



sociedad

Igualdad analiza la custodia compartida

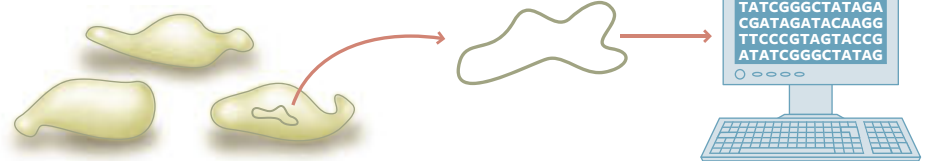
Creación de una célula con genoma artificial

1 Célula de partida

El equipo de científicos ha trabajado con la bacteria *Mycoplasma mycoides*, uno de los microorganismos más simples. Causa infecciones en el tracto respiratorio humano

2 Información genética

Su genoma completo se conoce desde 2003. Tiene 1.211.703 pares de bases y 350 genes



Vida de bote

Uno de los 'padres' del genoma crea la primera célula artificial ● La técnica abre nuevos horizontes a la investigación de fármacos y genera incertidumbres bioéticas

JAVIER SAMPEDRO

Una ley inviolable de la biología —toda célula proviene de la división de otra célula— ha regido la existencia y la evolución de todos los organismos de la Tierra desde hace 3.500 millones de años. Hasta ayer. La bacteria que acaba de salir de los laboratorios de Craig Venter es una célula, pero no proviene de otra, porque su genoma es pura química: ha sido sintetizado en el tubo de ensayo de la primera a la última letra. La materia inerte animada por el hombre —el mito del golem— ya vive entre nosotros.

La primera "célula sintética" se llama *Mycoplasma mycoides* JCVI-syn1.0, para distinguirla del *Mycoplasma mycoides*, que es la bacteria natural en quien se inspira: la que le ha aportado no su genoma (que es de origen químico), pero sí la información para fabricarlo (copiarlo). Aunque la célula sintética no tenga una madre biológica, sí que tiene una madre informática. JCV es por John Craig Venter, y el 1.0 lleva su sello: denota que la célula es sólo una primera versión y connota, o presagia, un futuro Silicon Valley

del diseño de organismos vivos.

La reconstrucción de formas biológicas a partir de su mera información genética —de una secuencia de letras de ADN escritas en un papel, o almacenadas en una memoria— ya se había experimentado con virus, entre ellos el de la polio y el de la gripe española de 1918. Pero los virus no son entidades biológicas autónomas. Para reproducirse usan la maquinaria de la célula a la que infectan. Aunque un virus puede tener solo tres genes, esa maquinaria celular requiere cientos de ellos.

Es difícil predecir el alcance de esta tecnología. Entre los proyectos de Venter está diseñar un alga —unicelular, como la mayoría de las algas naturales— que fije el CO₂ atmosférico y lo convierta en hidrocarburos, utilizando la energía de la luz solar. Otros proyectos buscan acelerar la producción de vacunas y mejorar la producción de ciertos ingredientes alimentarios, y de otros compuestos químicos complejos, o diseñar microorganismos que limpien aguas contaminadas.

Pero estos fines empresariales conviven, de forma paradójica, con cuestiones de profundidad.

¿Cuál es el genoma mínimo para sostener la vida? ¿Hay un conjunto de secuencias genéticas que define la frontera entre lo vivo y lo inerte? ¿Es esto una forma rampante de reduccionismo que pueda afectar a nuestra concepción de la vida humana?

"Este es un paso importante tanto científica como filosóficamente", admitía ayer Venter. "Ha

El científico planea diseñar un alga que convierta el CO₂ en hidrocarburos

"Ha cambiado mi opinión sobre la definición de vida y su funcionamiento"

cambiado mis opiniones sobre la definición de vida y sobre cómo la vida funciona". El trabajo plantea otras cuestiones menos profundas, pero apenas menos relevan-

tes, sobre seguridad pública, bioterrorismo y propiedad intelectual.

Por una vez, la bioética no tiene que salir corriendo detrás de la ciencia. El propio Venter se ocupó de estimular la discusión desde el principio, y algunos de los más respetados bioéticos del mundo llevan más de 10 años analizando la cuestión. Entre ellos, Mildred Cho, del centro de ética biomédica de la Universidad de Stanford, y Arthur Caplan, del centro de bioética de la Universidad de Pensilvania. El grupo de trabajo también incluye teólogos como Daniel McGee, de la Universidad de Baylor. Han recopilado sus estudios en *Synthetic Genomics Options for Governance* (disponible en www.jcvi.org/cms/research/projects/syngen-options/overview/). Cho y Caplan publicaron un artículo de referencia en 1999 (*Science* 286: 2087).

Entre los ángulos polémicos del nuevo mycoplasma está su denominación. Los autores lo llaman *célula sintética*, cuando solo su genoma lo es. Una vez sintetizado el genoma, los científicos lo introdujeron en una célula (de otra especie de *Mycoplasma*) a la que

antes habían quitado su propio genoma. Y un ser vivo no está hecho solo de genes. Las proteínas, los azúcares y las grasas son fundamentales como componentes de la célula, y para procesar su energía, o formar membranas.

Pero los azúcares y las grasas son sintetizados por enzimas, que son un tipo de proteínas. Y las proteínas se ensamblan a partir de sus unidades químicas (los aminoácidos) siguiendo el orden que dicta la secuencia de letras de los genes. Por tanto, aunque la "célula sintética" original solo lo fuera a medias, sus descendientes lo son por entero.

"Esta es la primera célula sintética que se ha hecho", dijo Venter, "y la llamamos sintética porque la célula se deriva enteramente de un cromosoma sintético, hecho con cuatro botes de productos químicos en un sintetizador químico a partir de pura información guardada en un ordenador".

El trabajo, que adelanta hoy la revista *Science* en su edición electrónica, es la culminación de un proyecto que empezó hace 15 años, cuando Venter y su equipo hallaron un modo de estimar el



sociedad

3.000 muertos en lista de espera en Toxicología



deportes

El caso de Floyd Landis contra Lance Armstrong

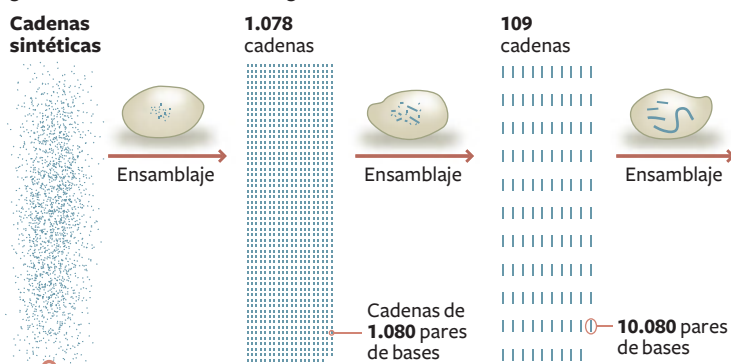


pantallas

Google fusiona Internet y televisión

3 Fabricación del ADN

Se montan miles de pequeñas cadenas de ADN (de 100 pares de bases) mediante síntesis química. La secuencia (ATGTCGCCCA...) es la guardada en el ordenador, con algunas modificaciones



4 Ensamblaje

Las pequeñas cadenas se van uniendo unas con otras para crear fragmentos cada vez mayores. Las operaciones se realizan en el interior de levaduras y bacterias

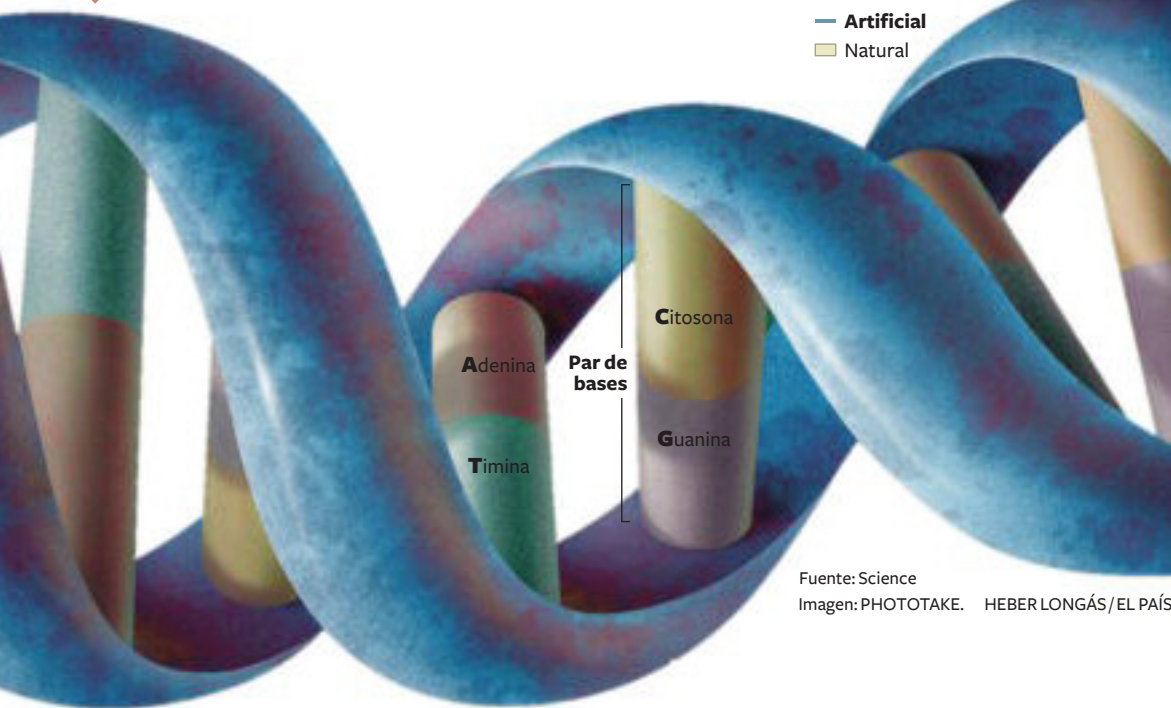
Recreación de una de las cadenas de ADN

5 Nueva célula

El genoma se introduce en un *Mycoplasma* sin ADN

Mycoplasma mycoides JCVI-syn1.0

— Artificial
— Natural



Fuente: Science
Imagen: PHOTOTAKE. HEBER LONGÁS/EL PAÍS

genoma mínimo, la mínima información necesaria para sostener la vida autónoma. Tomaron uno de los organismos con el genoma más pequeño conocido, otro *mycoplasma* (*Mycoplasma genitalium*), que vive en el tracto urinario humano. Le estropearon los genes uno a uno para quedarse solo con los indispensables. Ese genoma mínimo suficiente para sostener la vida resultó tener solo 350 genes. Ese fue el punto de partida para el resto de la investigación, con esa y otras especies del género *Mycoplasma*.

El genoma de un retrovirus, como el VIH, tiene unas 10.000 letras, o bases, en la jerga. El de *Mycoplasma mycoides*, la madre informática de la célula artificial, mide algo más de un millón de bases. Los genomas suelen medirse en megabases, o millones de letras, así que el genoma de este *mycoplasma* tiene una megabase. El genoma humano mide 3.000 megabases.

Las máquinas de sintetizar ADN están muy lejos de cualquiera de esas cifras. Son muy rápidas y baratas, pero sus productos no pasan de 100 bases. El equipo de Venter ha tenido que ensamblar esos fragmentos en una jerarquía de pasos: primero en *cassettes* de

1.000 bases, luego en ristas de 10.000, después en superristas de 100.000 y finalmente en la megabase total. Cada paso requiere usar seres vivos naturales, lo mismo la bacteria *Escherichia coli*, que la levadura del pan, *Saccharomyces cerevisiae*.

El genoma sintético no es idéntico al natural. Tiene 14 genes menos, unas pocas mutaciones ocurridas durante el largo procedimiento —todas identificadas— y unas *marcas de agua* añadidas por los investigadores para distinguirlo con certidumbre de la versión natural. Pese a todo, la célula sintética *Mycoplasma mycoides* JCVI-syn1.0 se comporta como un *Mycoplasma mycoides* cualquiera por cualquier criterio fisiológico o bioquímico.

Venter es una figura única en el panorama científico. Uno de los investigadores más brillantes del proyecto genoma público, se hizo famoso al montar un proyecto privado para competir con él. Cuando esta carrera acabó —en empate—, Venter reasignó sus sistemas rápidos a secuenciar (leer las letras del ADN gtaact...) en masa la vida marina. Su actual empresa se llama Synthetic Genomics. Uno de sus principales proyectos es energético: diseñar un alga unicelular que genere hidrocarburos a partir de la energía de la luz solar y el CO₂ atmosférico.

lular que genere hidrocarburos a partir de la energía de la luz solar y el CO₂ atmosférico.

Durante su exploración en masa de la vida marina, el equipo de Venter descubrió miles de especies de microorganismos, y millones de nuevos genes. El 85% de las secuencias genéticas son diferentes cada 350 kilómetros, y muchas de las especies son únicas. Entre esos genes nuevos hay 3.000 para fotorreceptores, las proteínas que captan la luz de distintas longitudes de onda.

Una de las ideas de Venter es crear una bacteria artificial con una ristra de esos genes y que capte así un espectro muy amplio de la luz solar. El científico estima que una bacteria artificial de este tipo podría convertir en hidrógeno un 10% de la energía solar, y que sembrarla en 13.000 kilómetros cuadrados bastaría para alimentar todo el transporte de EE UU. La tecnología genética es capaz de multiplicar el rendimiento de un proceso natural por 10.000 o 100.000 veces.

+ EL PAÍS.com

Participe

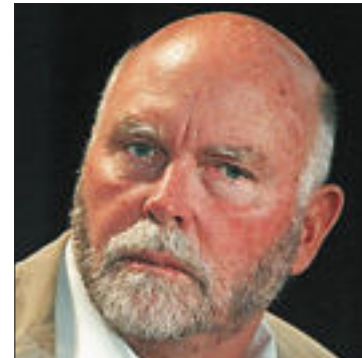
¿Pondría límites a la creación de vida artificial?

Investigador y negociante

EMILIO DE BENITO

Si algo no se le puede discutir a Craig Venter es su voluntad de estar en la vanguardia de la ciencia. Y de hacerlo por libre. Tampoco su propósito de ganar dinero con ello. Nacido en Salt Lake City (Utah) el 14 de octubre de 1946, Venter se hizo famoso hace una década, cuando emprendió una carrera contra el todopoderoso National Institute of Health (NIH) para ver quién era el primero en descifrar el genoma humano. La lucha acabó en tablas, y ambos consorcios, NIH y Celera Genomics, presentaron conjuntamente sus resultados el 26 de junio de 2000.

Pero el éxito científico no fue acompañado del económico. Así que en 2002 Venter se embarcó en otro proyecto: crear vida arti-



Craig Venter.

ficial copiando el genoma de bacterias. El último paso de esta aventura es el que presentó ayer. Su idea, como siempre, es rentabilizarla más allá del reconocimiento académico. Por ejemplo, creando *bacterias sintéticas* que fabriquen fármacos. Esa será la siguiente etapa.

Debate necesario

ANÁLISIS

Luis Serrano

Muchos lectores de EL PAÍS se acordarán de *Parque jurásico*, aunque muchos no se acordarán de cómo se resucitaban los dinosaurios. Esencialmente, se secuenciaba su genoma a partir de la sangre que contenían mosquitos petrificados en ámbar. Luego, se sintetizaba y se ensamblaba para después introducirlo en huevos de avestruz o de cocodrilo reemplazando el ADN original. El nuevo material genético tomaba el control de la célula (el huevo), y utilizaba los componentes del organismo huésped para generar un dinosaurio. Esto, que nos parecía ciencia ficción, lo ha hecho el grupo de Craig Venter a una escala mucho más pequeña.

Esencialmente, ha secuenciado el genoma de una bacteria de las más pequeñas que existen, lo ha sintetizado *in vitro* y ha reemplazado el genoma de una bacteria relacionada con el sintetizado. El nuevo genoma ha tomado el control de la célula y, al cabo de unas generaciones, las nuevas bacterias son idénticas a aquellas de las cuales se sintetizó el ADN. El experimento es un hito, aunque esté lejos de crear vida artificial. Lo que hace es abrir el camino para hacer ingeniería o diseño de organismos a un nivel no alcanzado hasta ahora. Hasta hace poco, este se reducía a añadir, quitar, o modificar un gen o un número reducido de genes. Hace un par de años, un grupo americano consiguió introducir toda la ruta de síntesis de la artemisina (una droga contra la malaria) en bacterias y hongos reduciendo su coste enormemente. Este trabajo, que sigue siendo el gran éxito de la biología sintética, implicaba modificar o añadir una media docena de genes.

La posibilidad de sintetizar un cromosoma entero con cerca de un millar de genes, introducirlo en un ser vivo y demostrar que es funcional es un hito en biología. Sin embargo, quedan todavía muchos obstáculos para que esto tenga aplicaciones inmediatas. En primer lugar, hay que demostrar que se puede hacer en organismos más complejos. Segundo, nos falta conocimiento para diseñar o modificar procesos biológicos complejos. Pero no nos engañemos: la ciencia no se detiene, y una vez que se abre una rendija enseguida hay una avalancha que empuja hasta que la puerta se abre por completo. La sociedad debería empezar a tener un debate ético sobre el diseño de organismos. Es evidente que la mayor parte del público vería con simpatía bacterias o algas que produjeran biofuel, reducirían la dependencia del petróleo y no contaminarían. O a bacterias diseñadas para eliminar residuos tóxicos, detectar minas o reemplazar a la química clásica eliminando residuos contaminantes. Pero el problema ético vendrá cuando sea posible modificar el genoma humano de forma que tengamos menos probabilidad de tener cáncer o diabetes. Evidentemente, es bueno de forma abstracta. Pero será algo que solo unos pocos puedan permitirse, y creará diferencias no económicas, sino a nivel del genoma —¿un mundo feliz?—. La ciencia básica en sí no es mala ni buena; depende de cómo se aplica. Mientras tanto, debemos considerar el trabajo de Craig Venter como un hito en la biología sintética que nos conducirá al día en que se podrá diseñar un ser vivo como se diseña un Airbus.

Luis Serrano es subdirector del Centro de Regulación Genómica (CRG) y profesor investigador ICREA.