

Los límites de la vida

Creado el ser vivo con el genoma más pequeño

Científicos de EE.UU. fabrican en laboratorio una bacteria con sólo 473 genes

JOSEP CORBELLA
Barcelona

Sólo 473 genes le bastan a una bacteria para mantenerse con vida y multiplicarse cada tres horas, según han demostrado investigadores del Instituto J. Craig Venter de La Jolla (California, EE.UU.) y de la compañía Synthetic Genomics. Un tercio de estos genes no tienen ninguna función conocida, lo que revela que los científicos aún ignoran aspectos fundamentales de cómo funcionan los seres vivos.

La bacteria, que es el ser vivo con el genoma más pequeño del mundo, no se encuentra en la naturaleza. Ha sido creada en laboratorio escribiendo su secuencia genética en ordenadores, construyendo su ADN como un lego con técnicas de biología sintética y trasplantando el genoma a otra bacteria que ha sido utilizada como madre de alquiler. Sus creadores le han dado nombre

EN BUSCA DE LA CÉLULA MÍNIMA
Los investigadores quieren descubrir los genes imprescindibles para que una célula viva

APLICACIONES PRÁCTICAS
Las bacterias podrían fabricar fármacos, alimentos, tejidos o biocombustibles

de matrícula: JCVI-syn3.0. El objetivo de los investigadores, que presentan el avance esta semana en la revista *Science*, es doble. Uno es de ciencia básica: comprender cuál es el genoma mínimo necesario para la vida y averiguar cuál es la función de cada uno de los genes imprescindibles para una célula. "Empezamos esta búsqueda hace veinte años; pensamos que la única manera de responder a preguntas básicas sobre la vida

PERFIL

Científico y emprendedor



Craig Venter

■ Al joven Craig Venter, nacido en 1946, le cambió la vida la guerra de Vietnam. Antes había sido un estudiante mediocre, con síntomas de hiperactividad y déficit de atención que no se le diagnosticaron, y que prefería hacer surf y navegar que ir a la escuela. Pero en Vietnam fue asignado a una unidad de cuidados intensivos en un hospital militar y decidió dedicarse a la medicina. Al terminar la guerra, estudió bioquímica, se doctoró en farmacología, trabajó en la Universidad del Estado de Nueva York e ingresó como investigador en los Institutos Nacionales de la Salud de

EE.UU. Allí vivió los inicios del proyecto Genoma Humano, impulsado por un consorcio público. Propuso una técnica para acelerar la secuenciación del genoma, pero su idea fue rechazada por los líderes del proyecto, ya que temían que la técnica de Venter sería más rápida pero menos precisa. Inquieto y ambicioso, Venter creó un instituto privado de investigación genómica, reclutó al premio Nobel Hamilton O. Smith y fundó la empresa Celera Genomics para secuenciar el genoma humano antes que el consorcio público. Consiguió su propósito y, cuando Bill Clinton y Tony Blair anunciaron al mundo en el año 2000 que se había secuenciado el primer genoma humano, Venter compartió la gloria con Francis Collins, líder del consorcio público. Convertido en una estrella de la ciencia, Venter reorientó su actividad hacia la biología sintética. Creó un nuevo centro de investigación sin ánimo de lucro (el Instituto J. Craig Venter) y una empresa para explotar comercialmente los resultados de las investigaciones (Synthetic Genomics). La obtención del ser vivo con el genoma más pequeño ha sido un trabajo conjunto del instituto y de la empresa.

sería conseguir un genoma mínimo, y probablemente la única manera de obtenerlo sería sintetizándolo", declaró el miércoles en rueda de prensa telefónica Craig Venter, que ha dirigido la investigación.

El segundo objetivo es de ciencia aplicada: convertir la célula mínima en una fábrica de productos biológicos de interés comercial como fármacos, alimentos, tejidos o biocombustibles. Para ello,

habría que añadirle algunos genes adicionales. "Pensamos que estas células tienen muchas ventajas. Por ejemplo, como cada gen es esencial, tendrían pocas mutaciones. Serían eficientes en el uso de la energía. Y, como son organismos simples, serían fáciles de diseñar", declaró en la rueda de prensa Daniel Gibson, coautor del trabajo.

Construir el genoma mínimo les ha costado Venter y su equipo más

Cómo fabricar una bacteria con un ordenador

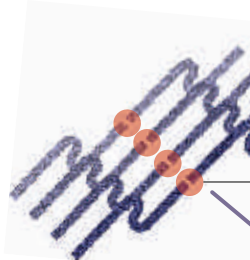


1. Los investigadores han creado bacterias en el laboratorio a partir de datos informáticos que describen el genoma de la especie *Mycoplasma mycoides*



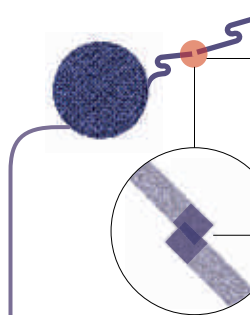
2. Con un aparato llamado sintetizador de nucleótidos...

...se han creado pequeñas cadenas de material genético que reproducen fragmentos del genoma de la bacteria



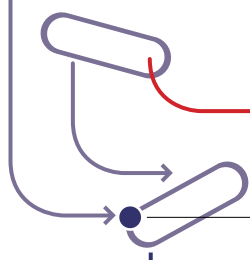
3. Las pequeñas cadenas se han ensamblado en cadenas más largas...

...formadas por unas unidades genéticas llamadas pares de bases



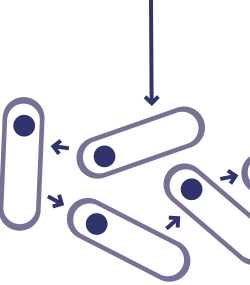
4. Estas cadenas se han ensamblado para formar cadenas aún más largas

El ensamblaje se hace utilizando unidades genéticas de los extremos, como un velcro que une unas cadenas con otras



5. Se retira el genoma original de la especie en que se implantará el genoma artificial

El genoma creado en el laboratorio se introduce en una bacteria de otra especie (*Mycoplasma capricolum*)



6. El genoma artificial controla todo el funcionamiento de la bacteria, que empieza a reproducirse

FUENTE: 'Science'

LA VANGUARDIA

de cinco años desde que en el 2010 presentaron el primer ser vivo creado por ordenador. En aquella ocasión demostraron que podían diseñar un genoma a partir de datos informáticos y que, si lo introducían en una bacteria, el genoma tomaba el control de la célula y empezaba a autorreplicarse.

Utilizando la misma técnica, diseñaron el genoma mínimo tal como pensaban que debía ser. Pero, cada vez que intentaron dar vida a

una célula a partir de los fragmentos de ADN que habían ideado, la célula murió. "La gran noticia es que fracasamos", reconoce Venter en declaraciones recogidas por *Science*. "Nuestro conocimiento actual de la biología no es suficiente para sentarnos, diseñar un organismo vivo y construirlo".

Una vez asumido el fracaso del primer intento, cambiaron la estrategia de trabajo. En lugar de construir el genoma mínimo par-

CUÁNTOS GENES HAY EN CADA GENOMA

Bacteria JCVI-syn3.0

473

Bacteria 'Streptococcus'

2.200

Mosca del vinagre

17.000

'Homo sapiens'

21.000

Ratón

23.000

Arroz

40.000



Las bacterias JCVI-syn3.0 forman colonias de células esféricas de diferentes tamaños

INSTITUTO J. CRAIG VENTER.

tiendo de cero, lo construirían por ensayo y error partiendo de una bacteria ya existente.

Eligieron una bacteria de la especie *Mycoplasma mycoides*, que causa infecciones respiratorias en el ganado vacuno, porque es la misma con la que habían trabajado en el 2010 y porque ya tiene un genoma pequeño, con sólo 901 genes y un millón de pares de bases (o letras del genoma). Por comparación, la bacteria *E. coli* tiene más de 4.000 genes y la especie humana, más de 20.000.

Con paciencia de hormiga, los investigadores desactivaron uno a uno los genes de *M. mycoides* para ver cuáles de ellos eran vitales. Si las bacterias morían al verse privadas de un gen, éste se consideraba imprescindible, por lo que debía formar parte del genoma mínimo. Si las bacterias sobrevivían, entonces el gen se podía eliminar.

Una vez completado el proceso de poda, ha quedado un genoma con medio millón de pares de bases y 473 genes. El genoma inicial del *M. mycoides*, por lo tanto, se ha reducido a la mitad. Y el resultado final es un 10% menor que el genoma más pequeño conocido hasta la fecha, que pertenece a la bacteria *Mycoplasma genitalium* y tiene 525 genes.

Cuando se ha insertado el nuevo genoma en una bacteria, ha tomado el control de la célula y ha empezado a multiplicarse. La nueva bacteria forma colonias de células esféricas de distintos tamaños y duplica su población cada 180 minutos, un periodo relativamente corto que es una ventaja de cara a futuras aplicaciones comerciales.

Sorprendentemente, casi un tercio de los genes imprescindibles (149 de los 473) no tiene ninguna función conocida. “Es el resultado más interesante de la investigación”, destaca Luis Serrano, director del Centre de Regulació Genòmica (CRG) y especialista en biología sintética cuyos trabajos son citados en *Science* por el equipo de Venter.

Muchos de estos genes son compartidos por múltiples especies, lo que sugiere que se encargan de funciones biológicas muy fundamentales. “Conocemos unos dos tercios de la biología

esencial, ignoramos el otro tercio; es una lección importante”, declaró Venter en la rueda de prensa. “Estamos mostrando lo compleja que es la vida incluso en los organismos más simples”.

Según Venter, esto explica que todos los intentos de construir el genoma mínimo a partir de cero fracasaran. Era imposible diseñar un genoma viable desconociendo un tercio de sus genes imprescindibles.

Otro resultado destacado es que los genes no se dividen de manera nítida entre esenciales y prescindibles. Los investigadores han identificado una categoría intermedia a la que llaman genes casi-esenciales. Son aquellos “que no son absolutamente críticos para la viabilidad pero que son necesarios para un crecimiento robusto”, se-

SORPRESA CIENTÍFICA

Un tercio de los genes vitales no tienen ninguna función conocida

SEIS AÑOS DE TRABAJO

Los primeros intentos fracasaron; al final la bacteria se ha obtenido por ensayo y error

gún la definición que proponen en *Science*. Por lo tanto, reconoce Venter, el genoma de JCVI-syn3.0 no es el más pequeño posible.

Si se acepta comprometer el crecimiento, se podría conseguir un genoma todavía más pequeño que continuara siendo viable. O si, en lugar de trabajar con bacterias del género *Mycoplasma*, hubieran trabajado con otros microorganismos, tal vez hubieran conseguido reducir algo más el genoma. Además, destacó Venter, “cada genoma depende del contexto” en que vive un organismo. “

No tiene sentido hablar de un genoma mínimo si no definimos al mismo tiempo el contexto y el fenotipo”. Según el investigador, la nueva bacteria que presentan en *Science* es “una aproximación de trabajo a una célula mínima”.●

LA CONSULTA



¿Por qué crear vida en el laboratorio?

Uno de los grandes retos de la biología es entender cuál es el conjunto mínimo de elementos genómicos que permiten a un ser vivo replicarse de forma autónoma en una determinada condición. Esta definición engloba el concepto de célula mínima. Y la célula mínima podría ser el primer paso para definir cuáles son los elementos no sólo genéticos, sino también las moléculas y los elementos químicos básicos, necesarios para generar desde una molécula de ADN a una célula autorreplica-

tiva, que podría definirse como “vida artificial”.

En el trabajo desarrollado por Hutchinson et al. publicado en *Science*, se describe por primera vez la molécula mínima de genoma que, tras sintetizarse y ensamblarse in vitro, se puede incorporar en una célula y replicar de manera autónoma. Este descubrimiento es un gran paso en la biología sintética pero no representa, desde mi punto de vista, el concepto de vida artificial. Modificar un genoma hasta el punto de obtener una molécula que no existe de

manera natural no implica que se haya generado vida de forma artificial. Generar vida artificial implicaría crear un organismo vivo a partir de componentes esenciales básicos y mínimos.

El avance tecnológico y el conocimiento controlado y definido de elementos genómicos permiten estudiar cuestiones evolutivas e incluso profundizar en el origen de la vida. Estas cuestiones son fundamentos básicos de conocimiento que permiten ampliar y avanzar en la investigación. Por lo tanto, en respuesta a la pregunta de cuál

es la finalidad de crear vida artificial en el laboratorio, diría que es puramente conceptual.

Otra cuestión diferente es el impacto y aplicación de obtener una célula mínima. Poder definir los componentes esen-

La investigación es un gran avance en biología sintética, pero todavía no supone la obtención de vida artificial

ciales de un sistema biológico es el primer paso para después poder hacer ingeniería genética de una manera racional. La biología sintética, empleada para el diseño y obtención de células mínimas o sistemas definidos, permite avanzar en el campo de la biotecnología, cuyo objetivo es emplear dichos sistemas biológicos para desarrollar aplicaciones en los campos de la salud y del medio ambiente.

MARIA LLUCH

Grupo de Diseño de Sistemas Biológicos. Centre de Regulació Genòmica