



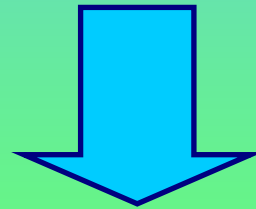
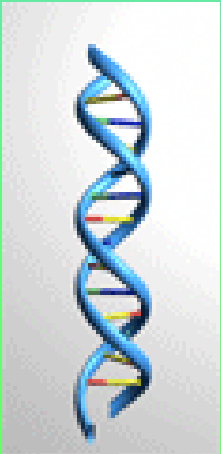
“Synthetic Life”

Artigo de W. Wayt Gibbs

2004

Evolução

- Fonte inesgotável de criatividade
- 3,6 bilhões de anos de mutações e competição



Elevada Biodiversidade

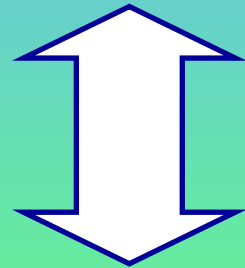
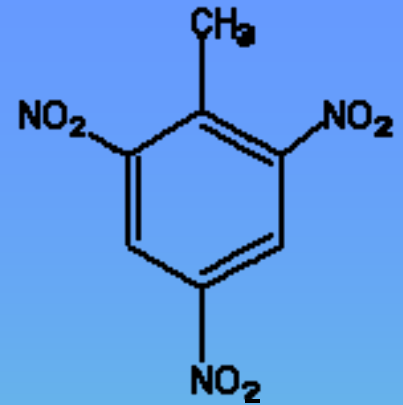
Ainda há muito a aperfeiçoar...

Exemplos:

1. Microrganismos capazes de digerir o explosivo TNT;
2. Arbustos de Artemísia produzem um potente agente contra a malária.

1. Digestão do explosivo TNT

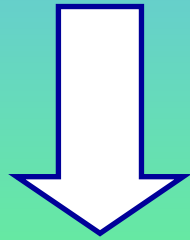
- Teria especial interesse que os microrganismos ao digerirem o explosivo brilhassem



Indicando a localização
de minas terrestres ou
a contaminação dos solos

2. Artemísia produz agente contra a malária

Mas a produção do agente é tão reduzida que torna-se muito dispendiosa a extracção



Seria muito benéfica a descoberta de bactérias que fizessem a síntese do composto (artemisinina) a baixos custos.



Drew Endy



- Dedicac o   Biologia Sint tica;
- Projec o e constru o de sistemas vivos de modo previs veis.

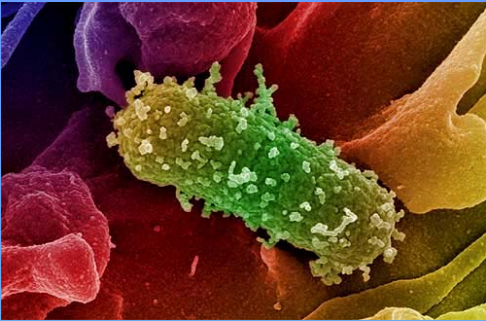
Objetivos

1. Aprender sobre a vida através de sua construção;
2. Fazer com que a engenharia genética, seja padronizada nas suas criações e recombinação para produzir novos e mais sofisticados sistemas;
3. Expandir os limites de seres vivos e máquinas até que ambos se unam, para produção de organismos realmente programáveis.

Biologia Sintética

- 1989 – Steven A. Benner criou DNA com duas “letras” genéticas artificiais, originando diversas variedades de DNA.
- 2003 – Peter G. Schultz desenvolveu células (DNA normal) capazes de gerar aa. não naturais e reuni-los para formar novas proteínas.

Escherichia coli



Michael Elowitz
e
Stanislaus Leibler

organizaram 3 genes
interagentes de modo
a fazer a *E. coli* piscar

James Collins
Charles Cantor e
Timothy Gardner

construíram um
interruptor
genético

Biotijolos

Projecto de Endy

- cópias de secções diferentes de DNA:
 - desempenham funções autónomas;
 - úteis para células com o objectivo de produção de proteínas com funções específicas;
- cada parte genética está projectada para a interacção com outras partes:
 - nível mecânico;
 - nível funcional.



Biotijolos

Nível mecânico

- fabricadas e armazenadas independentemente
- e reunidas para formar fragmentos maiores de DNA

Nível funcional

- cada parte envia e recebe sinais bioquímicos padronizados



Mudar o comportamento da "construção", por substituição de uma das partes



Biotijolos

Um dos frascos de Endy contém:

- biotijolo inversor (operador NOT) – sinal de entrada elevado \rightarrow sinal de saída baixo ou vice-versa;
- biotijolo AND – emite sinal de saída quando recebe níveis elevados na entrada;
- Operador NAND – conexão de ambas as partes (sinais compatíveis)



Biotijolos

Possibilitando
a projecção
de sistemas
genéticos
funcionais



Por exemplo:
Construção de 4
programas
genéticos,
provocando que
um grupo de
células de *E. coli*
piscassem
simultaneamente



Hijacking Cells

Sequestrar células

Objectivo:

- criar um dispositivo nas células vivas para que o sistema possa mover-se;
- reproduzir;
- interagir com o mundo real;

O dispositivo foi inicialmente testado na bactéria nossa conhecida *E. coli*.



A presença de uma
célula hospedeira origina

Um aumento da complexidade

Contudo esta complexidade trazida pelo genoma nativo das células é um problema e a solução para o enfrentar é evitá-la: o dispositivo genético pode ser isolado dentro de seu próprio DNA (loop), estando separado do cromossoma do organismo.

Inversor

```
graph TD; A[Inversor] --> B[Proteína]; A --> C[DNA]
```

Proteína

DNA



Um sinal direccionado da proteína vai actuar em qualquer outro inversor, actuando este também em qualquer outro lugar da célula, independentemente de ele estar dentro do DNA (loop) artificial ou no cromossoma natural.



Circuito genético de Weiss



Ilumina-se

Isto apenas acontece quando há uma quantidade ideal de uma substância química

Circuito genético

Cada um com sinal diferente

Quatro inversores

Para evitar o cruzamento de sinais não se utiliza duas vezes a mesma parte

Dificuldade encontrada por Weiss no circuito genético:

- torna muito mais difícil projectar partes que sejam realmente intercambiáveis e possam ser reagrupadas.



ENDY:

- Técnica do TIPS
- Inversor semelhante ao de Weiss
- Informação é taxa de transcrição do gene
- Inversor responde aos mRNA que são produzidos
- Produção duma proteína que determina a taxa de transcrição do gene

Vantagem deste processo:

-o inversor pode ser removido e substituído por outro biotijolo que processe TIPS;

-sinais de TIPS são localizados, por isso a mesma parte pode ser usada em vários locais de um circuito sem interferência.

Nota:

Na solução proposta por Endy: "A informação não é uma proteína, mas uma taxa, especificamente a taxa de transcrição do gene. O inversor responde a quantos mRNAs são produzidos por segundo. Ele produz uma proteína e essa proteína determina a taxa de transcrição (ao activar um segundo gene).

Tips

(transcrições
por segundo)

**Reprogramar as
células para
trabalharem
em conjunto de modo a
formar padrões**

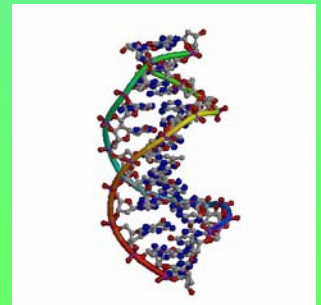
**Células comunicam
através de
secreções de
nutrientes químicos**

Reescrevendo o livro da vida

As máquinas genéticas vivas reproduzem-se,
mas também sofrem mutações!...

As grandes questões:

- Como conseguir uma porção de DNA que funcione numa célula em constante transformação?
- Como evitar as mutações inerentes à própria Vida e Evolução?



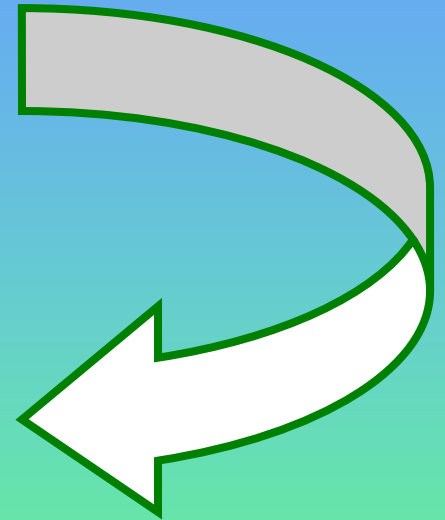
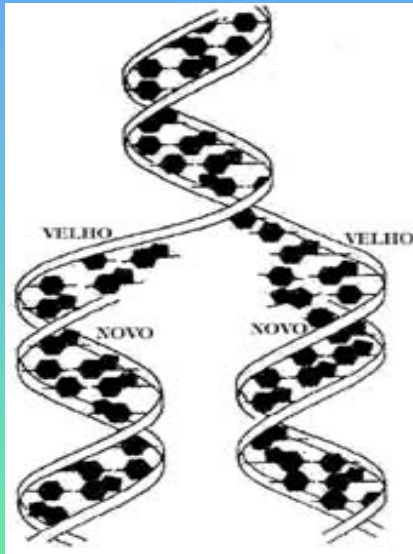
Weiss e Frances Arnold concluem que:

- a replicação ainda está longe de ser perfeita;
- quanto maior o circuito, mais rápido se dá uma mutação nas células, uma vez que os circuitos já construídos sofreram mutação num espaço de horas.

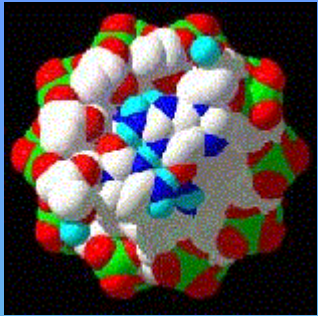


Dada uma mutação, teria de ser feita uma selecção das células mais aptas para o propósito pretendido.


“Sem supervisão, a evolução tende a destruir as máquinas genéticas...”



Então como evitar as mutações e impedir que estes “erros” sejam copiados continuamente?



Talvez tenhamos de pensar nas formas de vida mais simples!!!

Hamilton Smith e Craig Venter recriaram em laboratório um bacteriófago.  O vírus sintético tinha os mesmos pares de bases de DNA que a forma natural e era igualmente activo.

Venter concluiu que estava perto de sintetizar um cromossoma...talvez! Mas será isso o suficiente?

Será que...

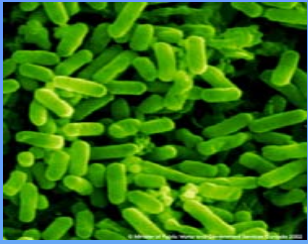
- Mesmo sintetizando um cromossoma seria possível transformar o sistema operacional de uma célula?



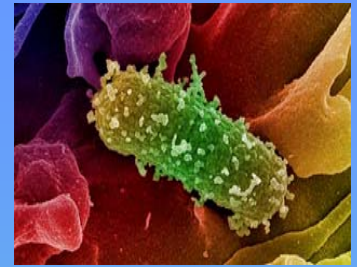
Talvez...

Drew Endy alterou e reconstruiu o seu genoma, gene por gene, de um bacteriófago T7.

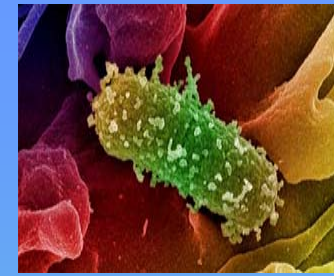
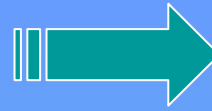
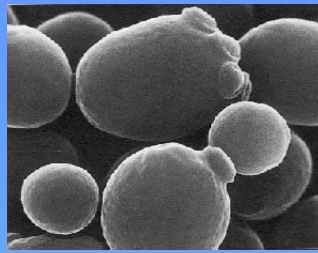
Este tipo de controlo de expressão de genes pode ser útil em terapias genéticas e na fabricação de proteínas farmacêuticas.



Primeiros Protótipos



- Homme Hellinga inventou um meio de redesenhar proteínas sensoras naturais da *E.coli* de modo que estas se ligassem ao TNT (detecção de minas terrestres);
- J.Keasling fundou um departamento de biologia sintética, no LBNL, onde conseguiu colocar genes de artemísia e de levedura em células de *E.coli*. O circuito permite à bactéria fabricar um antecedente químico de artimisinina, uma droga antimalárica;

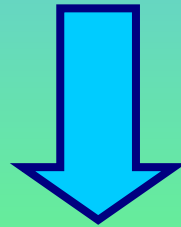


Artimisia annua

levedura

E. coli

Outros cientistas do LBNL usaram a *E.coli* na eliminação de lixo nuclear.



Bactérias modificadas podem passar a produzir substâncias químicas usadas em perfumes, essências de sabores e em medicamentos.

As consequências...

E se estas tecnologias forem usadas com fins não tão louváveis?

- Qualquer pessoa pode ter acesso a uma sequência de DNA;
- Existe facilidade na compra de DNA sintético;
- Cada vez mais aumenta a preocupação do seu mau uso.



Conferência de Asilomar (Califórnia, 1975)

Criar ou não criar...

Seria importante que cada vez que os peritos no assunto se reunissem, não se limitassem a partilhar as suas novas ideias sobre o que pode ser criado, mas que também reservassem algum tempo para pensar no que não deve ser criado!!!

Trabalho realizado por:

Ana Bruno n °14114

Mafalda Alemão n °16237

Vera Gomes n °16019

LECN



Fim