

Diseño de circuitos

Martín Gutiérrez

August 26, 2024

Diseño y aspectos a considerar

Durante las dos últimas clases, logramos trazar una abstracción mayor en cuanto a lo que son las cadenas de ADN. Específicamente, definimos partes básicas y herramientas que se emplean en el diseño e implementación de circuitos genéticos.

Es preciso destacar que ese lenguaje no sirve únicamente para los circuitos sintéticos, sino para poder leer **cualquier** circuito genético.

Si bien el tema del diseño de circuitos corresponde mayoritariamente a la unidad de Biología Sintética del curso, hoy hablaremos un poco sobre los lineamientos de diseño de circuitos y su interpretación para ser estudiados.

Antesala: Estructura de un circuito

Ya hemos visto que los circuitos **transcripcionales** que estudiamos tienen una estructura general en que cada operón del circuito se organiza de la siguiente forma:

- Promotor
- Operador
- RBS
- Genes
- Terminador

Recordemos además que hay factores del entorno y de modificación que pueden influir en la operación del circuito.

Simplificación de notación de un circuito



Más adelante en el curso hablaremos de SBOL, que no solo trabaja como un lenguaje gráfico de diseño de circuitos, sino que además provee de una ontología que vincula a los elementos de la biología y su información.

Ahora sí, primero: en qué cancha jugamos (I)

Ya estamos familiarizados entonces con cómo se representa un circuito, además de los términos de genoma y plásmido. Sabemos también que bajo este paradigma se programa con ADN. En consecuencia, nuestros programas debiesen estar situados en alguno de los dos lugares mencionados previamente (se puede pensar en un tercero: los transposones).

Recordemos que bajo el paralelo que hemos trazado con el mundo computacional, a nivel de programas, el genoma representaría el sistema operativo y los plásmidos contendrían otros procesos. Así pues, en general, conviene ubicar los circuitos sintéticos en plásmidos.

Primero: en qué cancha jugamos (II)

El tema de la ubicación del circuito puede parecer una tontería, ya que establecimos que las células son un contenedor de ADN, ARN y proteínas y toda “operación” sucede en paralelo y sin orden en ese contenedor. No obstante, hay ciertas razones para la elección de la slide anterior:

- Control: además de la característica de aislamiento (de ADN) que tienen los plásmidos, su trasfondo natural es el de codificar rasgos que pudiesen ser beneficiosos para el organismo: resistencia a toxinas, mecanismos de defensa contra otros organismos o bien rasgos de adaptación evolutiva. Si tomamos en cuenta estos propósitos originales de los plásmidos, entonces se pueden vincular los circuitos a los propósitos en cuestión y controlar aspectos anexos del plásmido/organismo como lo son su proliferación descontrolada.

Primero: en qué cancha jugamos (III)

- Maleabilidad evolutiva: los organismos son capaces de aguantar cierta carga metabólica. Todo aquello que sobre y no sea lo suficientemente beneficioso será descartado por evolución. Al ser los plásmidos elementos móviles e independientes, estos se pueden perder (y adquirir) en el proceso evolutivo de forma mucho más simple que respecto de un cambio en el genoma.
- “Instalación” del circuito: es más simple integrar un circuito al organismo en un plásmido que intervenir su genoma (recordar que este último es el código del proceso principal de la vida del organismo). Para ello, las bacterias se *transforman* con el plásmido.

Tenemos nuestro terreno. ¿Y ahora?

Ya sabiendo que conviene alojar los circuitos (sintéticos) en plásmidos, es tiempo de establecer otros lineamientos:

- La carga metabólica que aporta un nuevo circuito es algo a considerar seriamente: el circuito podría dañar el correcto desarrollo del organismo, así como ser eliminado solamente por evolución. ¿Qué pasa si queremos diseñar un circuito complejo? Hay alternativas (y áreas de investigación) que tratan con ese problema.
- Hay un grado adicional de abstracción con respecto a lo que conversamos hace un par de clases (partes de circuito), y es que ya hay sistemas o partes más complejas que están definidas y se pueden integrar directamente a los circuitos. Veremos este tema más adelante referenciando a ciertos repositorios como iGem, Biobricks o SynBioHub para no reinventar la rueda.

Circuitos... complejos? (I)

En relación al primer punto de la slide anterior: en clase, el viejo nos dijo que los circuitos diseñados por ingeniería debiesen ser livianos para que afecten lo menos posible en la carga metabólica de las células.

No obstante, unas clases atrás, revisamos el pathway de la glucosa, y no es precisamente un proceso simple...

¿Cómo hacemos entonces si necesitamos trabajar con circuitos más complejos?

Circuitos... complejos? (II)

Varias posibles miradas para poder diseñar e implementar circuitos complejos:

- 1 Simplemente diseñar y adosar el circuito al organismo. Esta vía es muy arriesgada y posiblemente falle por razones metabólicas y evolutivas.
- 2 Vincular el circuito diseñado a algún proceso vital del organismo. En el ejemplo de la glucosa, la asimilación de ATP es un proceso importante para el organismo, por lo que se privilegiará la optimización evolutiva y permanencia del circuito que hace posible el proceso.
- 3 Alojamiento del circuito en un chasis mínimo del organismo objetivo. Hay un área de investigación que guarda relación con la búsqueda de una organización genética mínima para la vida. Usando estos chasis, es posible cargar al organismo metabólicamente.

Varias posibles miradas para poder diseñar e implementar circuitos complejos:

- 4 **Comunicación celular.** Usando conjuntos de organismos (consorcios), es posible atacar tareas complejas al repartir cómputación entre los organismos. En esta asignatura, nosotros nos enfocaremos en esta estrategia y mostraremos varias formas de comunicación y su uso combinado.

Trataremos el tema de la comunicación intercelular viendo los fundamentos biológicos (y cómo aprovecharlos) para establecer poblaciones coordinadas para efectuar tareas complejas.