

Lenguajes Formales en Sistemas Biológicos en el Contexto de Biología Sintética

resumen del proyecto

La biología sintética tiene por objeto diseñar y construir sistemas biológicos. Aunque la idea viene desde los años 70, tiene relativamente poco de haberse realizado experimentalmente. El enfoque que adoptó nuestro grupo se basa en el diseño biológico a partir de partes estandarizadas. Este enfoque surgió con la iniciativa Tom Knight, Harold Sussman, Drew Endy, Randy Retberg del MIT y Pamela Silver(Harvard) entre otros, quienes se inspiraron en la construcción de dispositivos de cómputo (circuitos o programas) a partir de componentes estandarizadas.

En el caso de la biología sintética, las componentes son cadenas de DNA que codifican una función conocida y que tienen en sus extremos una secuencia estandarizada para su ensamblaje con otras.

Actualmente el grupo del MIT promueve la construcción de un repositorio con la colaboración de investigadores de todo el mundo. Crearon varias organizaciones entre las que están la Open Wetware Foundation, Biobricks^{MR} Foundation y el repositorio de biopartes iGEM (international Genetically Engineered Machines). Las biopartes que cumplen con los estándares del repositorio se llaman biobricks^{MR}.

El iGEM organiza el Jamboree, un concurso anual de biopartes en el que hemos participado los últimos dos años.

Hemos adoptado este enfoque porque aglutina nuestros intereses desde distintas disciplinas.

Con el apoyo de PAPIIT organizamos un grupo interesado en aplicar métodos formales que describen la semántica de los lenguajes de programación, en particular las álgebras de procesos (programas que se ejecutan simultáneamente intercambiando mensajes). Como las células se comunican mediante mensajeros químicos nos pareció natural usarlos para estudiar cómo los el comportamiento de los sistemas biológicos a nivel molecular.

Nos alentó el ver que Ehud Shapiro(Instituto Weizman) y Luca Cardelli (Microsoft Cambridge) habían aplicado exitosamente el cálculo- π , un álgebra de procesos, para modelar las reacciones bioquímicas. Incluso invitamos a Andrew Phillips quien colabora con Luca Cardelli a la Primera Escuela en Lenguajes Formales y Sistemas Biológicos con el apoyo de PAPIIT en Nov de 2006.

Particularmente nos interesa estudiar la formación de patrones morfo-genéticos. Dr.Carlos Espinoza bajo la dirección del Dr.Pablo Padilla(IIMAS) y otros investigadores del Instituto de Ecología, inferireron la red genética de formación de estambres y carpelos en la Arabidopsis thaliana usando redes booleanas.

El Dr.Genaro Juárez Martínez que dio una plática en nuestro seminario sobre su trabajo doctoral en el CINVESTAV sobre la existencia de un autó-mata celular equivalente a una máquina de Turing. Por su colaboración con Andy Adamatzky sobre Cómputo No Convencional en el CEMS de la University of West of England en Bristol tuvo conocimiento del proyecto iGEM del MIT.

En ese momento Genaro (actualmente en CEMS-UWE) era profesor en la ESCOM del IPN se integró al proyecto y con sus otros profesores de la ESCOM y sus alumnos formamos el equipo IPN-UNAM para participar en el Jamboree de ese año.

Nuestro objetivo es construir biopartes que al insertarlas en Escherichia coli formen una colonia que exprese un patrón morfogenético de Turing. Los patrones formados por la expresión del color rojo deberán verse a simple vista y contrastar con el color verde visible bajo luz ultravioleta.

Lo hemos intentado con varios diseños con biopartes del repositorio iGEM. la M. en C. Yetzi Robles(Biomédicas) intentó dos plásmidos, uno que manifiesta el color verde y otro que manifiesta el rojo. El intento fracasó porque las tasas de crecimiento son distintas para cada bacteria modificada, actualmente realiza ajustes al experimento. Los estudiantes Luis Martínez y Federico Castro han diseñado varias construcciones que manifiestan ambos colores y que además envían señales para inhibir la síntesis del otro color. Las simulaciones del modelo en cálculo- π estocástico de las biopartes armadas muestran un comportamiento oscilatorio, un resultado muy halagüeño. Aunque se tiene el diseño hemos sufrido retrasos por demoras en la entrega de las enzimas necesarias para el ensamblaje y a la falta de algunos recursos para la experimentación. Una vez que logremos controlar la formación de patrones intentaremos implementar biológicamente un autó-mata celular.

Por su carácter inherentemente interdisciplinario el proyecto tiene otras vertientes. Involucra una nueva manera de hacer investigación construyendo (componiendo) modelos biológicos para corroborar la teoría. Apoya la un enfoque composicional de la biología. Cuando se disponga de mayor información se podrá utilizar para inferir modelos computacionales a partir de los datos experimentales. Por ello el Dr. Alfonso Arroyo Santos (Filosofías) se incorporó al proyecto como filósofo de la ciencia, no solo por el interés metodológico sino también por su liga con un problema aún abierto, me refiero a la noción de módulo en biología. Este último problema también se relaciona con el estudio de las redes genéticas para comprender que subredes pueden considerarse un todo, es decir un módulo, el problema es muy elusivo, en la Primera Escuela en Lenguajes Formales y Sistemas Biológicos invitamos a Mezey (Cornell). Actualmente intentamos varios enfoques en ese grupo participan el Dr. Favio Miranda (Ciencias), la Dra. Gabriela Araujo (IMATE), el M. en C. Miguel Carrillo Barajas (Ciencias y PCIC) y el Dr. Mark Olson (I. Ecología)

El enfoque es muy promisorio, es muy importante contar con un repositorio de biopartes junto con un modelo formal de su comportamiento individual, que sirva para modelar composicionalmente el comportamiento de la construcción, algo que no puede hacerse con otros enfoques de modelado, como es el caso de las ecuaciones diferenciales que pueden plantearse observando todo el sistema.

Es importante vincular el enfoque composicional que permiten las álgebras de procesos con otros modelos usados en la modelación de sistemas complejos, en ello trabaja el M. en C. Elías Samra Hassán (PCIC, Ciencias) dirigido por el Dr. Pablo Padilla Longoria y el Dr. Francisco Hernández Quiroz.

Los experimentos se han realizado en el Taller de Biogeografía bajo la dirección de la M. en C. Fabiola Ramirez Corona (Ciencias) y el Dr. Arturo Becerra Bracho (Ciencias). También participan en el proyecto los estudiantes Yara, Gabriela Perez Hernández, Cristian Delgado, Alín, de la Facultad de Ciencias y la M. en C. Rosaura Palma Orozco, el M. en C. Jaime López Rabadán, M. en C. Carlos ..., M. en C. Ulises y los estudiantes Paulina, Agustín, Pablo Gerardo Padilla, ... de la ESCOM del IPN.

Falta mucho trabajo por realizar, es necesario que la UNAM cuente con un repositorio de biopartes y herramientas computacionales para diseñar y armar nuevas biopartes. El repositorio debe tener métodos para adquirir la información reportada en las revistas para proponer nuevas biopartes (recu-

peración de información). Así como un inventario físico de los plásmidos que esté a disposición de la comunidad.

Otros grupos en el mundo están realizando contrucciones paa la medicina, por ejemplo en el Jamboree 2007 el equipo de la Universidad de Ljubljana Eslovenia, presentó una construcción llamada ViroTrap en la que combinaron los receptores del virus del SIDA (VIH) con la vía de apoptosis (muerte celular programada) planteando una estrategia distinta a los antiretrovirales o a las vacunas, con esta construcción al contacto don el VIH la célula se suicida en lugar de infectarse. En el Jamboree 2006 el equipo de la Universidad de Edimburgo presentó un detector biológico de arsénico como una alternativa económica para detectar este contaminante en el agua. Hay muchas aplicaciones, biopelículas fotográficas.

Después de ver los trabajos anteriores no cabe duda de que este enfoque de la biología sintética será impresindible en la investigación biológica, nanotecnología, cómputo no convencional, biotecnología, modelación de sistemas complejos y otras dada la facilidad con que se construyen las biopartes y en un futuro se tendrán simulaciones muy confiables antes de construirlas.