bacterial Catalysts).	—	UE
	Seguimiento de contaminantes químicos en el medio ambiente con biosensores microbianos basados en reguladores transcripcionales.	—	CAM
	Aplicación de la Biodiversidad Molecular al diseño de estrategias de biorremediación de suelos contaminados con arsénico.	2002	CAM
	Exploiting genomics foto engineer an environmentally friendly microorganisms for bioremediation purposes.	2000	UE
	Biosensors for <i>in situ</i> evaluation of bioavailability of pollutions based on transcriptional regulators a la carte.	2002	UE
Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC). Dpto. Biotecnología Microbiana. Grupo de Estrés e hipermutación en bacterias.	Autorregulación y respuesta en circuitos naturales.	—	—
	Hipermutación como mecanismo adaptativo en bacterias.	—	—
Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC). Dpto. Biotecnología Microbiana. Grupo de Regulación del metabolismo de hidrocarburos en bacterias.	Genómica funcional para la resolución de problemas medioambientales y de salud.	2002-2005	DGI-MCYT
	Regulación de rutas de degradación de alcanos en Pseudomonas.	2000-2003	—
	Biodegradación de hidrocarburos y derivados por Pseudomonas putida.	2001-2003	—
	Desarrollo de biocatalizadores para el aprovechamiento de residuos de petróleo y sus derivados.	1997-1999	CAM
	Control fisiológico de las rutas de degradación de hidrocarburos en Pseudomonas putida.	2002-2005	DGI-MCYT
Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC). Dpto. Biotecnología Microbiana. Grupo de control genético del ciclo celular.	SANITAS - Screening Assays for New Bacterial Inhibitors Based on Target Active in Septation.	2001-2004	UE
	BINSEP - Búsqueda de nuevos inhibidores que bloqueen blancos necesarios para la septación.	2001-2004	MCyT
	Procesos de ensamblaje e integración en la división celular: estudio y aplicación.	2001-2005	MCyT
	El perfil de expresión esencial de <i>Salmonella</i> : división celular, viabilidad y persistencia.	2004-2007	MCyT

**PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN ESPAÑOLES RELACIONADOS CON BIOLOGÍA SINTÉTICA  
(continuación)**

Centro	Título del proyecto	Duración	Financiación
Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC). Dpto. de Estructura de macromoléculas y Bioinformática.	New electron microscopy approaches for studying protein complexes and cellular supramolecular architecture.	2004-2009	UE
	Análisis de complejos macromoleculares mediante técnicas microscópicas.	2002-2005	MCYT
	A multidisciplinary approach to determine the structures of protein complexes in a model organism.	—	UE
	Control mechanism for the production of <i>Birnavirus</i> capsids.	2004	CAM
	A modular platform for engineering of nanomechanical actuator building blocks NANOMOT.	—	UE
	Genefun: in-silico prediction for gene function.	2004-2007	UE
	Análisis bioinformático del genoma de streptomyces.	2004-2007	UE
	Integración de la información en Bacterias: Evolución y Genómica Comparada.	2004-2007	PN
Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas (CIEMAT-CSIC). Área de Energía, Combustión Gasificación.	Fraccionamiento de la Biomasa para su Aprovechamiento Integral. Obtención de Etanol Combustible. Evaluación, Caracterización, Pretratamiento y Optimización de la Biomasa como Recurso Energético. Desarrollo de Sistemas de Análisis de la Biomasa como Combustible.	—	—
Centro de Astrobiología, CAB (CSIC-INTA). Laboratorio de Evolución Molecular.	Requerimientos mínimos de sistemas replicativos automantenidos: fidelidad, memoria molecular y transducción de energía.	2001-2003	CICYT
	Detección de genomas minoritarios en cuasiespecies: aplicación al desarrollo de un nuevo método de diagnóstico de virus patógenos basado en memoria molecular.	2001-2002	CAM
	Dinámica y tiempos de evolución y permanencia de especies en sistemas biológicos: transformaciones bioquímicas, sistemas celulares automantenidos, cuasiespecies virales y especies bacterianas.	2003	PN
	Estudio de polimorfismos genéticos, memoria molecular y dinámica poblacional en cuasiespecies víricas.	—	—
	Unión selectiva de moléculas de ácidos nucleicos a diferentes superficies minerales de interés prebiótico.	—	—

**PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN ESPAÑOLES RELACIONADOS CON BIOLOGÍA SINTÉTICA  
(continuación)**

Centro	Título del proyecto	Duración	Financiación
Centro de Astrobiología, CAB (CSIC-INTA). Laboratorio de Evolución Molecular.	Caracterización del espectro de mutantes de cuasiespecies virales a nivel fenotípico y genotípico.	—	—
	Evolución de secuencias de ácidos nucleicos <i>in vitro</i> .	—	—
	Mundo RNA: la relación secuencia-estructura-función en el origen de la evolución darwiniana.	—	—
Centro de Astrobiología, CAB (CSIC-INTA). Laboratorio de Extremofilia.	Desarrollo de procesos biotecnológicos de tratamiento de combustibles fósiles y residuos, eficaces y rentables a la vez que compatibles con el medio ambiente.	1999-2002	—
Centro de Astrobiología, CAB (CSIC-INTA). Área de Energías renovables, Dpto. de Aerodinámica y propulsión.	Tecnologías de producción, almacenamiento y utilización de hidrógeno como combustible limpio.	—	—
Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO). Programa de Terapias experimentales.	NetSensor-Design and Engineering of gene networks to respond to and correct alterations in signal transduction pathways.	2005-2008	UE
	COMBIO.	2004-2007	UE
Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO). Laboratorio de Biología evolutiva de Sistemas.	Rediseño de redes genéticas naturales en <i>E. coli</i> .	—	—
	Comparación del funcionamiento de diferentes tipos de redes genéticas asociadas a osciladores (relojes) moleculares.	—	—
	Stem cell dynamics.	—	—
	Cellular oscillators.	—	—
	Genome structure in eukaryotes.	—	—
	Design principles of genetic networks.	—	—
	Cancer Somatic Evolution and Progression.	—	—
	Modular Organization of Protein Networks.	—	—
Enviromental Constrains and the Architecture of Networks.	—	—	

**PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN ESPAÑOLES RELACIONADOS CON BIOLOGÍA SINTÉTICA  
(continuación)**

Centro	Título del proyecto	Duración	Financiación
Universidad Ramon LLul. Instituto Químico de Sarriá. Grupo de Química Biológica y Biotecnología.	Mycoplasma as minimal cell for genomic, metabolic and cell engineering. II Expression and enzyme structure/function.	2002-2003	MCyT
	Enzyme Discovery in Hybrid Aspen for Fibre Engineering (EDEN).	2001-2005	UE
	Mycoplasma as minimal cell for genomic, metabolic and cell engineering.	2001	MCyT
	Rational design, synthesis and biological evaluation of drug leaders potentially active in the treatment of transthyretin-associated amyloid diseases.	2000-2003	Fundació La Caixa
	Structural and functional analysis of a key enzyme in xenoantigens biosynthesis: rational design of inhibitors as therapeutic agents to prevent xenotransplant acute rejection.	2000-2003	Institut Químic de Sarriá
	Redesign by protein engineering of glucohydrolases relevant to food technology and biotechnology: mechanism and applications in biocatalysis.	1997-2000	Ministerio de Educación y Ciencia
Centre de Regulació Genòmica (CRG). Grupo de Diseño de Sistemas Biológicos.	EC Nest: Netsensor.	2005-2007	UE
	EC Strep: COMBIO.	2004-2006	UE
	EC IP Interactome.	2004-2008	UE
Centre de Regulació Genòmica (CRG). Grupo de Ingeniería de Red Génica.	EC Nest: Netsensor	2005-2007	UE
	Construcción de redes genéticas sintéticas (línea de investigación).	—	—
	Modelos computacionales (línea de investigación).	—	—
	Ingeniería de proteínas (línea de investigación).	—	—
Universidad Complutense de Madrid (UCM). Dpto. de Bioquímica y Biología Molecular I, Grupo de Biofísica.	Líneas: dinámica y tiempos de evolución y permanencia de especies en sistemas biológicos: transformaciones bioquímicas, sistemas celulares automantenidos, cuasiespecies virales y especies bacterianas.	2003	MCyT
Universidad Complutense de Madrid (UCM). Dpto. de CC. Químicas. Grupo de Genética Molecular.	Ingeniería Metabólica de microorganismos (línea de investigación).	—	—

**PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN ESPAÑOLES RELACIONADOS CON BIOLOGÍA SINTÉTICA  
(continuación)**

Centro	Título del proyecto	Duración	Financiación
Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBMSO-UAM). Unidad de Inmunología y Virología.	Diseño racional y por evolución dirigida para incrementar la estabilidad de cápsidas víricas mediante ingeniería de proteínas.	2003-2006	DGI
Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBMSO-UAM). Unidad de Bioinformática	Descubrimiento de redes genéticas (línea de investigación).	—	—
	Simulación del proceso de reconocimiento molecular entre biomoléculas (línea de investigación).	—	—
Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBMSO-UAM). Unidad de Control de la Expresión génica.	Genómica de <i>Streptomyces</i> en relación a la producción de compuestos con actividad farmacológica e industrial.	2004-2007	PN
Universidad Autónoma de Madrid (UAM). Fac. Ciencias.	Diseño racional y por evolución dirigida para incrementar la estabilidad de cápsidas víricas mediante ingeniería de proteínas.	2003-2006	DGI
Universidad Autónoma de Madrid (UAM). Fac. Ciencias. Dpto. Física de la materia condensada.	Desarrollo y aplicación de métodos eficientes de simulación mecanocuántica en sistemas complejos nanoestructuras y biomoléculas.	2003	MCyT
	DNA based molecular nanowires.	2002	UE
Universidad Autónoma de Madrid (UAM). Fac. Ciencias. Dpto. Física aplicada.	Preparación y caracterización de materiales nanoestructurados para aplicaciones en biosensores e ingeniería de tejidos.	2003	MCyT
	Biosensores basados en compuestos nanoestructurados de silicio.	2004	MCyT
Universidad Autónoma de Madrid (UAM). Fac. Ciencias. Dpto. de Física Teórica. Grupo Neurociencia Computacional.	Papel de las conexiones de retroalimentación en <i>Drosophila</i> .	2006	Comunidad de Madrid-UAM
	Aprendizaje y memoria en las redes neuronales de animales durante comportamiento.	2004-2006	Royal Society-International Joint Project Europe
Universidad Autónoma de Madrid (UAM). Instituto Nicolás Cabrera.	Functional interactions in the bacterial septal complex: influence of the membrane lipid environment.	2002	MCyT

**PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN ESPAÑOLES RELACIONADOS CON BIOLOGÍA SINTÉTICA  
(continuación)**

Centro	Título del proyecto	Duración	Financiación
Univ. Politécnica de Madrid (UPM). Fac. de Informática. Dpto. de Inteligencia Artificial.	Nuevos Desarrollos en la Computación Molecular con ADN y en la Computación Celular con Membranas.	—	MEC
	Red Temática Española de Computación Molecular.	—	CICT
	Data Mining Algorithm Incubator.	—	UE
Univ. Politécnica de Madrid (UPM). Escuela Técnica Superior de Ingenieros Industriales. Dpto. Ingeniería Química Industrial y del Medio Ambiente.	Nanoestructuras dendríticas organometálicas homo- y retero-polimetálicas con Actividad Redox: Aplicaciones en Electrocatalisis, Reconocimiento molecular y como sensores.	—	DGESIC
	Aplicaciones de nuevas macromoléculas dendríticas en la construcción de sensores y biosensores.	2004	DGI
Univ. Alcalá de Henares (UAH). Fac. de Ciencias. Dpto. de química analítica e ingeniería química.	INTELLISENS: Intelligent Signal Processing of Biosensor Arrays for Monitoring Wastewaters: Aiming towards allarm systems.	2000-2003	UE
	Sensores de DNA: Estudio de nuevos sistemas de transducción electroquímicos.	2000-2001	UA?
Universidad de Santiago de Compostela.	Bioreactive composite scaffold design for improved vascular conection of tissue-engineered products (VASCUPLUG).	2005-2007	Proxectos Xunta
	Nanotechnologies for bio-inspired polysaccharides: biological 'decoys' designed as knowledge-based multifunctional materials (NANOBIOSACHARIDES).	2005-2007	Proxectos Xunta
	Bioreactive Composite Scaffold Design for Improved Vascular Connexion of Tissue-Engineered Products (VASCUPLUG).	2005-2008	UE
	Deseño de novos vehículos sintéticos dirixidos á terapia xénica do cancro: nanopartículas biodegradables funcionalizadas.	2003-2006	Proxectos Xunta
Universidad de Cantabria.	Understanding the secretory machinery of living cells: mathematical models and computational tools.	—	FBBVA
Universidad de Vigo.	Bioinformatic selection of models of protein evolution.	—	FBBVA
Universidad de Sevilla. Dpto. de Ciencia Computacional e Inteligencia Artificial.	Desarrollo, verificación y automatización de modelos moleculares y celulares con membranas.	2005-2005	MCyT
	Clasificación de funciones computables mediante especificaciones aritméticas.	1997-2000	MCyT
	Red Temática Española de Computación Molecular con ADN y Computación Celular con membranas	2003-2005	MCyT

## PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN ESPAÑOLES RELACIONADOS CON BIOLOGÍA SINTÉTICA (continuación)

Centro	Título del proyecto	Duración	Financiación
Universidad de Murcia. Fac. de Biología. Dpto. de Bioquímica	Evolución dirigida de una acetil xilan esterasa con aplicación industrial.	2004-2007	MCyT
	Evolución dirigida de esterasas microbianas como alternativa a la esterasa de hígado de cerdo.	2005-2007	—
	Diseño de estrategias de ingeniería metabólica y de biología de sistemas en biotransformaciones y su aplicación a la producción de l(-)-car.	2005-2008	MEC
	Aplicación de la bioinformática y la optimización de los niveles de expresión génica a la mejora de la síntesis biocatalítica de l-carnitina por <i>Escheriachia coli</i> .	2005-2008	Proyectos industriales/ regionales
Universidad de Murcia. Fac. de Química. Ingeniería química, análisis y simulación de procesos químicos, bioquímicos y de membrana.	Modelización y simulación de biorreactores de membrana. Aplicación a distintos sistemas enzimáticos.	2001-2004	MCyT
	Dinámica de macromoléculas biológicas y polímeros sintéticos.	2003-2006	MCyT
Universidad de Navarra. Dpto. de Farmacología clínica.	Búsqueda de nuevos agentes neuroprotectores mediante diseño racional y diversidad molecular como estrategias convergentes.	2003-2006	MCyT
Universidad Politécnica de Valencia - Universidad de Valencia. Grupo de Modelización Interdisciplinar, <i>InterTech</i>	Participación valenciana en el concurso iGEM 2006. iGEM (International Genetically Engineered Machine), iniciativa del Massachusetts Institute of Technology.	2006	UE (SYNBIOCOMM) y UPV
	BioModularH2 (Engineered Modular Bacterial Photoproduction of Hydrogen). Programa NEST - PATHFINDER de la Unión Europea (en fase de negociación del contrato).	2007	UE
	Acciones de Difusión/Divulgación de la Biología Sintética y de la Participación del Equipo de Estudiantes Valencianos en el Concurso Internacional iGEM" (Acción solicitada).	2006	UPV
	Ayuda para la participación valenciana en el concurso internacional iGEM (international Genetically Engineered Machine) organizado por el Massachusetts Institute of Technology (Acción solicitada).	2007	Generalitat Valenciana
	Acciones de difusión de la Biología Sintética y del concurso internacional iGEM (Acción solicitada).	2006	MEyC



**PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN ESPAÑOLES RELACIONADOS CON BIOLOGÍA SINTÉTICA  
(continuación)**

Centro	Título del proyecto	Duración	Financiación
Universidad de Valencia, Instituto Cavanilles de Biodiversitat i Biología Evolutiva.	Evolución de la reducción genómica en endosimbiontes bacterianos de insectos.	2003-2006	DGI
	Experimental evolution and evolutionary epidemiology of RNA virus (línea de investigación).	—	—
	Secuenciación, caracterización y análisis comparativo del genoma de bacterias endosimbiontes de insectos parásitos de plantas.	2003-2008	MCyT
	Inferencia de un genoma mínimo, su metabolismo y estudio teórico de su viabilidad (línea de investigación).	—	—
	Complejidad y Evolución.	—	—
	Estudios históricos y epistemológicos sobre biología sintética (línea de investigación).	—	—
Universidad de Islas Baleares Institut. Universitari d'Investigació en Ciències de la Salut.	Modelos algebraicos, gráficos y borrosos en biología molecular (línea de investigación).	—	—
	Modelos formales y lógicos en computación biomolecular.	2000	MCyT
Universidad Autónoma de Barcelona (UAB). Institut De Biotecnologia i de Biomedicina Vicent Villar i Palasi.	Proteómica funcional e ingeniería metabólica de una célula mínima modelo.	2004	MCyT
	Micoplasma como célula mínima para ingeniería genómica, metabólica y celular.	2000	MEC
Universidad Autónoma de Barcelona (UAB). Fac. Ciencias. Dpto. de Química, grupo de sensores y biosensores.	Los Quantum Dots modificados biológicamente como bionanoestructuras inteligentes para el desarrollo de nuevos sistemas de detección incluyendo su integración en un lab-on-a-chip.	2004-2005	MEC
	Desarrollo de nuevas bionanoestructuras inteligentes para biosensores moleculares de interés medioambiental.	2004-2007	Fundación Ramón Areces
Universidad Rovira i Virgili. Grupo de Investigación en Lingüística matemática.	Computación en red con Procesadores Evolutivos.	2003	MCyT
	Computación con membranas.	2002-2003	Generalitat de Catalunya
	Métodos de computación biológica en lingüística matemática.	2001-2002	AECI
	Nuevas técnicas de computación biológica para la sintaxis, con especial atención a las estructuras de membranas.	2003-2003	CICy

**PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN ESPAÑOLES RELACIONADOS CON BIOLOGÍA SINTÉTICA  
(continuación)**

Centro	Título del proyecto	Duración	Financiación
Universidad de Barcelona. Dpto. de Bioquímica y Biología Molecular.	Evolutionary algorithms for de novo peptide design.	—	FBBVA
	Optimización de enzimas mediante evolución dirigida (línea de investigación).	—	—
	Ingeniería metabólica (línea de investigación).	—	—
Universitat Pompeu Fabra (UPF). Laboratorio de Sistemas complejos.	PACE-Programmable Artificial Cell Evolution.	2004-2008	UE
	Development of Virtual Tumor.	—	National Institute of Health
	DELIS-Dynamically Evolving Large-scale Information Systems.	—	UE
	Evolución de virus de RNA (línea de investigación).	—	—
	Evolución de redes artificiales (línea de investigación).	—	—
Universitat Pompeu Fabra (UPF) IMIM. Grupo de Biofísica computacional y bioquímica.	Estudios computacionales de la correlación entre estructura y función en cascadas de traducción de señales (línea de investigación).		
	Nuevo software de simulación de dinámica molecular (línea de investigación).	—	—
	Simulaciones matemáticas de redes genéticas durante el desarrollo (línea de investigación).		
Universitat Pompeu Fabra (UPF) IMIM. Grupo de Quimiogenómica.	Acoplamiento molecular y modelado de proteínas (línea de investigación).		
	Diseño de librerías de dianas (línea de investigación).	—	—
	Cribado virtual (línea de investigación).		
	Perfiles farmacológicos <i>In silico</i> (línea de investigación).		
Universitat Pompeu Fabra (UPF) IMIM. Grupo de Bioinformática genómica.	Genome Bioinformatics Resource Node.	—	Fundación Genoma España
	SNP and haplotype map for the rat	—	UE
	Evolución de estructuras de genomas (línea de investigación).	—	—
	Reconstrucciones filogenéticas (línea de investigación).	—	—
	Predicción génica por genómica comparativa (línea de investigación)	—	—

**PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN ESPAÑOLES RELACIONADOS CON BIOLOGÍA SINTÉTICA  
(continuación)**

Centro	Título del proyecto	Duración	Financiación
Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM). Unidad de Investigación en Informática Biomédica del IMIM/UPF (GRIB).	Data mining of virus-host systems to understand regulatory interactions.	—	FBBVA
Universidad de Málaga. Fac. de Ciencias Biológicas. Dpto. de Biología Celular y Genética.	Análisis genético y Bioquímico de la replicación de secuencias de DNA repetitivas: estudio comparativo de su inestabilidad en genomas procarióticos y eucarióticos.	—	—
	Análisis del componente de replicación, reparación y recombinación en genomas mínimos.	—	—
	Estudio comparativo de la inestabilidad de secuencias de ADN repetidas en genomas procarióticos y eucarióticos.	—	—
Fundación INASMET. Centro Tecnológico de materiales, Unidad de Salud.	Nanobiocom. Desarrollo de una matriz de soporte celular formada por nanocomposites, inteligente para regeneración de huesos largos.	—	UE
	Micro- y macroestructuras bioactivas producidas por láser para implantes dentales y ortopédicos.	2003	MEC
	MATSINOS - Materiales sintéticos para regeneración osea y dental.	—	Gobierno Vasco
	QP-Mod. Desarrollo de una queratoprótesis bioactiva y modular para su aplicación en desórdenes corneales.	—	—
Universidad del País Vasco-Euskal Herriko Unibertsitatea. Dpto. de Lenguajes y Sistemas Informáticos.	Análisis de Sistemas Complejos (línea de investigación).	—	—

Tabla 7. Proyectos de investigación españoles relacionados con la Biología Sintética.  
Fuente: elaboración propia.

**Acrónimos:**

PN, Plan Nacional; FIS, Fondo de Investigaciones Sanitarias; MCYT, Ministerio de Ciencia y Tecnología; CAM, Comunidad de Madrid; DGESI, MEC, Ministerio de Educación y Cultura; FRA, Fundación Ramón Areces; CICYT, Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología; UE, Unión Europea; PGI y DT; DGES, Dirección General de Enseñanza Superior; CSIC, Consejo Superior de Investigaciones Científicas.; DGSIC, Dirección General de Servicios de Información y de las Comunicaciones; CAB, Centro de Astrobiología; CNIO, Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas; CIEMAT, Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas; INTA, Instituto Nacional de Técnica Aeroespacial; EMBL, Laboratorio Europeo de Biología Molecular; IMIM, Institut Municipal d'Investigació Mèdica.

## Anexo II: Principales empresas de Biología Sintética

AbLynx	
Dirección	AbLynx Technologiepark 4 Ghent, Belgium Web: <a href="http://www.ablynx.com/">http://www.ablynx.com/</a>
Objetivo	Desarrollo de anticuerpos monoclonales con propiedades aumentadas, vida media en sangre aumentada, basándose en la tecnología de expansión del código genético.
Producto	Nanobodies™
Patentes	EP1587838; US2005214857; EP1558646; EP1558645; EP1558647; EP1558650; WO002005044858A1; WO002004062551A3; WO002004062551A2; WO002004041867A3; WO002004041867A2; WO002004041865A3; WO002004041865A2; WO002004041863A3; WO002004041863A2; WO002004041862A3; WO002004041862A2; WO002003050531A3; WO002003050531A2

Amyris Biotechnologies	
Dirección	Amyris Biotechnologies, Inc. 5980 Horton Street, Ste. 450 Emeryville, USA Web: <a href="http://www.amyrisbiotech.com/index.htm">http://www.amyrisbiotech.com/index.htm</a>
Objetivo	Construcción de un microorganismo sintético para usarlo en la producción del fármaco antimalárico artemisina.
Producto	Artemisina; Isoprenoides.

Ambrx	
Dirección	Ambrx, Inc. 10410 Science Center Drive San Diego, USA Web: <a href="http://www.ambrx.com/wt/home/index">http://www.ambrx.com/wt/home/index</a>
Objetivo	Integración de aminoácidos no naturales en proteínas biosintéticas.
Producto	Hormona del crecimiento.
Tecnología	Recode™ plataforma de ingeniería de proteínas.
Patentes	US2005220762; WO2005074650; US2005170404; US2005085619; WO2005035727

**ATG: biosynthetics**

Dirección	CEO, Geschäftsführer Weberstr. 40 79249 Merzhausen, Alemania <a href="http://www.atg-biosynthetics.com/">http://www.atg-biosynthetics.com/</a>
Tecnología	Next: plataforma de optimización de proteínas.
Servicios	Genes sintéticos y síntesis de ADN <i>de novo</i> ; Purificación de proteínas; GMO marcaje molecular, servicios de consultoría en Biología Sintética.

**Bio-Technical Resources**

Dirección	Bio-Technical Resources 1035 South 7th Street Manitowoc, Wisconsin, USA Web: <a href="http://www.biotechresources.com">http://www.biotechresources.com</a>
Objetivo	Ingeniería de microorganismos para la producción de compuestos de interés comercial. Desarrollo de una nueva ruta de producción de enzimas.
Servicios	Ingeniería metabólica; identificación de microorganismos con características concretas; mejora de cepas bacterianas.
Producto	Conjugado de Ácido láctico (complemento nutricional); producción de Farnesol y Geranylgeraniol mediante <i>Saccharomyces cerevisiae</i> ; producción de N-Acetil-Glucosamina por fermentación microbiónica.
Patentes	US20040091976; WO2004003175; US20020160459; WO2003 30713; WO9932604; US020030125573; US020030092144; WO002001000846; WO002000004182; WO002000001650; WO002000001649; WO001999064618; WO001999032604; WO001999032105.

**Biotica Technology Limited**

Dirección	Biotica Technology Ltd. Chesterford Research Park Little Chesterford Nr Saffron Walden Essex, UK Web: <a href="http://www.biotica.co.uk">www.biotica.co.uk</a>
Objetivo	Descubrimiento de nuevos polyketidos mediante alteraciones de rutas de biosíntesis de poliketidos artificiales, para el tratamiento del cáncer y otras enfermedades. Diseño de rutas sintéticas para crear nuevos fármacos basados en péptidos que no necesitan ser sintetizados en ribosomas.
Producto	mTOR inhibitor; Hsp90 inhibitor; Angiogenesis inhibitors.
Patentes	EP000001521828A2; EP000001456396A1; EP000001442128A2; EP000001278881A1; WO002005054266A2; WO002005047509A2; WO002004007709A3; WO002004007709A2; WO002003048375B1; WO002003048375A1; WO002003033699A3; WO002003033699A2; WO002001079520A1.

### Blue Heron Biotechnology

Dirección	Blue Heron Biotechnology 22310 20th AVENUE SE #100 BOTHELL USA Web: <a href="http://www.blueheronbio.com/index.html">http://www.blueheronbio.com/index.html</a>
Objetivo	Síntesis de genes.
Tecnología	GeneMaker® plataforma automatizada para la síntesis de ADN.
Patentes	EP000001499626A2; EP000001314529A2 ; EP000001287010A1; US020050106606A1; US020050069928A1; US020030228602A1; US000006886821B2; US000006851884B2; US000006664112B; US000000488373S; WO002005037850A3; WO002005037850A2; WO002005017153A3; WO002005017153A2; WO002004090170A1; WO002003085094A3; WO002003085094A2; WO002003054232A3; WO002003054232A2; WO002001094366A1.

### Cellicon Biotechnologies Inc®

Dirección	Cellicon Biotechnologies Inc® Puretech Ventures, LLC 222 Berkeley Street, Ste. 1040 Boston, USA <a href="http://www.cellicon.com/index.html">http://www.cellicon.com/index.html</a>
Objetivo	Descubrimiento de fármacos mediante plataformas de Biología Sintética y de Biología de Sistemas.
Tecnología	The Genetic Toggle Switch (Interruptor genético): sistema para la regulación de la expresión génica; NRI algoritmo computacional para la identificación de nuevas dianas antibacterianas; MNI algoritmo computacional para la identificación de dianas génicas de fármacos antifúngicos.
Patentes	US6841376; US6828140; US6737269.

### Codon Devices

Dirección	Codon Devices One Kendall Square Building 700, Ground Floor Cambridge Web: <a href="http://www.codondevices.com/index.html">http://www.codondevices.com/index.html</a>
Objetivo	A corto plazo diseño de células artificiales para la síntesis de nuevos medicamentos, diseño de proteínas terapéuticas y de nuevos biosensores; a largo plazo diseño de vacunas, productos para agricultura y para biorefinerías.
Tecnología	BioFAB™ plataforma de síntesis génica.

**Egea Biosciences**

Dirección	Egea Biosciences Inc. 6759 Mesa Ridge Road Suite 100 San Diego, USA Web: <a href="http://www.egeabiosciences.com/">http://www.egeabiosciences.com/</a>
Objetivo	Síntesis génica y diseño de proteínas. Generación de librerías sintéticas de aminoácidos para crear proteínas dotadas con una mayor diversidad en sitios activos.
Producto	Anticuerpos y proteínas de uso terapéutico.
Patentes	US2005221340; EP1583769; US2005118628; US2005053997; EP1538206; WO2005012481; EP1487994; US2005053997; WO2005012481; EP1487994; WO2004099435; US2003165946; WO03025145; WO03012064; WO02081490; US2003087238.

**CODA Genomics**

Dirección	CODA Genomics Inc. 4521 Campus Drive #301 Irvine, USA <a href="http://www.codagenomics.com/index.cfm">http://www.codagenomics.com/index.cfm</a>
Objetivo	Producción de genes sintéticos.
Producto	CodExpress Gene Kit.
Tecnología	Translation Engineering™.

**EraGen Biosciences**

Dirección	EraGen Biosciences 918 Deming Way Madison, USA Web: <a href="http://www.eragen.com/index.html">http://www.eragen.com/index.html</a>
Objetivo	Plataformas tecnológicas para el descubrimiento de agentes terapéuticos y diagnóstico genético.
Tecnología	TACS ("Target Assisted Combinatorial Synthesis"); MultiCode-RTx System; MultiCode-PLx Systems; MasterCatalog; Aegis.
Patentes	S5958784; US6377893.

### GENpathway Inc.

Dirección	GENpathway Inc. 6310 Nancy Ridge Drive, Ste 102 San Diego, USA Web: <a href="http://www.genpathway.com/company.htm">http://www.genpathway.com/company.htm</a>
Objetivo	Identificar elementos reguladores que controlan la expresión génica. Estudio de la expresión génica al nivel de mecanismos reguladores, conectando la información genómica con la síntesis de productos para agricultura y farmacia.
Tecnología	TranscriptionPath™; FactorPath™; PromoterPath™; QueryMode™; DiscoveryMode™.
Patentes	WO2004099382; EP1098994.

### Metabolic Explorer

Dirección	METabolic EXplorer S.A. Biopôle Clermont-Limagne Saint-Beauzire , FRANCE Web: <a href="http://www.metabolic-explorer.com/">http://www.metabolic-explorer.com/</a>
Objetivo	Desarrollo de nuevos bioprocesos en la síntesis de compuestos para sustituir los procesos actuales de síntesis química. Desarrollo de microorganismos con nuevas capacidades.
Tecnología	METAVISTA® software para el diseño <i>in silico</i> de nuevos modelos y bioprocesos; METEVOL® tecnología para la mejora racional de enzimas mediante evolución molecular; FLUX VISION® plataforma de perfiles metabólicos. METKIN®; METOPT®; METPATH®
Patentes	WO2005073364 ; WO2005047498; WO2004076659; WO02068946; WO0241021; WO0231523.

### Protolife

Dirección	Parco Vega Via della Libertà 12 Venezia , Italia Web: <a href="http://www.protolife.net/">http://www.protolife.net/</a>
Objetivo	Desarrollo de células artificiales a partir de material inorgánico y programación de las mismas con una funcionalidad química específica.



**Synthetic Genomics**

Dirección	Synthetic Genomics, Inc. 9704 Medical Center Drive Suite 4700 Rockville USA Web: <a href="http://www.syntheticgenomics.com/corporate.htm">http://www.syntheticgenomics.com/corporate.htm</a>
Objetivo	Creación de un cromosoma/genoma sintético para la producción de etanol e hidrógeno; diseño de un organismo sintético dotado de un genoma mínimo.

**Vanda Pharmaceuticals**

Dirección	Vanda Pharmaceuticals 9620 Medical Center Drive Suite 201 Rockville, USA Web: <a href="http://www.vandapharmaceuticals.com/index.html">http://www.vandapharmaceuticals.com/index.html</a>
Objetivo	Optimización y descubrimiento de nuevos compuestos terapéuticos. Síntesis de nuevos compuestos terapéuticos y búsqueda de sus posibles aplicaciones. Mejora de productos ya existentes.
Producto	Iloperidona (fase III); VEC-162 (fase II/III).

## Anexo III: Resumen de las diferentes técnicas y aplicaciones de la Biología Sintética

Aplicaciones	Técnicas de Biología Sintética				
	Expansión del código genético	Circuitos genéticos	Genoma Mínimo	Evolución dirigida	Ingeniería genética <i>in silico</i>
Fármacos Inteligentes		✓			
Medicina personalizada		✓			✓
Terapia génica		✓			
Reparación y regeneración de tejidos	✓	✓			
Reprogramación celular		✓			
Síntesis <i>in vivo</i> de fármacos	✓	✓			✓
Biorremediación		✓	✓		
Explotación de reservas mineras de baja calidad		✓	✓		
Seguridad de organismos transgénicos		✓	✓		
Biosensores		✓	✓		
Producción de Hidrógeno		✓	✓		
Biomateriales	✓			✓	
Industria alimentaria				✓	
Piensos animales				✓	
Sectores técnicos				✓	

Tabla 8. Resumen de técnicas y aplicaciones de la Biología Sintética.  
Fuente: elaboración propia.

## Anexo IV: Microorganismos cuyo genoma ha sido secuenciado con aplicaciones en Biología Sintética

Aplicación	Microorganismo
Producción de Energía	<i>Anabaena variabilis</i> ATCC29413
	<i>Caldicellulosiruptor saccharolyticus</i>
	<i>Carboxydotherrmus hydrogenoformans</i>
	<i>Clostridium phytofermentans</i>
	<i>Clostridium beijerinckii</i> NCIMB 8052
	<i>Methanobacterium thermoautotrophicum</i> Delta H
	<i>Methanococcoides burtonii</i> DSM6242
	<i>Methanococcus jannaschii</i> DSM2661
	<i>Methanosaeta thermophila</i> PT (DSM6194)
	<i>Methanosarcina barkeri</i> Fusaro
	<i>Methanospirillum hungatei</i> JF1
	<i>Methylobacillus flagellatus</i> KT
	<i>Pichia stipitis</i> CBS 6054
	<i>Syntrophomonas wolfei</i> Göttingen DSM 2245B
	<i>Syntrophobacter fumaroxidans</i> MPOB
<i>Thermotoga neopolitana</i> ATCC49045	
Biorremediación	<i>Acidiphilium cryptum</i> JF 5
	<i>Acidithiobacillus ferrooxidans</i>
	<i>Acidobacterium</i> sp.
	<i>Alkaliphillus metalliredigenes</i>
	<i>Anaeromyxobacter delahogenans</i> 2CP-C
	<i>Arthrobacter</i> sp. strain FB24
	<i>Burkholderia ambifaria</i>
	<i>Burkholderia ambifaria</i> AMMD
	<i>Burkholderia xenovorans</i>
	<i>Burkholderia vietnamiensis</i> G4
	<i>Caulobacter crescentus</i>
	<i>Chromohalobacter salexigens</i> DSM 3043
	<i>Dechloromonas</i> RCB
	<i>Dehalococcoides ethenogenes</i>
	<i>Dehalococcoides</i> sp. strain BAV1
	<i>Dehalococcoides</i> sp. strain VS
	<i>Deinococcus geothermalis</i> DSM11300
	<i>Deinococcus radiodurans</i> R1
	<i>Desulfitobacterium hafniense</i> DCB-2
<i>Desulfotomaculum reducens</i> MI-1	

Aplicación	Microorganismo
Biorremediación	<i>Desulfovibrio desulfuricans</i> G20
	<i>Desulfovibrio vulgaris</i> Hildenborough
	<i>Desulfuromonas acetoxidans</i>
	<i>Ferroplasma acidarmanus</i> fer1
	<i>Geobacter metallireducens</i>
	<i>Geobacter sp. strain</i> FRC-32
	<i>Geobacter sulfurreducens</i>
	<i>Glomus intraradices</i>
	<i>Kineococcus radiotolerans</i> nov
	<i>Laccaria bicolor</i>
	<i>Mesorhizobium</i> BNC1
	<i>Methylobium petroleophilum</i> PM1
	<i>Methylococcus capsulatus</i>
	<i>Mycobacteria</i>
	<i>Nectria haematococca</i> MPVI
	<i>Nocardioides strain</i> JS614
	<i>Novosphingobium aromaticivorans</i> F199
	<i>Bacillus selenitireducens</i> MLS-10
	<i>Bacillus selenitireducens</i> MLMS-1
	<i>Clostridium sp.</i> OhILA
	<i>Clostridium sp.</i> MLHE-1
	<i>Paracoccus denitrificans</i>
	<i>Polaromonas naphthalenivorans sp. strain nov</i> CJ2
	<i>Beta proteobacterium sp.</i> JS666
	<i>Pseudoalteromonas atlantica</i>
	<i>Pseudomonas fluorescens</i> PFO-1
	<i>Pseudomonas putida</i>
	<i>Pseudomonas putida</i> F1
	<i>Ralstonia eutropha</i> JMP-134
	<i>Ralstonia metallidurans</i> CH34
	<i>Rhodobacter sphaeroides</i> 2.4.1
	<i>Shewanella amazonensis</i>
	<i>Shewanella baltica</i> OS195
	<i>Shewanella baltica</i> OS1155
	<i>Shewanella denitrificans</i> OS220
	<i>Shewanella frigidimarina</i> NCMB400
	<i>Shewanella oneidensis</i> MR-1
	<i>Shewanella putrefaciens</i> CN-32
	<i>Shewanella putrefaciens</i> ML-S2

Aplicación	Microorganismo
Biorremediación	<i>Shewanella putrefaciens</i> p200
	<i>Shewanella putrefaciens</i> W3-6-1
	<i>Xanthobacter autotrophicus</i> Py2
Degradación de celulosa	<i>Clostridium thermocellum</i> ATCC27405
	<i>Cytophaga hutchinsonii</i> ATCC33406
	<i>Flavobacterium johnsoniae</i>
	<i>Microbulbifer degradans</i> 2-40
	<i>Phanerochaete chrysosporium</i>
	<i>Postia placenta</i> MAS 698
	<i>Rubrobacter xylanophilus</i>
	<i>Thermobifida fusca</i> YX
Otras (Bacterias intracelulares)	<i>Mycoplasma genitalium</i>
	<i>Buchnera aphidicola</i> BAp
	<i>Buchnera aphidicola</i> BSg
	<i>Buchnera aphidicola</i> BBp
	<i>Buchnera aphidicola</i> BCc
	<i>Blochmannia floridanus</i>
	<i>Blochmannia pensylvanicus</i>
	<i>Wiglesworthia glosinidia</i>
	<i>Baumannia cicadellinicola</i>
	<i>Rickettsia prowazekii</i>
	<i>Tropheryma whipppei</i>

Tabla 9. Microorganismos cuyo genoma ha sido secuenciado con aplicaciones en Biología Sintética.

Fuente: Microbial Genomics Research. Departamento de Energía de Estados Unidos, Oficinas de Ciencia y de Investigación en Biología y Medio Ambiente. Comunicación personal del Dr. Andrés Moya (<http://www.microbialgenome.org>).

## **Anexo V: Ejemplos de grupos de investigación en Biología Sintética**

A continuación les presentamos un conjunto de fichas técnicas de varios grupos de investigación que en la actualidad trabajan en temas relacionados con la Biología Sintética.

Se trata de unas fichas de carácter general en las que se pretende reflejar los principales retos a los que se enfrentan los investigadores de esta disciplina emergente.

<p><b>GRUPO DE INVESTIGACIÓN 1</b></p> <p><b>Nombre de la institución:</b> Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, Dpto. Programas Experimentales - Grupo de Desarrollo de ensayos <b>Investigador:</b> Dr. Amancio Carnero</p>	<p><b>GRUPO DE INVESTIGACIÓN 2</b></p> <p><b>Nombre de la institución:</b> Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, Dpto. Bioinformática - Laboratorio de Biología de Sistemas Evolutiva <b>Investigador:</b> Dr. Juan F. Poyatos</p>	
<p><b>Perfil del grupo de investigación</b></p>		
<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 Doctor.</li> <li>• 1 Becario.</li> <li>• 1 Técnico.</li> <li>• 1 FP II.</li> </ul>	<p><b>Formación:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Biología.</li> <li>• Física.</li> </ul>	<p><b>Áreas de experiencia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Circuitos genéticos.</li> <li>• Modelización matemática de procesos biológicos.</li> </ul>
<p><b>Áreas de experiencia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Circuitos genéticos.</li> <li>• Ingeniería genética <i>in silico</i>.</li> </ul>	<p><b>Formación:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Biología.</li> <li>• Física.</li> </ul>	<p><b>Áreas de experiencia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Circuitos genéticos.</li> <li>• Ingeniería genética <i>in silico</i>.</li> </ul>
<p><b>Áreas de investigación de interés</b></p>		
<p><b>Biomedicina:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fármacos inteligentes.</li> <li>• Reprogramación celular.</li> <li>• Modelos Matemáticos.</li> </ul>	<p><b>Proyectos en Biología Sintética</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fármacos inteligentes.</li> <li>• Reprogramación celular.</li> <li>• Modelos Matemáticos.</li> </ul>	<p><b>Proyectos en Biología Sintética</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fármacos inteligentes.</li> <li>• Reprogramación celular.</li> <li>• Modelos Matemáticos.</li> </ul>
<p><b>Proyectos en Biología Sintética</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proyecto COMBIO.</li> <li>• Proyecto NETSENSOR.</li> </ul>	<p><b>Tecnologías de interés</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Circuitos genéticos.</li> <li>• Modelización matemática de procesos biológicos.</li> </ul>	<p><b>Aplicaciones futuras</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Conocimiento cuantitativo de procesos tumorales, identificación de circuitos génicos y su robustez en la generación del cáncer, su aplicabilidad en la identificación de dianas para el descubrimiento de nuevos fármacos.</li> </ul>
<p><b>Proyectos en Biología Sintética</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proyecto COMBIO.</li> <li>• Proyecto NETSENSOR.</li> </ul>	<p><b>Tecnologías de interés</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Circuitos genéticos.</li> <li>• Ingeniería genética <i>in silico</i>.</li> <li>• Biología de sistemas.</li> </ul>	<p><b>Aplicaciones futuras</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mejora del conocimiento de las redes genéticas naturales, su función y su mal función.</li> </ul>
<p><b>Perspectivas de las aplicaciones de Biología Sintética</b></p>		
<p><b>Corto plazo (5 años):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medicina personalizada.</li> <li>• Reprogramación celular.</li> <li>• Síntesis <i>in vivo</i> de fármacos.</li> <li>• Biorremediación.</li> <li>• Seguridad de organismos transgénicos.</li> <li>• Biosensores.</li> <li>• Síntesis de nuevos materiales.</li> <li>• Desarrollo de composites.</li> <li>• Piensos Animales.</li> <li>• Industria textil, papelera y detergentes.</li> </ul>	<p><b>Medio plazo (10 años):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fármacos inteligentes.</li> <li>• Reparación y regeneración de tejidos.</li> <li>• Producción de bioenergía.</li> <li>• Organización de nanoestructuras.</li> <li>• Industria alimentaria.</li> </ul>	<p><b>Largo plazo (15 años):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia Génica.</li> </ul>
<p><b>Corto plazo (5 años):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Síntesis <i>in vivo</i> de fármacos.</li> <li>• Biorremediación.</li> <li>• Exploración de reservas mineras de baja calidad.</li> <li>• Seguridad de organismos transgénicos.</li> <li>• Biosensores.</li> <li>• Producción de Bioenergía.</li> <li>• Industria alimentaria, textil, papelera y detergentes.</li> <li>• Piensos animales.</li> </ul>	<p><b>Medio plazo (10 años):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fármacos inteligentes.</li> <li>• Terapia Génica.</li> <li>• Síntesis de nuevos materiales.</li> <li>• Organización de nanoestructuras.</li> <li>• Desarrollo de composites.</li> </ul>	<p><b>Largo plazo (15 años):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medicina personalizada.</li> <li>• Reparación y regeneración de tejidos.</li> <li>• Reprogramación celular.</li> </ul>
<p><b>Principales Retos de la Biología Sintética</b></p>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Identificación de las unidades básicas que componen los circuitos genéticos.</li> <li>• Integración de los componentes de los sistemas biológicos diseñados en el laboratorio en organismos autónomos.</li> <li>• Formulación de modelos matemáticos más robustos que los actuales.</li> <li>• Creación de redes y consorcios de colaboración.</li> <li>• Programas educativos de especialización en Biología Sintética.</li> <li>• Financiación de proyectos multidisciplinares.</li> <li>• Formulación de una legislación aplicable al uso de microorganismos desarrollados mediante Biología Sintética y sus productos.</li> <li>• Utilización de la Biología Sintética por otras áreas de investigación.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Integración de los componentes de los sistemas biológicos diseñados en el laboratorio en organismos autónomos.</li> <li>• Programas educativos de especialización en Biología Sintética.</li> <li>• Creación de grupos de excelencia.</li> <li>• Financiación de proyectos multidisciplinares.</li> <li>• Formulación de una legislación aplicable al uso de microorganismos desarrollados mediante Biología Sintética y sus productos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Integración de los componentes de los sistemas biológicos diseñados en el laboratorio en organismos autónomos.</li> <li>• Programas educativos de especialización en Biología Sintética.</li> <li>• Creación de grupos de excelencia.</li> <li>• Financiación de proyectos multidisciplinares.</li> <li>• Formulación de una legislación aplicable al uso de microorganismos desarrollados mediante Biología Sintética y sus productos.</li> </ul>

GRUPO DE INVESTIGACIÓN 3		GRUPO DE INVESTIGACIÓN 4	
<p><b>Nombre de la institución:</b> Consejo Superior de Investigaciones Científicas-CNB, Dpto. Biotecnología microbiana - Laboratorio de Microbiología medioambiental</p> <p><b>Investigador:</b> Dr. Víctor de Lorenzo Prieto</p>		<p><b>Nombre de la institución:</b> Consejo Superior de Investigaciones Científicas-CNB, Dpto. Estructura de macromoléculas - Estructura de agregados macromoleculares</p> <p><b>Investigador:</b> Dr. José López Carrascosa</p>	
<b>Perfil del grupo de investigación</b>			
<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 Doctores.</li> <li>• 1 Becario.</li> <li>• 1 Técnico.</li> <li>• 1 FP II.</li> </ul>	<p><b>Áreas de experiencia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Circuitos genéticos.</li> <li>• Evolución dirigida.</li> <li>• Biosensores.</li> </ul>	<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 Doctores.</li> <li>• 2 Becarios.</li> <li>• 1 Técnico.</li> <li>• 1 FP II.</li> </ul>	<p><b>Áreas de experiencia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evolución dirigida.</li> <li>• Biomateriales.</li> </ul>
<p><b>Formación:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Biología.</li> <li>• Química.</li> </ul>	<p><b>Formación:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Biología.</li> <li>• Química.</li> <li>• Física.</li> </ul>		
<b>Áreas de investigación de interés</b>			
<p><b>Biomedicina:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sistema Inmune Artificial.</li> </ul>	<p><b>Medio ambiente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Biorremediación.</li> <li>• Biosensores.</li> </ul>	<p><b>Biomedicina:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bio-nanotecnología.</li> </ul>	
<b>Proyectos en Biología Sintética</b>		<b>Proyectos en Biología Sintética</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proyecto STREP "A modular platform for biosynthesis of complex molecules" (EU BIOSYN).</li> <li>• Proyecto STREP "Programmable Bacterial Catalysts" (PROBACTYS).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Circuitos genéticos.</li> <li>• Evolución dirigida.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proyecto STREP "A modular platform for engineering of nanomechanical actuator building blocks (NANOMOT)".</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Genoma Mínimo.</li> <li>• Evolución dirigida.</li> </ul>
<b>Tecnologías de interés</b>		<b>Tecnologías de interés</b>	
<b>Aplicaciones futuras</b>			
<b>Perspectivas de las aplicaciones de Biología Sintética</b>			
<p><b>Corto plazo (5 años):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Síntesis <i>in vivo</i> de fármacos.</li> <li>• Seguridad de organismos transgénicos.</li> <li>• Biosensores.</li> <li>• Síntesis de nuevos materiales.</li> </ul>	<p><b>Medio plazo (10 años):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Explotación de reservas mineras de baja calidad.</li> <li>• Producción de bioenergía.</li> <li>• Organización de nanoestructuras.</li> <li>• Industria alimentaria.</li> <li>• Industria papelera y detergentes.</li> </ul>	<p><b>Corto plazo (5 años):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fármacos inteligentes.</li> <li>• Síntesis <i>in vivo</i> de fármacos.</li> <li>• Biorremediación.</li> <li>• Explotación de reservas mineras de baja calidad.</li> <li>• Seguridad de organismos transgénicos.</li> <li>• Biosensores.</li> <li>• Producción de Bioenergía.</li> <li>• Organización de nanoestructuras.</li> <li>• Desarrollo de composites.</li> <li>• Plenos animales.</li> <li>• Industria textil papelera y detergentes.</li> </ul>	<p><b>Medio plazo (10 años):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medicina personalizada.</li> <li>• Reparación y regeneración de tejidos.</li> <li>• Reprogramación celular.</li> <li>• Industria alimentaria.</li> </ul>
<p><b>Largo plazo (15 años):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fármacos inteligentes.</li> <li>• Medicina personalizada.</li> <li>• Terapia Génica.</li> <li>• Industria alimentaria.</li> <li>• Plenos animales.</li> <li>• Industria textil.</li> </ul>			<p><b>Largo plazo (15 años):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia Génica.</li> </ul>
<b>Principales Retos de la Biología Sintética</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síntesis a gran escala de ácidos nucleicos.</li> <li>• Formulación de modelos matemáticos más robustos que los actuales.</li> <li>• Programas educativos de especialización en Biología Sintética.</li> <li>• Creación de bases de datos de partes biológicas estandarizadas.</li> <li>• Creación y consolidación de grupos de excelencia.</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Identificación del número de genes mínimo y suficiente para crear organismos autónomos.</li> <li>• Integración de los componentes de los sistemas biológicos diseñados en el laboratorio en organismos autónomos.</li> <li>• Creación de redes y consorcios de colaboración.</li> <li>• Creación y consolidación de grupos de excelencia.</li> <li>• Financiación de proyectos multidisciplinares.</li> </ul>



**GRUPO DE INVESTIGACIÓN 5**

**Nombre de la institución:** Universidad de Málaga  
Facultad de Ciencias - Dpto. de Biología Celular y Genética  
**Investigador:** Dr. Enrique Viguera

**GRUPO DE INVESTIGACIÓN 6**

**Nombre de la institución:** Universidad de Valencia  
Instituto Cavanilles de Biodiversidad y Biología Evolutiva - Dpto. Genética Evolutiva  
**Investigador:** Dr. Andrés Moya

**Perfil del grupo de investigación**

**Personal:**

- 1 Doctor.
- 1 Becario.
- 1 Técnico.

**Formación:**

- Biología.
- Informática.

**Áreas de experiencia:**

- Genoma Mínimo.
- Replicación de ADN.

**Personal:**

- 7 Doctores.
- 6 Becarios.
- 2 Técnicos.
- 1 FP II.

**Formación:**

- Biología.
- Informática.

**Áreas de experiencia:**

- Genoma mínimo.
- Evolución dirigida.

**Áreas de investigación de interés**

**Biomedicina:**

- Otros.

**Biomedicina:**

- Síntesis *in vivo* de fármacos.

**Medio ambiente:**

- Biorremediación.

**Proyectos en Biología Sintética**

- Estudio comparativo de la inestabilidad de secuencias de ADN repetidas en genomas procarionóticos y eucarionóticos.
- Análisis del componente de replicación, reparación y recombinación en genomas mínimos.

**Tecnologías de interés**

- Circuitos genéticos.
- Genoma Mínimo.

**Aplicaciones futuras**

- Identificación de genes esenciales en procesos de replicación, reparación y recombinación en genomas microbianos. Identificación de nuevas dianas antimicrobianas.

**Proyectos en Biología Sintética**

- Secuenciación de genomas mínimos naturales de algunas bacterias endosimbiontes de insectos.
- Inferencia de un genoma mínimo, su metabolismo y estudio teórico de su viabilidad.
- Evolución experimental con virus de RNA.

**Tecnologías de interés**

- Genoma mínimo.
- Evolución dirigida.

**Aplicaciones futuras**

- Caracterización de los clusters de genes de bacterias endosimbiontes implicados en la biosíntesis de agentes antitumorales, y antifúngicos con los correspondientes implicaciones biomédicas que supone el conocer, aislar y caracterizar dichos clusters.
- Diseño teórico de una célula mínima a partir de los genomas reducidos naturales.

**Perspectivas de las aplicaciones de Biología Sintética**

**Corto plazo (5 años):**

- Fármacos inteligentes.
- Reparación y regeneración de tejidos.
- Síntesis *in vivo* de fármacos.
- Biosensores.

**Medio plazo (10 años):**

- Medicina personalizada.
- Biorremediación.
- Explotación de reservas mineras de baja calidad.
- Seguridad de organismos transgénicos.
- Industria alimentaria.
- Piensos animales.

**Largo plazo (15 años):**

- Terapia génica.
- Reprogramación celular.
- Producción de bioenergía.
- Síntesis de nuevos materiales.
- Organización de nanoestructuras.
- Piensos animales.
- Industria textil, papelera y detergentes.

**Corto plazo (5 años):**

- Síntesis *in vivo* de fármacos.
- Biorremediación.
- Explotación de reservas mineras de baja calidad.
- Biosensores.
- Producción de bioenergía.
- Industria alimentaria.

**Medio plazo (10 años):**

- Fármacos inteligentes.
- Reprogramación celular.
- Seguridad de organismos transgénicos.
- Síntesis de nuevos materiales.
- Organización de nanoestructuras.
- Piensos animales.

**Largo plazo (15 años):**

- Medicina personalizada.
- Terapia génica.
- Reparación y regeneración de tejidos.
- Industria textil, papelera y detergentes.

**Principales Retos de la Biología Sintética**

- Identificación del número de genes mínimo y suficiente para crear organismos autónomos.
- Identificación de las unidades básicas que componen los circuitos genéticos.
- Replicación de ADN artificial mediante enzimas naturales.
- Integración de los componentes de los sistemas biológicos diseñados en el laboratorio en organismos autónomos.
- Creación de redes y consorcios de colaboración.
- Programas educativos de especialización en Biología Sintética.
- Creación y consolidación de grupos de excelencia.
- Financiación de proyectos multidisciplinares.

- Identificación del número de genes mínimo y suficiente para crear organismos autónomos.
- Formulación de modelos matemáticos más robustos que los actuales.
- Creación y consolidación de grupos de excelencia.
- Financiación de proyectos multidisciplinares.
- Formulación de una legislación aplicable al uso de microorganismos desarrollados mediante Biología Sintética y sus productos.

<p><b>GRUPO DE INVESTIGACIÓN 7</b>  <b>Nombre de la institución:</b> Consejo Superior de Investigaciones Científicas - CNB  Dpto. Regulación del metabolismo de hidrocarburos en bacterias  <b>Investigador:</b> Dr. Fernando Rojo de Castro</p>	<p><b>GRUPO DE INVESTIGACIÓN 8</b>  <b>Nombre de la institución:</b> Laboratorio Europeo de Biología Molecular  Unidad de Biología Estructural y Computacional  <b>Investigador:</b> Dr. Luis Serrano</p>		
<b>Perfil del grupo de investigación</b>			
<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 Doctores.</li> <li>• 1 Becario.</li> <li>• 1 Técnico.</li> </ul>	<p><b>Formación:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Biología.</li> </ul>	<p><b>Áreas de experiencia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Circuitos genéticos.</li> <li>• Evolución dirigida.</li> <li>• Biorremediación.</li> </ul>	<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 Doctores.</li> <li>• 2 Becarios.</li> <li>• 1 Técnico.</li> <li>• 1 FP II.</li> </ul>
<p><b>Formación:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Biología.</li> <li>• Química.</li> <li>• Física.</li> </ul>	<p><b>Áreas de experiencia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Circuitos genéticos.</li> <li>• Ingeniería genética <i>in silico</i>.</li> </ul>		
<b>Áreas de investigación de interés</b>			
<p><b>Medio ambiente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Biorremediación.</li> <li>• Biotransformaciones/Biocatalisis.</li> </ul>		<p><b>Biomedicina:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fármacos inteligentes.</li> <li>• Medicina personalizada.</li> </ul>	
<p><b>Biomateriales:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Síntesis de nuevos materiales.</li> <li>• Organización de nanoestructuras.</li> </ul>			
<p><b>Proyectos en Biología Sintética</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Genómica funcional para la resolución de problemas medioambientales y de salud.</li> <li>• Control fisiológico de rutas de degradación de hidrocarburos en <i>Pseudomonas putida</i>.</li> </ul>	<p><b>Tecnologías de interés</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Circuitos genéticos.</li> <li>• Evolución dirigida.</li> </ul>	<p><b>Aplicaciones futuras</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ingeniería metabólica.</li> <li>• Biocatalisis.</li> <li>• Biorremediación.</li> </ul>	<p><b>Proyectos en Biología Sintética</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• NEST: Netsensor.</li> <li>• STREP: COMBIO.</li> <li>• EC IP Interactome.</li> </ul>
<p><b>Tecnologías de interés</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Genoma Mínimo.</li> <li>• Evolución dirigida.</li> <li>• Ingeniería genética <i>in silico</i>.</li> </ul>	<p><b>Aplicaciones futuras</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Desarrollo de programas: SmartCell (Software) para simular redes de genes y proteínas que tienen en cuenta el espacio celular. FoldX, software de diseño automático de proteínas.</li> <li>• Creación de un repositorio de módulos proteicos con funciones definidas que se puedan utilizar como bloques de construcción.</li> </ul>		
<b>Perspectivas de las aplicaciones de Biología Sintética</b>			
<p><b>Corto plazo (5 años):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Biorremediación.</li> <li>• Explotación de reservas mineras de baja calidad.</li> <li>• Biosensores.</li> <li>• Síntesis de nuevos materiales.</li> <li>• Biocatalizadores.</li> <li>• Ingeniería metabólica.</li> </ul>	<p><b>Medio plazo (10 años):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Biorremediación.</li> <li>• Explotación de reservas mineras de baja calidad.</li> <li>• Biosensores.</li> <li>• Síntesis de nuevos materiales.</li> <li>• Biocatalizadores.</li> <li>• Ingeniería metabólica.</li> </ul>	<p><b>Largo plazo (15 años):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ingeniería metabólica.</li> <li>• Síntesis <i>in vivo</i> de fármacos.</li> <li>• Producción de bioenergía.</li> </ul>	<p><b>Corto plazo (5 años):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fármacos inteligentes.</li> <li>• Medicina personalizada.</li> <li>• Síntesis <i>in vivo</i> de fármacos.</li> <li>• Biosensores.</li> <li>• Industria alimentaria.</li> <li>• Piensos animales.</li> </ul>
<p><b>Medio plazo (10 años):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia Génica.</li> <li>• Reprogramación celular.</li> <li>• Biorremediación.</li> <li>• Explotación de reservas mineras de baja calidad.</li> <li>• Seguridad de organismos transgénicos.</li> <li>• Síntesis de nuevos materiales.</li> <li>• Organización de nanoestructuras.</li> <li>• Desarrollo de composites.</li> <li>• Industria textil, papel y detergentes.</li> </ul>	<p><b>Largo plazo (15 años):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reparación y regeneración de tejidos.</li> <li>• Producción de bioenergía.</li> </ul>		
<b>Principales Retos de la Biología Sintética</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Identificación de las unidades básicas que componen los circuitos genéticos.</li> <li>• Desarrollo de herramientas de software más potentes.</li> <li>• Programas educativos de especialización en Biología Sintética.</li> <li>• Financiación de proyectos multidisciplinares.</li> <li>• Creación y consolidación de grupos de excelencia.</li> <li>• Formulación de una legislación aplicable al uso de microorganismos desarrollados mediante Biología Sintética y sus productos.</li> </ul>			

GRUPO DE INVESTIGACIÓN 9		GRUPO DE INVESTIGACIÓN 10	
<p><b>Nombre de la institución:</b> Consejo Superior de Investigaciones Científicas - Instituto de Biología Molecular y celular de plantas Dpto. Evolución y variabilidad viral <b>Investigador:</b> Dr. Santiago F. Elena Fito</p>		<p><b>Nombre de la institución:</b> Universidad Politécnica de Madrid Facultad de Informática Laboratorio de Inteligencia Artificial <b>Investigador:</b> Dr. Alfonso Rodríguez-Patón Aradas</p>	
<b>Perfil del grupo de investigación</b>			
<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 Doctores.</li> <li>• 3 Becarios.</li> <li>• 1 Técnico.</li> <li>• 1 FP II.</li> </ul>	<p><b>Áreas de experiencia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Circuitos genéticos.</li> <li>• Genoma Mínimo.</li> <li>• Evolución Dirigida.</li> </ul>	<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 Doctores.</li> <li>• 1 Becario.</li> <li>• 1 Técnico.</li> <li>• 1 FP II.</li> </ul>	<p><b>Áreas de experiencia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evolución Dirigida.</li> <li>• Ingeniería genética <i>in silico</i>.</li> <li>• Biosensores.</li> </ul>
<p><b>Formación:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Biología.</li> </ul>	<p><b>Formación:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Matemáticas.</li> <li>• Ingeniería.</li> <li>• Física.</li> <li>• Informática.</li> </ul>	<p><b>Formación:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Matemáticas.</li> <li>• Ingeniería.</li> <li>• Física.</li> <li>• Informática.</li> </ul>	<p><b>Formación:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Matemáticas.</li> <li>• Ingeniería.</li> <li>• Física.</li> <li>• Informática.</li> </ul>
<b>Áreas de investigación de interés</b>			
<p><b>Biomedicina:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Virología.</li> </ul>	<p><b>Biomedicina:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fármacos inteligentes.</li> <li>• Terapia génica.</li> </ul>	<p><b>Biomateriales:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Organización de nanoestructuras.</li> </ul>	<p><b>Biomateriales:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Organización de nanoestructuras.</li> </ul>
<b>Proyectos en Biología Sintética</b>		<b>Proyectos en Biología Sintética</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evolución experimental de virus vegetales; caracterización de efectos mutacionales e implicaciones evolutivas de la segmentación genómica.</li> <li>• EMBO Young Investigator Award. EMBO-MEC (BFU2004-22607-E).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nuevos desarrollos en la computación molecular con ADN y en la computación celular con membranas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evolución dirigida.</li> <li>• Ingeniería genética <i>in silico</i>.</li> <li>• Automatas biomoleculares.</li> <li>• Computación celular.</li> <li>• Computación biomolecular con ADN.</li> <li>• Modelos computacionales bioinspirados.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diseño y estudio de la capacidad de nuevos sistemas micro/nano fluidicos "inteligentes".</li> <li>• Diseño de bio-algoritmos paralelos y distribuidos eficientes implementables con sistemas microfluidicos.</li> <li>• Desarrollar el empleo de la computación biomolecular y celular <i>in vitro</i>.</li> <li>• Diseño de autómatas biomoleculares como dispositivo de diagnóstico y tratamiento <i>in vivo</i> (diagnóstico y fármaco en una misma molécula).</li> </ul>
<b>Aplicaciones futuras</b>		<b>Aplicaciones futuras</b>	
<b>Perspectivas de las aplicaciones de Biología Sintética</b>			
<p><b>Corto plazo (5 años):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fármacos inteligentes.</li> <li>• Terapia Génica.</li> <li>• Reparación y regeneración de tejidos.</li> </ul>	<p><b>Corto plazo (5 años):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Biosensores.</li> <li>• Síntesis de nuevos materiales.</li> <li>• Organización de nanoestructuras.</li> </ul>	<p><b>Medio plazo (10 años):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fármacos inteligentes.</li> <li>• Terapia Génica.</li> <li>• Reprogramación celular.</li> <li>• Síntesis <i>in vivo</i> de fármacos.</li> </ul>	<p><b>Medio plazo (10 años):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fármacos inteligentes.</li> <li>• Terapia Génica.</li> <li>• Reprogramación celular.</li> <li>• Síntesis <i>in vivo</i> de fármacos.</li> </ul>
<p><b>Largo plazo (15 años):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medicina personalizada.</li> </ul>	<p><b>Largo plazo (15 años):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medicina personalizada.</li> </ul>	<p><b>Largo plazo (15 años):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medicina personalizada.</li> </ul>	<p><b>Largo plazo (15 años):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medicina personalizada.</li> </ul>
<b>Principales Retos de la Biología Sintética</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Identificación del número de genes mínimo y suficiente para crear organismos autónomos.</li> <li>• Identificación de las unidades básicas que componen los circuitos genéticos.</li> <li>• Integración de los componentes de los sistemas biológicos diseñados en el laboratorio en organismos autónomos.</li> <li>• Formulación de modelos matemáticos más robustos que los actuales.</li> <li>• Desarrollo de herramientas de software más potentes.</li> <li>• Creación de redes y consorcios de colaboración.</li> <li>• Programas educativos de especialización en Biología Sintética.</li> <li>• Creación y consolidación de grupos de excelencia.</li> <li>• Financiación de proyectos multidisciplinares.</li> </ul>			

<p><b>GRUPO DE INVESTIGACIÓN 11</b></p> <p><b>Nombre de la institución:</b> Universidad Complutense de Madrid, Dpto. Bioquímica y Biología Molecular - Grupo de Biofísica</p> <p><b>Investigador:</b> Dr. Federico Morán</p>	<p><b>GRUPO DE INVESTIGACIÓN 12</b></p> <p><b>Nombre de la institución:</b> Consejo Superior de Investigaciones Científicas, CNB Dept Biotecnología Microbiana - Grupo de Estrés e Hipermutación en Bacterias</p> <p><b>Investigador:</b> Dr. Jesús Blázquez Gómez</p>		
<p><b>Perfil del grupo de investigación</b></p>			
<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 Doctores.</li> <li>• 2 Becarios.</li> <li>• 1 Técnico.</li> <li>• 1 FP II.</li> </ul>	<p><b>Formación:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Biología.</li> <li>• Bioquímica.</li> <li>• Química.</li> </ul>	<p><b>Áreas de experiencia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Circuitos genéticos.</li> <li>• Genoma Mínimo.</li> <li>• Biología Teórica.</li> </ul>	<p><b>Formación:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Biología.</li> <li>• Física.</li> </ul> <p><b>Áreas de experiencia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Circuitos genéticos.</li> <li>• Evolución dirigida.</li> </ul>
<p><b>Áreas de investigación de interés</b></p>			
<p><b>Biomedicina:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diseño Metabólico.</li> </ul>		<p><b>Biomedicina:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lucha contra la resistencia a antibióticos.</li> </ul>	<p><b>Medio ambiente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Biorremediación.</li> </ul>
<p><b>Proyectos en Biología Sintética</b></p>	<p><b>Tecnologías de interés</b></p>	<p><b>Aplicaciones futuras</b></p>	<p><b>Aplicaciones futuras</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dinámica y tiempos de evolución y permanencia de especies en sistemas biológicos: transformaciones bioquímicas, sistemas celulares automantenido, cuasiespecies virales y especies bacterianas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evolución dirigida.</li> <li>• Diseño metabólico.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Optimización de flujos metabólicos. Tiempos de respuesta y de tránsito de sistemas biológicos complejos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rediseño de circuitos genéticos para mejora de respuesta frente a diferentes agentes farmacológicos y biorremediación.</li> <li>• Mejora de procesos biotecnológicos (nuevas rutas biosintéticas).</li> </ul>
<p><b>Perspectivas de las aplicaciones de Biología Sintética</b></p>			
<p><b>Corto plazo (5 años):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reprogramación celular.</li> <li>• Síntesis <i>in vivo</i> de fármacos.</li> <li>• Biorremediación.</li> <li>• Explotación de reservas mineras de baja calidad.</li> <li>• Biosensores.</li> <li>• Producción de bioenergía.</li> <li>• Industria alimentaria y detergentes.</li> <li>• Piensos animales.</li> <li>• Industria textil.</li> </ul>	<p><b>Medio plazo (10 años):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medicina personalizada.</li> <li>• Reparación y regeneración de tejidos.</li> <li>• Síntesis de nuevos materiales.</li> <li>• Organización de nanoestructuras.</li> <li>• Desarrollo de composites.</li> </ul>	<p><b>Largo plazo (15 años):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fármacos inteligentes.</li> <li>• Terapia Génica.</li> </ul>	<p><b>Medio plazo (10 años):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reparación y regeneración de tejidos.</li> <li>• Síntesis <i>in vivo</i> de fármacos.</li> <li>• Biorremediación.</li> <li>• Explotación de reservas mineras de baja calidad.</li> <li>• Biosensores.</li> <li>• Síntesis de nuevos materiales.</li> <li>• Organización de nanoestructuras.</li> <li>• Desarrollo de composites.</li> <li>• Piensos animales.</li> <li>• Industria alimentaria, papelería y detergentes.</li> </ul> <p><b>Largo plazo (15 años):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fármacos inteligentes.</li> <li>• Medicina personalizada.</li> <li>• Reprogramación celular.</li> <li>• Producción de bioenergía.</li> <li>• Industria textil.</li> </ul>
<p><b>Principales Retos de la Biología Sintética</b></p>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Formulación de modelos matemáticos más robustos que los actuales.</li> <li>• Desarrollo de herramientas de software más potentes.</li> <li>• Programas educativos de especialización en Biología Sintética.</li> <li>• Creación de redes y consorcios de colaboración.</li> <li>• Financiación de proyectos multidisciplinares.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Identificación del número de genes mínimo y suficiente para crear organismos autónomos.</li> <li>• Identificación de las unidades básicas que componen los circuitos genéticos.</li> <li>• Integración de los componentes de los sistemas biológicos diseñados en el laboratorio en organismos autónomos.</li> <li>• Formulación de modelos matemáticos más robustos que los actuales.</li> <li>• Desarrollo de herramientas de software más potentes.</li> <li>• Creación de redes y consorcios de colaboración.</li> <li>• Programas educativos de especialización en Biología Sintética.</li> <li>• Creación de bases de datos de partes biológicas estandarizadas.</li> <li>• Creación y consolidación de grupos de excelencia.</li> <li>• Financiación de proyectos multidisciplinares y de proyectos mixtos OPIS-empresa.</li> <li>• Formulación de una legislación aplicable al uso de microorganismos desarrollados mediante Biología Sintética y sus productos.</li> </ul>		

**GRUPO DE INVESTIGACIÓN 13**

**Nombre de la institución:** Universidad Autónoma de Barcelona, Institut Biotecnologia i Biomedicina, Grupo de Biología Molecular  
**Investigador:** Dr. Enrique Querol

**GRUPO DE INVESTIGACIÓN 14**

**Nombre de la institución:** Universidad Politécnica de Valencia  
**Grupo de Modelización Interdisciplinar**  
**Investigador:** Dr. Pedro José Fernández de Córdoba Castellá

**Perfil del grupo de investigación**

**Personal:**

- 5 Doctores.
- 6 Becarios.
- 1 Técnico.
- 1 FP II.

**Formación:**

- Biología.
- Informática.
- Química.

**Áreas de experiencia:**

- Circuitos genéticos.
- Genoma Mínimo.
- Evolución dirigida.
- Ingeniería genética *in silico*.

**Personal:**

- 15 investigadores doctores.
- 11 investigadores no doctores.
- 10 estudiantes de pregrado.

**Formación:**

- Ingeniería.
- Informática.
- Biología.
- Química.
- Física
- Matemáticas.

**Áreas de experiencia:**

- Fotónica: modelización de sistemas lineales y no lineales.
- Energía: modelización de sistemas energéticos complejos.
- Matemáticas: algorítmica avanzada.
- Bioquímica y Biología Molecular: Biología de membranas.

**Áreas de investigación de interés**

**Biomedicina:**

- Reparación y regeneración de tejidos.
- Circuitos genéticos para identificación de targets.

**Biomedicina:**

- Síntesis *in vivo* de fármacos.

**Energía:**

- Producción de bioenergía.

**Otros:**

- Biomateriales, Procesos industriales, Biotónica.

**Proyectos en Biología Sintética**

- Protobionta funcional e ingeniería metabólica en una célula mínima modelo. Proyecto MCYT BFU 2004-06377- CO2-01/BMC.

**Tecnologías de interés**

- Circuitos genéticos.
- Genoma Mínimo.
- Evolución dirigida.
- Ingeniería genética *in silico*.

**Aplicaciones futuras**

- Simulación computacional de la célula.
- Metabolómica.
- Evolución de sistemas.
- Célula mínima.

**Proyectos en Biología Sintética**

- Participación valenciana en el concurso iGEM 2006. iGEM (Internacional Genetically Engineered Machine).
- European Specific Support Action SYMBIOCOM (EU-FP6 program NEST - New and Emerging Science and Technology-).
- BioMolecularH2 (Engineered Modular Bacterial Photoproduction of Hydrogen). Programa NEST - PATHFINDER de la Unión Europea.
- En fase de negociación del contrato.
- Acciones de Difusión/Divulgación de la Biología Sintética y de la participación del Equipo de Estudiantes Valencianos en el Concurso Internacional iGEM (Proyecto solabado).

**Tecnologías de interés**

- Circuitos genéticos, Ingeniería genética *in silico*, Ingeniería metabólica, Modelización de circuitos metabólicos, Ingeniería molecular, Biotónica, Simulación molecular, Bioenergía, Biotónica.

**Aplicaciones futuras**

- Producción optimizada de biocombustibles.
- Producción optimizada de biohidrógeno a partir de bacterias fotosintéticas.
- Optobiónica.
- Diseño de dispositivos fotónicos con base biológica.

**Perspectivas de las aplicaciones de Biología Sintética**

**Corto plazo (5 años):**

- Biorremediación.
- Seguridad de organismos transgénicos.
- Biosensores.
- Producción de Bioenergía.
- Síntesis de nuevos materiales.

**Medio plazo (10 años):**

- Fármacos inteligentes.
- Reparación y regeneración de tejidos.
- Síntesis *in vivo* de fármacos.
- Explotación de reservas mineras de baja calidad.
- Organización de nanoestructuras.
- Desarrollo de composites.
- Industria textil/papelera y detergentes.

**Largo plazo (15 años):**

- Medicina personalizada.
- Terapia Génica.
- Reprogramación celular.
- Industria alimentaria.
- Piensos animales.

**Corto plazo (5 años):**

- Reprogramación celular.
- Seguridad de organismos transgénicos.
- Biosensores.
- Producción de bioenergía.
- Organización de nanoestructuras.
- Desarrollo de composites.
- Ind. alimentaria, textil, papelera y detergentes.
- Piensos animales.

**Medio plazo (10 años):**

- Fármacos inteligentes.
- Terapia génica.
- Reparación y regeneración de tejidos.
- Biorremediación.
- Explotación de reservas mineras de baja calidad.
- Síntesis de nuevos materiales.
- Biomaterialización.

**Largo plazo (15 años):**

- Medicina personalizada.

**Principales Retos de la Biología Sintética**

- Identificación del número de genes mínimo y suficiente para crear organismos autónomos.
- Identificación de las unidades básicas que componen los circuitos genéticos.
- Síntesis a gran escala de ácidos nucleicos con mayor estabilidad.
- Integración de los componentes de los sistemas biológicos diseñados en el laboratorio en organismos autónomos.
- Formulación de modelos matemáticos más robustos que los actuales.
- Desarrollo de herramientas de software más potentes.
- Financiación de proyectos multidisciplinares y de proyectos mixtos OPIS-empresa.
- Formulación de una legislación aplicable al uso de microorganismos desarrollados mediante Biología Sintética y sus productos.

- Identificación del número de genes mínimo y suficiente para crear organismos autónomos.
- Creación de redes y consorcios de colaboración.
- Programas de especialización en Biología Sintética.
- Creación de bases de datos de partes biológicas estandarizadas.
- Financiación de proyectos multidisciplinares.
- Formulación de una legislación aplicable al uso de microorganismos desarrollados mediante Biología Sintética y sus productos.
- Elaboración de plataformas computacionales para la modelización de sistemas biológicos mediante partes estandarizadas (biobricks).
- Integración vertical de diferentes jerarquías de abstracción (partes, dispositivos y sistemas) para el diseño, optimización y control de sistemas biológicos.

### GRUPO DE INVESTIGACIÓN 15

**Nombre de la institución:** Consejo Superior de Investigaciones Científicas - CNB  
Dep. de Biotecnología Microbiana, Laboratorio de Control Genético del Ciclo Celular  
**Investigador:** Dr. Miguel Vicente

#### Perfil del grupo de investigación

**Personal:**

- 1 Doctor.
- 0 Becario.
- 0 Técnico.
- 0 FP II.

**Formación:**

**Personal:**

- 8 Doctores.
- 22 Becarios.
- 2 Técnicos.
- 1 FP II.

**Áreas de experiencia:**

**Formación:**

- Ingeniería.
- Informática.
- Matemáticas.
- Lingüística.

**Áreas de experiencia:**

- Computación Bioinspirada.

### GRUPO DE INVESTIGACIÓN 16

**Nombre de la institución:** Universidad Rovira i Virgili  
**Director Grupo:** Dr. Carlos Martín Vide

#### Áreas de investigación de interés

**Biomedicina:**

- Antimicrobianos.

**Medio ambiente:**

- Control de la propagación microbiana.

**Biomateriales:**

- Organización de nanoestructuras.

**Informática:**

#### Proyectos en Biología Sintética

**Tecnologías de interés**

- Reconstrucción en el tubo de ensayo de la maquinaria de división celular.

**Aplicaciones futuras**

- Creación *in vitro* de estructuras celulares capaces de mimetizar los procesos de división celular.

#### Proyectos en Biología Sintética

**Tecnologías de interés**

- Computación biomolecular.
- Computación con ADN.
- Redes de procesadores biológicos.
- Bioinformática.

**Aplicaciones futuras**

- Desarrollos teóricos en modelización matemática.
- Nanotecnología biomolecular.

#### Perspectivas de las aplicaciones de Biología Sintética

**Corto plazo (5 años):**

**Medio plazo (10 años):**

- Organización de nanoestructuras.

**Largo plazo (15 años):**

- Fármacos inteligentes.
- Medicina personalizada.
- Terapia Génica.
- Reparación y regeneración de tejidos.
- Reprogramación celular.
- Síntesis *in vivo* de fármacos.

**Corto plazo (5 años):**

- Medicina personalizada.
- Terapia génica.
- Reparación y regeneración de tejidos.
- Biorremediación.
- Explotación de reservas mineras de baja calidad.
- Biosensores.
- Producción de bioenergía.
- Síntesis de nuevos materiales.
- Desarrollo de composites.
- Plensos animales.

**Medio plazo (10 años):**

- Reprogramación celular.
- Síntesis *in vivo* de fármacos.
- Seguridad de organismos transgénicos.
- Organización de nanoestructuras.
- Industria alimentaria, textil, papelería y detergentes.

**Largo plazo (15 años):**

- Fármacos inteligentes.

#### Principales Retos de la Biología Sintética

- Integración de los componentes de los sistemas biológicos diseñados en el laboratorio en organismos autónomos.
- Financiación adecuada de los proyectos del Plan Nacional.

- Identificación del número de genes mínimo y suficiente para crear organismos autónomos.
- Replicación de ADN artificial mediante enzimas naturales.
- Formulación de modelos matemáticos más robustos que los actuales.
- Programas educativos de especialización en Biología Sintética.
- Desarrollo de herramientas de software más potentes.
- Creación de redes y consorcios de colaboración.
- Financiación de proyectos multidisciplinares y de proyectos mixtos OPIS-empresa.

<p align="center"><b>GRUPO DE INVESTIGACIÓN 17</b>  <b>Nombre de la institución:</b> Consejo Superior de Investigaciones Científicas -                  Centro de Investigaciones Biológicas  <b>Investigador:</b> Dr. Germán Rivas Caballero</p>	
<p align="center"><b>Perfil del grupo de investigación</b></p>	
<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 Doctores.</li> <li>• 2 Becarios.</li> <li>• 1 Técnico.</li> </ul>	<p><b>Áreas de experiencia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciencia de Proteínas.</li> <li>• Biofísica de interacciones macromoleculares.</li> </ul>
<p><b>Formación:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Biología.</li> <li>• Química.</li> <li>• Farmacia.</li> </ul>	
<p align="center"><b>Áreas de investigación de interés</b></p>	
<p><b>Biomateriales:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Organización de nanoestructuras.</li> </ul>	<p><b>Biofísica:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Organización estructural, energética y dinámica de complejos macromoleculares funcionales.</li> </ul>
<p align="center"><b>Proyectos en Biología Sintética</b></p>	
<p>• Proyecto BFU2005-04087-C02-01: Interacciones macromoleculares en procesos biológicos esenciales: caracterización biofísica en medios fisiológicamente aglomerados.</p>	<p><b>Aplicaciones futuras</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Biología Sintética de la división celular bacteriana.</li> </ul>
<p align="center"><b>Tecnologías de interés</b></p>	
<p>• Biofísica de interacciones macromoleculares.</p>	
<p align="center"><b>Perspectivas de las aplicaciones de Biología Sintética</b></p>	
<p><b>Corto plazo (5 años):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Biosensores.</li> <li>• Organización de nanoestructuras.</li> </ul>	<p><b>Largo plazo (15 años):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ensamblaje de complejos macromoleculares funcionales en entornos naturales.</li> </ul>
<p><b>Medio plazo (10 años):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Biosensores.</li> <li>• Organización de nanoestructuras.</li> <li>• Ensamblaje de complejos macromoleculares funcionales en entornos naturales.</li> </ul>	
<p align="center"><b>Principales Retos de la Biología Sintética</b></p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Identificación del número de genes mínimo y suficiente para crear organismos autónomos.</li> <li>• Integración de los componentes de los sistemas biológicos diseñados en el laboratorio en organismos autónomos.</li> <li>• Formulación de modelos matemáticos más robustos que los actuales.</li> <li>• Creación de redes y consorcios de colaboración.</li> <li>• Programas de especialización en Biología Sintética.</li> <li>• Creación de bases de datos de partes biológicas estandarizadas.</li> <li>• Creación y consolidación de grupos de excelencia.</li> <li>• Financiación de proyectos multidisciplinares.</li> <li>• Formulación de una legislación aplicable al uso de microorganismos desarrollados mediante Biología Sintética y sus productos.</li> <li>• Reconstrucción en el tubo de ensayo de procesos esenciales.</li> </ul>	

## Glosario

**ADN:** polímero constituido por bases nucleotídicas unidas mediante enlaces de fósforo, cuya función consiste en almacenar toda la información genética de un organismo.

**ARN:** cadena única de ácido nucleico cuyo azúcar es la ribosa. Su función es transportar la información genética contenida en el ADN en el núcleo celular a los ribosomas, donde esta información será transformada en proteínas.

**ARN de interferencia:** molécula de ARN complementaria de una molécula de ARN transcrito, que al formar híbridos con esta última la silencia, o lo que es lo mismo, la impide realizar su función.

**ARN de transferencia:** molécula de ARN capaz de transportar los aminoácidos a los ribosomas para que se produzca la síntesis de proteínas.

**Bio brick:** fragmento de ADN que codifica para una parte genética o biológica y que, a su vez, puede ser empalmado con cualquier otro BioBrick para formar un módulo complejo.

**Biosensor:** dispositivos compactos de análisis que se componen de un elemento capaz de reconocer e interactuar con la sustancia o microorganismos de interés y de un sistema electrónico que permite procesar la señal producida por esta interacción.

**Circuito genético:** conjunto de genes y de las interacciones que les permiten realizar funciones concretas.

**Codón:** secuencia de tres nucleótidos de una molécula de DNA o de RNA mensajero, que representa la instrucción de incorporar un determinado aminoácido en una cadena polipeptídica en crecimiento.

**Enzima:** proteína cuya función es actuar como catalizador en las reacciones biológicas.

**Evolución dirigida:** herramienta de ingeniería de proteínas que permite el diseño de enzimas con características no presentes en la naturaleza.

**Gen:** fragmento de ADN que contiene la información básica para la síntesis de una determinada proteína.

**Gen quimérico:** molécula de ADN recombinante que contiene secuencias procedentes de diferentes organismos.

**Genoma:** conjunto de genes de una célula o un individuo completo.

**Genoma mínimo:** conjunto de genes mínimo y suficiente que permite a la célula realizar todas sus funciones de manera autónoma.

**Operadores lógicos:** operadores que relacionan datos binarios (cierto=1, falso=0) o de texto, con operaciones similares a las operaciones algebraicas.

**Proteína:** polímero constituido por aminoácidos, cuya estructura tridimensional es capaz de fijar específicamente ligandos y desarrollar así sus funciones.



## Referencias

- Anthony-Cahill, S. J. & Magliery, T. J. (2002). Expanding the Natural Repertoire of Protein Structure and Function. *Current Pharmaceutical Biotechnology* 3, 299-315 299.
- Atkinson M. R., *et al.* (2003). Development of genetic circuitry exhibiting toggle switch or oscillatory behavior in *Escherichia coli*. *Cell.*, 30;113(5):597-607.
- Bacher, J. M., *et al.* (2004). Evolving new genetic codes. *Trends in Ecology & Evolution*, 19: 69-75.
- Basu, S. *et al.* (2005). A synthetic multicellular system or programmed pattern formation, *Nature* 434: 1130-1134.
- Benner, S. A. (2004). Redesigning genetics. *Science*, vol. 306, 22:625-626.
- Blake, W. J. & Isaacs, F. J. (2004). Synthetic biology evolves. *TRENDS in Biotechnology*. 22: 321-324.
- Böck, A. (2001). Invading the Genetic Code. *Science* 20 April: 453-454.
- Cases, I & De Lorenzo, V. (2005). Genetically modified organisms for the environment: stories of success and failure and what we have learned from them. *International Microbiology*, 8:213-222.
- Döring, V., *et al.* (2001). Enlarging the amino acid set of *E. coli* by infiltration of the valine condensing pathway. *Science*, vol. 292, 5516:501-504.
- Elowitz, M. B. & Leibler, S. (2000). A synthetic oscillatory network of transcriptional regulators. *Nature* 403:335-8.
- Endy, D. (2005). Foundations for engineering biology. *Nature*, Vol 438 24: 449-453.
- Endy, D., *et al.* (2005). Refactoring bacteriophage T7 Molecular systems biology.
- Feber, D. (2004). Synthetic Biology: Microbes Made to Order. *Science*, Vol 303, Issue 5655, 158-161.
- Frances, H. A. (2002). Directed evolution of a genetic circuit. *PNAS*, 99: 16587-16591.
- François, P. & Hakim, V. (2003). Design of genetic networks with specified functions by evolution in silico. *PNAS*, 101: 580-585.
- Gardner, T. S., *et al.* (2003). Inferring Genetic Networks and Identifying Compound Mode of Action via Expression Profiling. *Science* Jul 4:102-105.
- Gil, *et al.* (2004). Determination fo the Core of a Minimal Bacterial Gene Set. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 68: 518-537.
- González Rumayor, V., *et al.* (2005). Aplicaciones de Biosensores en la Industria agroalimentaria. Informe de Vigilancia Tecnológica Fundación para el conocimiento Madri+d CEIM, Madrid.
- Herrera, S. (2005). Synthetic biology offers alternative pathways to natural products. *Nature Biotechnology*, 23, 3:270-271.
- Keasling, Jay D., *et. al.* (2006). Designed divergent evolution of enzyme function. *Nature* 22, Feb.
- Latorre, *et al.* (2006). A Small Microbial Genome: The End of a Long Symbiotic Relationship? *Science*, 314 (5797): 312-313.
- Looger, L. L., *et al.* (2003). Computational design of receptor and sensor proteins with novel functions. *Nature*, May 8 423(6936):185-90.
- Managan, S., *et al.* (2003). "The coherent feedforward loop serves as a sign-sensitive delay element in transcription networks", *J. Mol. Biol.*, 334:197-204.
- Martin, V., *et al.* (2003). Engineering a mevalonate pathway in *Escherichia coli* for production of terpenoids. *Nature Biotechnol* 21: 796-802.
- Kiick, K. L. (2000). Expanding the Scope of Protein Biosynthesis by Altering the Methionyl-tRNA Synthetase Activity of a Bacterial Expression Host. *Angew. Chem. Int.* 39, 12:2148-2152.

- Pescovitz, D. Engineering Life. Lab Notes, Public Affairs Office of the UC Berkeley College of Engineering (<http://www.coe.berkeley.edu/labnotes/0604/arkin.html>).
- Pilas de combustible de hidrógeno. Tecnociencia, Febrero 2005 (<http://www.tecnociencia.es/especiales/hidrogeno/introduccion.htm>)
- Pollack, A. (2001). Scientists Are Starting to Add Letters to Life's Alphabet, *NY Times*.
- Reference Document on Synthetic Biology, 2005/2006 NEST-PATHFINDER Initiatives. 6th Framework Programme, Anticipating scientific and technological needs. October, 2005. ([ftp://ftp.cordis.europa.eu/pub/nect/docs/refdoc\\_synbio\\_oct2005.pdf](ftp://ftp.cordis.europa.eu/pub/nect/docs/refdoc_synbio_oct2005.pdf)).
- Sismour, A. M. & Benner, S. A. (2005). The use of thymidine analogs to improve the replication of an extra DNA base pair: a synthetic biological system. *Nucleic Acids Res.* Sep 28;33(17):5640-6.
- Stemmer, W. P. C. (1994). Rapid evolution of a protein in vitro by DNA shuffling. *Nature* 370, 389-391.
- Switzer, C. Y., *et al.* (1989). Enzymatic incorporation of a new base pair into DNA and RNA. *J. Am. Chem. Soc.* 111, 8322-8323.
- Synthetic Biology 1.0, First International Meeting on Synthetic Biology, MIT, June 2004 (<http://web.mit.edu/synbio/release/conference>).
- Synthetic Biology. Applying engineering to Biology. Report of a NEST High-Level Expert Group. European Commission, 2005 ([ftp://ftp.cordis.lu/pub/nect/docs/syntheticbiology\\_b5\\_eur21796\\_en.pdf](ftp://ftp.cordis.lu/pub/nect/docs/syntheticbiology_b5_eur21796_en.pdf)).
- Van Ham, R. C., *et al.* (2003). Reductive genome evolution in *Buchnera aphidicola*. *Proc Natl Acad Sci USA.* 100: 581-6.
- Venter, J. C., *et al.* (2003). Generating a synthetic genome by whole genome assembly:  $\phi$ X174 bacteriophage from synthetic oligonucleotides. *PNAS* 100: 15440-15445.
- Wang, L. (2001). Expanding the genetic code of *E. coli.*, *Science*, vol. 292, 5516:498-500.
- William, J. Blake y Farren, J. Isaacs (2004). Synthetic biology evolves. *Trends in biotechnology*, 22: 321-324.
- Willson, C., *et al.* (1964). Non-inducible mutants of the regulator gene in the "lactose" system of *Escherichia coli*. *J. Mol. Biol.* 8: 582-592.
- Xie, J., Schultz, P. G. (2005). An expanding genetic code. 2005 Jul;36(3):227-38.
- Xie, J. & Schultz, P. G. (2005). Adding amino acids to the genetic repertoire. *Curr Opin Chem Biol.* Dec;9(6):548-54.



# Genoma España



Orense, 69, planta 2ª  
28020 Madrid  
Teléfono: 91 449 12 50  
Fax: 91 571 54 89  
[www.gen-es.org](http://www.gen-es.org)



**ESTEVE**



Comunidad de Madrid

