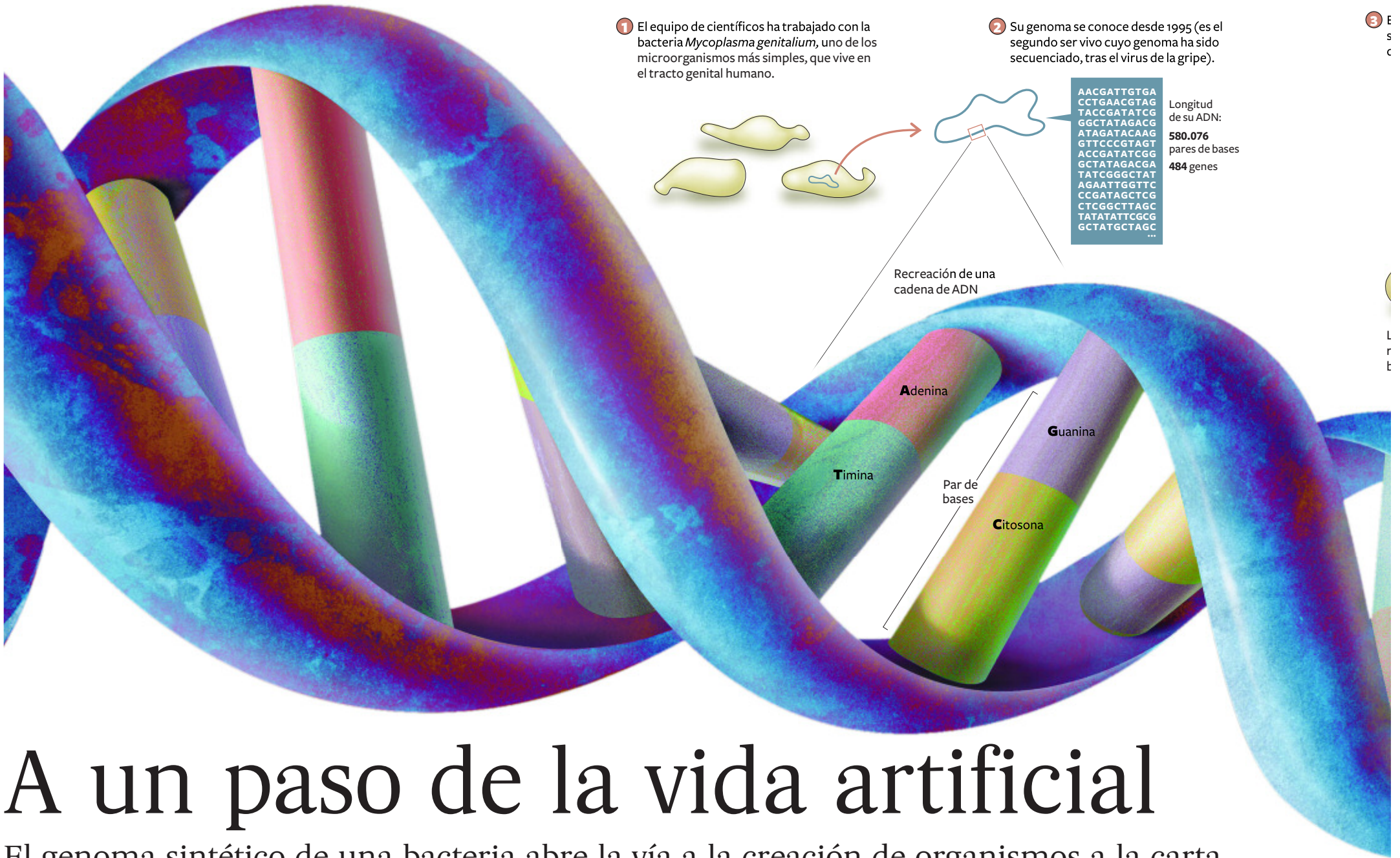




sociedad

Fugas de radiación en un vertedero de Huelva



1 El equipo de científicos ha trabajado con la bacteria *Mycoplasma genitalium*, uno de los microorganismos más simples, que vive en el tracto genital humano.

2 Su genoma se conoce desde 1995 (es el segundo ser vivo cuyo genoma ha sido secuenciado, tras el virus de la gripe).

AACGATTGTGA
CCTGAACGTAG
TACCGATATCG
GGCTATAGACG
ATAGATACAAG
GTTCCCGTAGT
ACCGATATCGG
GCTATAGACGA
TATCGGGCTAT
AGAATTGGTTC
CCGATAGCTCG
CTCGGCTTAGC
TATATATTGCG
GCTATGCTAGC
...

Longitud de su ADN:

580.076 pares de bases

484 genes

Recreación de una cadena de ADN

Adenina

Timina

Guanina

Par de bases

Citosona

A un paso de la vida artificial

El genoma sintético de una bacteria abre la vía a la creación de organismos a la carta

MÓNICA L. FERRADO

Crear vida artificial en el laboratorio a partir de elementos inertes siempre ha hecho volar la imaginación de la humanidad. La ficción se ha recreado en ello, pero si algún día se logra nada tendrá que ver ni con Frankenstein ni con otras criaturas de ciencia-ficción. Quienes más posibilidades tienen para convertir en un futuro la ficción en realidad son las bacterias, y de momento tan sólo las más minúsculas. Algunos científicos se frotan las manos ante las posibilidades comerciales que plantea la posibilidad de crear organismos a la carta que puedan digerir dióxido de carbono, residuos, crear biocombustibles o sustancias para tratar enfermedades. Craig Venter, uno de los padres del genoma, y científico experto en dar el campanazo en los medios, está a un paso.

Según publica hoy la revista *Science*, el equipo de investigadores del Instituto Craig Venter en Rockville, Estados Unidos, ha logrado crear a partir de elementos químicos el mayor genoma artificial completo de un ser vivo, el de una bacteria, el *Mycoplasma genitalium*, con 582.000 pares de bases, 485 genes en un

solo cromosoma, la bacteria con vida independiente con el genoma más simple.

Para ello, han diseñado un complejo sistema de ingeniería genética con el que han logrado sintetizar pequeños segmentos artificiales de ADN, y luego ensamblarlos y clonarlos utilizando dos contenedores biológicos, la bacteria *Escherichia coli* y la levadura. Así han conseguido una réplica artificial, a imagen y semejanza del genoma de la bacteria original, aunque los propios investigadores reconocen que todavía queda pendiente el acto final: "El próximo paso va a ser crear las células vivas de una bacteria viva basada en este cromosoma sintético".

Para lograr la síntesis del cromosoma, primero copiaron pequeñas partes del original completo, en total 101 fragmentos de ADN sintético, de entre 5.000 y 7.000 pares de bases cada uno. Los bloques sintéticos de ADN son muy frágiles, por lo que para ensamblar este centenar de piezas y lograr el genoma artificial completo ha sido necesario realizar varios pasos, un auténtico trabajo de bricolaje genético. En primer lugar, los investigadores introdujeron en la bacteria *E. coli* este primer centenar de pie-

zas. La actividad biológica de esta bacteria les permitió reunirlos en 25 piezas, luego en 8 y en 4.

Llegado este punto, los cuatro cuartos resultantes tuvieron que acabar de ensamblarse en otro contenedor biológico, en levadura, ya que la bacteria *E. coli* no tiene capacidad para aceptar como huésped cromosomas tan

"El próximo paso va a ser crear células vivas de una bacteria viva"

En el proceso se han ensamblado más de cien fragmentos de ADN

grandes además del suyo propio.

Tras ensamblar los cuatro cuartos, los investigadores lograron el genoma artificial completo del *M. genitalium*, que fue secuenciado de nuevo para comprobar que su estructura química era idéntica al original.

Hasta el momento, el mayor genoma artificial que se había lo-

grado sintetizar es el de un virus que también salió de los laboratorios de Craig Venter en el año 2003, el Phi X174, con 5.386 pares de bases, 100 veces menos que el que ahora han conseguido. Otras investigaciones habían logrado ensamblar fragmentos artificiales de ADN de 32.000 pares de bases.

Los científicos españoles reconocen el valor técnico de la investigación. Luis Enjuanes, investigador del Centro Nacional de Biotecnología del CSIC, valora el hallazgo como "un logro técnico importante, aunque no han demostrado que la molécula sintetizada tenga actividad biológica, es decir, que el trabajo está bien, pero se han quedado en la primera parte". El genoma sintético todavía debe probar que puede tomar las riendas de toda la maquinaria celular de una bacteria, que viva y se reproduzca.

El pasado mes de octubre, Craig Venter anunciaba a bombo y platillo en el periódico británico *The Guardian* que en su laboratorio estaban creando vida artificial, dejando en el aire muchas incógnitas y avanzándose a la publicación de los resultados que ahora aparecen en *Science*. Una vez más demostraba que para él la publicidad va por delante de

los resultados. Ahora se muestra más contenido. "Consideramos este nuevo avance como un segundo paso en un proceso de tres pasos hasta conseguir crear la primera forma de vida artificial", afirmó ayer Craig Venter en la rueda de prensa presentación de la investigación, que pudo seguirse por conferencia telefónica. "Continuamos trabajando en el objetivo final, que es insertar este cromosoma sintético en una célula y conseguir algo que funcione, para así obtener el primer organismo sintético, afirma Dan Gibson, investigador principal.

Federico Morán, catedrático de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad Complutense de Madrid, afirma que para que Venter pase a la historia como el creador de vida artificial, todavía debe "conseguir algo más, ya que el genoma artificial tan sólo es el libro de instrucciones. Para hablar de vida artificial también será necesario crear los orgánulos que forman la célula, su información epigenética y otros elementos".

Para Luis Serrano, vicerrector del Centro de Regulación Genómica de Barcelona (CRG), lo más interesante es el modelo de ensamblaje "que luego podrá ser-



sociedad

Un pueblo de León bebía agua con arsénico



cultura

'Monstruoso', un taquillazo cocinado en la Red



deportes

Nadal pierde ante Tsonga en Australia

3 El equipo de Craig Venter ha creado sintéticamente fragmentos del ADN de *Mycoplasma genitalium*

101 fragmentos de 5.000-7.000 pares de bases

4 Los han ido uniendo en fragmentos progresivamente mayores, para reconstruir el cromosoma original de *Mycoplasma*

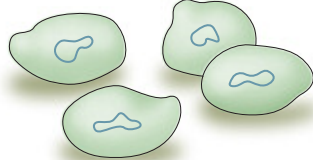
25 fragmentos de 24.000 pares de bases

8 fragmentos de 72.000 pares de bases

Los ensamblajes se han realizado dentro de la bacteria *Escherichia coli*

4 fragmentos de 144.000 pares de bases

6 El último paso (no realizado) sería conseguir células vivas con el cromosoma creado artificialmente



Cromosoma artificial de 582.970 pares de bases

5 Los cuatro últimos fragmentos se unieron dentro de una levadura para formar el cromosoma completo de *Mycoplasma*

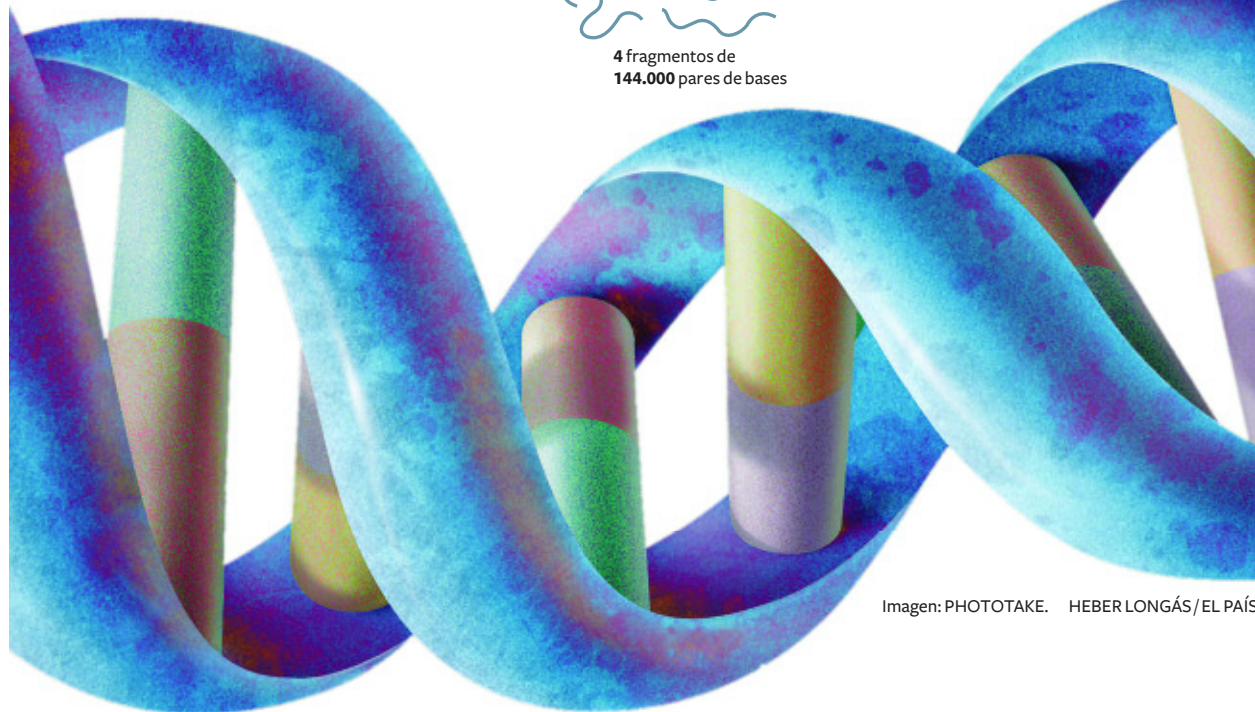
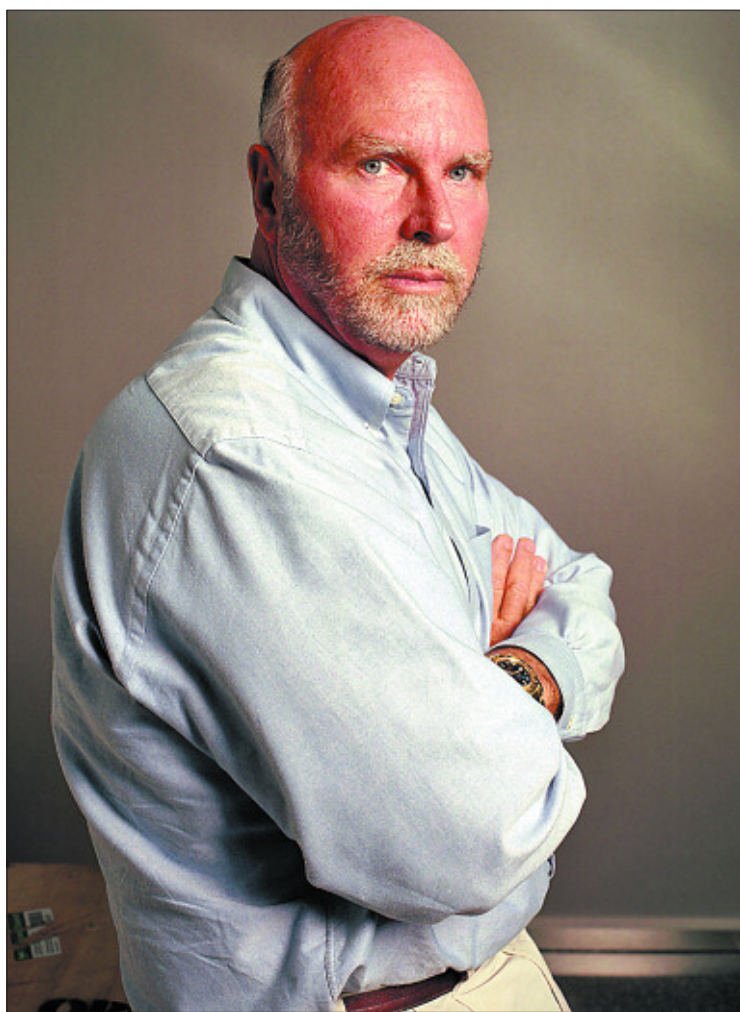


Imagen: PHOTOTAKE. HEBER LONGÁS/EL PAÍS

vir para hacer ingeniería de forma mucho más fácil". Andrés Moya, director del Instituto Cavanillas de la Universidad de Valencia, opina que "esta novedad metodológica va a permitir hacer síntesis de otros genomas".

Son muchos los equipos de investigación en todo el mundo que compiten en la carrera por lograr vida artificial, ya que la síntesis de biomoléculas presenta grandes posibilidades comerciales. Permitiría crear sistemas biológicos con funciones nuevas que no se encuentran en la naturaleza, como pequeñas fábricas productoras de sustancias beneficiosas para la salud, bacterias programadas para degradar gases contaminantes, para devorar petróleo, que puedan transformar la luz solar en hidrógeno, o los residuos en energía.

Craig Venter tiene ya un acuerdo de inversión con la empresa petrolera British Petroleum, a través de otra nueva empresa, Synthetic Genomics Incorporated, para el desarrollo de moléculas artificiales que puedan utilizarse en la generación de biocombustibles o que puedan digerir dióxido de carbono. Algunas organizaciones han reabierto el debate sobre las patentes. Según la ONG internacional Grupo de Acción sobre



Craig Venter. / JURGEN FRANK / CORBIS

Erosión, Tecnología y Concentración (ETC), "los sectores críticos de la sociedad civil tienen la preocupación de que con las patentes de amplio espectro, Venter logre una posición monopolística como el *Microbiosoft* de la biología sintética".

El uso de organismos sintéticos en medicina también plantea conflictos éticos. "La parte de rediseño de células de mamífero tardará más, y además, es la que plantea más problemas éticos ¿Estamos dispuestos a modificar cromosomas y crear niños resistentes al cáncer?", afirma Serrano. Otro temor es el efecto que podría causar en el medio ambiente la presencia de estos organismos. Como medida de seguridad, en el genoma sintético se ha desactivado uno de los genes de la bacteria, el MG408, relacionado con su capacidad infecciosa. ETC también afirma que el *Mycoplasma laboratorium*, al que han bautizado como *Syntia*, "puede ser el chasis en el que construir cualquier cosa, puede ser una contribución para el desarrollo de nuevos fármacos, pero también para crear armas biológicas".

La biología sintética emplea diferentes estrategias para crear nuevas estructuras. Una de ellas, la abordada por Venter, consiste en utilizar como modelo formas de vida mínimas. El equipo de Venter se ha empleado a fondo en conocer a *M. genitalium*, cuyo genoma, con 485 genes, fue secuenciado hace más de 12 años por otra de sus muchas empresas, TIGR. ¿Por qué ese interés por crear maquinarias artificiales tan mínimas? Por un lado, trabajar con genomas reducidos resulta más fácil, tal y como queda demostrado con los resultados del estudio que acaban de publicar. Por otro, porque si el objetivo final es crear organismos sintéticos que sirvan como pequeñas fábricas productoras de sustancias, con esta reducción se consigue un mayor rendimiento de la bacteria, que necesite menos energía para funcionar y, además, se le puedan introducir otros genes de interés.

El equipo de Venter lleva tiempo desarrollando estudios para averiguar qué genes son los mínimos que se necesitan para que haya vida. Para ello, han extraído genes al genoma del *M. genitalium*, y han podido evaluar que se podría fabricar un cromosoma con un número sustancialmente menor de genes, aunque todavía serán necesarios más ensayos para determinar las combinaciones de genomas sintéticos reducidos que mejor funcionan. A estas creaciones las han bautizado genéricamente como *Mycoplasma laboratorium*. De hecho, Craig Venter ya ha presentado a la oficina de patentes americana un listado con los genes que consideran necesarios para la vida mínima.

También existen dudas sobre si esta aproximación teórica acabará traducéndose en alguna

forma de vida y sobre su utilidad real. "Eso prueba error, el equipo de Venter ha ido quitando genes, uno a uno, para ver hasta dónde podían llegar, pero no para crear funciones concretas", explica Serrano que en el CRG está trabajando para averiguar los mínimos genes para la supervivencia de otra bacteria más compleja, la *pneumoniae*, que tiene 680 genes. "La diferencia está en que nosotros estamos trabajando para interferir en genes con funciones concretas, como puede ser producir sustancias que necesite el organismo". Como ejemplo, Serrano menciona la producción de insulina, aunque se muestra reservado a la hora de concretar qué sustancias podría producir la bacteria artificial que su equipo está intentando elaborar, ya que su objetivo es patentarla y crear una *spin-off* que trabaje con la industria farmacéutica.

El equipo de Moya, en el Instituto Cavanillas, también trabaja en modelos teóricos sobre la vida mínima artificial. Han establecido el mínimo de genes necesarios para construir vida artificial en 206, mientras que Venter esta-

Una ONG teme que Venter logre el monopolio de la biología sintética

"¿Queremos alterar cromosomas para hacer a niños inmunes al cáncer?"

blece 385. La diferencia está en que las bacterias con las que investigan ambos equipos son diferentes. El *M. genitalium* es una bacteria independiente, y, por tanto, necesita más genes. Moya ha trabajado con la *Buchnera aphidicola*, "una bacteria residente, que vive dentro de las células del pulgón y que, dependiendo del tipo, tiene entre 450 y 550 genes. Al vivir en simbiosis celular, le podemos quitar más genes porque no los necesita", explica. Se trata de microorganismos que llevan millones de años de evolución en el interior de los insectos, donde se han acomodado. Al comparar los genomas que han secuenciado con otros de bacterias de vida libre formulan la hipótesis de un cromosoma sintético basado en 206 genes. Moya reconoce que Venter abre "posibilidades enormes, porque nos presenta un protocolo de síntesis experimental". La investigación de este grupo es teórica, aunque como muchos, participan en la carrera para conseguir crear en su laboratorio vida artificial.

EL PAÍS.com

► Gráfico animado

La organización genética de la célula.