

Llegan los seres sintéticos

PRINT

Miércoles, 02 de Febrero de 2005

Una nueva ciencia conocida como biología sintética está manipulando los mecanismos más íntimos de la vida para crear nuevas criaturas.

Rediseñar la vida. Éste es el *leitmotiv* de una emergente disciplina científica que se dedica a construir genomas de microorganismos desde cero, a alterar, ampliar y violar el código genético establecido por la naturaleza hace más de 3.500 millones de años; y a forzar la maquinaria celular de una bacteria o una levadura para que sintetice aminoácidos artificiales y los añada a sus proteínas. Y por si esto fuera poco, contempla la posibilidad real de crear nuevas formas vivientes en un plazo breve de tiempo. Hablamos de la biología sintética, una incipiente rama de la ingeniería genética que aglutina un selecto grupo de biólogos e ingenieros informáticos dispuestos a bucear en áreas aún inexploradas de la ciencia.

Unos seres que hacen cosas increíbles

“Estamos diseñando y edificando sistemas vivos que se comportan de manera predecible, que emplean partes intercambiables y, en algunos casos, que operan con un código genético expandido artificialmente por nosotros que les permite hacer cosas que los organismos naturales son incapaces de llevar a cabo”, explica el biólogo Drew Endy, líder del Grupo de Biología Sintética del Instituto Tecnológico de Massachusetts.



A diferencia de la ingeniería genética, que desde hace 30 años se conforma con poco más que aislar, secuenciar, alterar y trasplantar genes de una especie a otra, la biología sintética ambiciona la construcción a gran escala de sus propios sistemas biológicos artificiales, que funcionan de forma equivalente a como lo hacen los circuitos electrónicos. En lugar de desmenuzar los seres vivos para comprender su funcionamiento íntimo, como suele hacer la biología clásica reduccionista, la sintética lo hace en dirección contraria, esto es, construyendo las piezas y mecanismos biológicos a partir de sus ingredientes básicos. “Con el término sintético nos referimos a los componentes vivos que nosotros construimos en oposición a los aislados del mundo natural”, comenta Endy.

Quienes de este modo juegan a ser dioses, vaticinan que, si su esfuerzo cae en suelo abonado, se traducirá en importantes avances científicos. El ingeniero en proteínas Wendell Lim, de la Universidad de California, en San Francisco, cree que la biología sintética cambiará el tratamiento de una gran variedad de enfermedades mediante la reparación de las funciones celulares alteradas, la destrucción de los tumores y la estimulación del crecimiento y de la regeneración de determinados tipos de células.

Células para limpiar las paredes de las arterias

Algunos expertos plantean la posibilidad de fabricar robots celulares con biochips incorporados que navegarán por nuestras arterias para detectar y eliminar las placas de ateroma que amenazan con convertirse en un fatal trombo. Y otros investigadores tienen la esperanza de concebir bacterias capaces de sintetizar fármacos complejísimo, de disipar la contaminación de los acuíferos, de limpiar el medio ambiente de residuos tóxicos y de zamparse la radiactividad en los cementerios nucleares. Endy añade la creación de máquinas biológicas que detectan armas químicas y biológicas, alertan de la presencia de explosivos, realizan cálculos simples e incluso generan a partir de la luz solar un combustible tan limpio como el hidrógeno para nuestros coches y centrales térmicas.

Pero como advierten los investigadores más cautos, la biología sintética conlleva peligros potenciales que eclipsan los con cernientes a la nanotecnología y la ingeniería genética. Si el objetivo de los biosintéticos de crear nuevas formas de vida se hace realidad, los científicos tendrán que prevenir los posibles abusos, conflictos bioéticos y desastres ahora impredecibles.

En una aleccionadora demostración de este riesgo potencial, el virólogo Eckard Wimmer anunció en 2002 que él y su equipo de la Universidad de Nueva York, en Stony Brook, habían creado poliovirus vivos desde cero usando segmentos de ADN solicitados por correo y un mapa del genoma viral disponible gratuitamente en internet. Con estos mimbres, Wimmer superó una proeza que nadie antes había sido capaz de completar y que alertaba sobre la posibilidad de que los bioterroristas pudiesen producir virus letales, como el del Ebola y de la viruela, y bacterias resistentes a cualquier antibiótico conocido.

A pesar de la advertencia, los científicos han refinado su destreza para sintetizar vida. Si Wimmer tardó tres años en ensamblar el virus de la polio, Craig Venter y sus colegas del Instituto de Energías Biológicas Alternativas, en Rockville (Maryland), invirtieron tres semanas en 2003 para moldear el bacteriófago phiX174, cierto virus que infecta bacterias. En palabras de Venter, “el virus sintético tiene las mismas 5.386 pares de bases en su ADN que la versión natural y se comporta de la misma manera”.

Fabrican un cromosoma con piezas bacterianas

Este inquieto investigador, que se adelantó a presentar la secuencia del ADN humano en 2001, no se conforma con dar vida a bacteriófagos. Su próximo objetivo está en componer un cromosoma de tamaño considerable. Para ello, lidera desde 2002 un proyecto orientado a determinar cuál es el mínimo número de genes que la *Mycoplasma genitalium* –la bacteria con el genoma más pequeño– necesita para sobrevivir. Con la selección de genes, Venter construirá un cromosoma que, en palabras suyas, “habrá luego que ver cómo insertarlo en el interior de una célula y transformar el sistema operativo de ésta para que el cromosoma artificial haga su trabajo”.

Buscando los planos de la circuitería genética

La tarea no es nada sencilla, pues ensamblar el nuevo genoma de una bacteria no es sólo un desafío químico, sino que también hay que diseñar su compleja circuitería. Ésta es la parte más compleja que los científicos intentan simplificar. “Una alternativa para comprender esta complejidad está en hacer que desaparezca”, dice Tom Knight, un ingeniero informático del MIT apasionado por la biología sintética. Knight está estudiando las entrañas de la *Mesoplasma florum*, una minibacteria con sólo 682 genes. Su ADN fue secuenciado en 2003 y el mapa de su entramado metabólico fue dibujado hace poco. Este ingeniero cree que el ya de por sí reducido genoma de la bacteria puede acortarse aún más y para conseguirlo está levantando el plano de su circuito genético y testándolo en su ordenador ver de qué piezas puede deshacerse.

Endy y sus acólitos quieren ir un poco más allá y han elegido otro bacteriófago –el T7– no para reconstruirlo a partir de sus genes, sino para remodelar a capricho su genoma y obtener otro modificado. En su laboratorio del de la evolución. Sus funciones aparecen mediadas por circuitos de genes interactivos. De este particular se percataron a mediados de los sesenta los microbiólogos François Jacob y Jacques Monod, ambos del Instituto Pasteur, en París, al descubrir que la bacteria *Escherichia coli* dirige el metabolismo de la lactosa –un azúcar– a través de una ruta metabólica controlada por un grupo de genes que recibe el nombre de operón.

Jacob y Monod describieron un gen regulador que suele estar activo y que actúa como un interruptor. Así es, cuando la *E. coli* detecta lactosa en el medio, apaga este interruptor para que una cascada de genes metabolice el preciado azúcar. A finales del siglo XX, los científicos ya habían descrito una infinidad de estos circuitos genéticos y, como no podía ser de otra forma, cayeron en la tentación de manipularlos quitando y añadiendo nuevos componentes “electrónicos”.

Árbol de Navidad de tamaño microscópico

En 2000, los biólogos Michael Elowitz y Stanislas Leibler, que trabajaban en la Universidad de Princeton, en New Jersey, diseñaron un circuito integrado por tres genes que orquestaba la producción intermitente de una proteína fluorescente. Las bacterias reprogramadas con este circuito brillaban de forma predecible como si fueran un árbol de Navidad microscópico. Aquel año, James J. Collins y sus colegas de la Universidad de Boston construyeron el equivalente genético a un conmutador de potencia: un bucle de feedback negativo –dos genes que interfieren entre sí– permitía al circuito conmutador bascular entre dos estados estables. Este insólito ingenio otorgaba a la bacteria que lo portaba una memoria digital rudimentaria.

Un detector infalible de minas terrestres

Hoy, la posibilidad de alterar los circuitos celulares dispara la imaginación de un número cada vez mayor de biólogos. Sin ir más lejos, Homme W. Hellinga, de la Universidad de Duke, ideó hace dos años una vía para rediseñar un sensor proteico de la *Escherichia coli* para conferirle una insólita función: unirse a los residuos del explosivo TNT o a cualquier otra sustancia que se desee detectar.

Tocar las bolas al ADN para mejorarlo

La Tierra es un hervidero de formas de vida que, a pesar de su inmensa diversidad, comparten unos mismos ingredientes moleculares: cinco nucleótidos, que constituyen los ladrillos para fabricar los dos ácidos nucleicos, el ADN y el ARN; y 20 aminoácidos, que sirven para hacer todas las proteínas. Sólo un reducido grupo de organismos ha evolucionado para utilizar dos aminoácidos



inusuales, la pirrolisina y la selenocisteína, versiones modificadas de los aminoácidos corrientes lisina y cisteína. Sin duda alguna, estos veintitantos ingredientes ponen techo a las reacciones bioquímicas que acontecen en el interior de las células y acotan las cosas que la vida puede hacer.

Esta limitación natural del potencial viviente fue trasgredida en 2001, posiblemente por primera vez desde hace más de 3.000 millones de años. Lei Wang, Peter Schultz y sus colegas del Scripps Research Institute (SRI), en La Jolla (California), lograron colar en la *Escherichia coli* –bacteria habitual en nuestros intestinos– las piezas genéticas necesarias para que sintetizara un aminoácido artificial conocido como p-aminofenilalanina (pAF). “Es la primera vez que alguien consigue crear un organismo completamente autónomo que usa 21 aminoácidos y que cuenta con la maquinaria metabólica para fabricarlos”, confesó el profesor Schultz.

En otro trabajo publicado a principios de 2003 en el *Journal of the American Chemical Society* los investigadores del SRI anunciaron que las superbacterias, además de sintetizar el nuevo aminoácido, usaban éste para fabricar sus proteínas celulares. Y en agosto de este mismo año, el profesor Schultz y su equipo rizaron el rizo ampliando el genoma de una levadura, microorganismo mucho más evolucionado que las simplonas bacterias. En el estudio, que fue publicado en la revista *Science*, los autores contaban cómo habían forzado la maquinaria celular de la levadura de la cerveza, la

Hellinga cree que su sensor podrá servir para desarrollar un buscador ultrasensible de minas terrestres, pero le falta una pieza. Y ésta la tiene su colega Ron Weiss, un bioingeniero de la Universidad de Princeton. Weiss anda enfrascado en el diseño de lo que denomina un circuito genético Goldilocks, que tiene la particularidad de que sólo centellea cuando el objetivo químico se halla presente en una determinada concentración, que no debe ser ni excesivamente alta ni demasiado baja (ver infografía en pág. 37).

Indudablemente, la combinación del sensor de Hellinga y el circuito de Weiss podría salvar muchas vidas, como también podrán hacerlo, aunque de manera distinta, las bacterias sintéticas de Jay Keasling. Este ingeniero químico del Lawrence Berkeley National Laboratory (LBNL) ha sido capaz de tejer una red de genes procedentes de la levadura y del ajeno, una planta de la que se extrae la artemisina, un fármaco que se administra combinado con otro en el tratamiento de la malaria. Pero los países más pobres no pueden costárselo, ya que la fabricación de este antipalúdico resulta muy costosa. Este problema tal vez quedará resuelto en pocos años, si Keasling convence a las *E. coli* reprogramadas para que produzcan artemisina en cantidades masivas y a bajo coste. "Con modificaciones relativamente sencillas, esta bacteria sintética también puede ser reprogramada para que libere a nivel industrial otros compuestos químicos de coste elevado, como ingredientes de perfumes, saborizantes y el anticancerígeno Taxol", comenta Keasling.

Una pulsión irresistible por las armas químicas

Cerca de su despacho, otro equipo del LBNL está reconfigurando la *E. coli* para que engulla residuos nucleares, así como armas químicas y bacteriológicas. Por ejemplo, uno de los grupos de investigadores ha modificado el "sentido del olfato" de estos microbios para que naden hacia un agente nervioso, como el VX, y lo digieran. "Nosotros hemos manipulado la *E. coli* y la *Pseudomonas aureginosa* para que acumulen en su pared celular uranio, plutonio y otros metales pesados, lo que nos permitirá filtrar los contaminantes de las aguas contaminadas", explica Keasling.

Estos experimentos estimulan a los biosintéticos, pero también les causan frustración. La materialización del más sencillo de sus biocircuitos es penosa: Collins invirtió casi un año en dar vida a su conmutador biológico, y Elowitz y Leibler tardó casi el doble en ver titilar a las bacterias. Y hasta la fecha, nadie ha dado con la forma de conectar dos de estos ingenios para, por ejemplo, obtener unos microbios fosforescentes que puedan ser activados y desactivados.

"Nos gustaría ser capaces de ensamblar de forma rutinaria sistemas biológicos con piezas que están bien descritas y bien testadas", ha declarado Endy en la revista *Scientific American*. Hace unos años, nadie se planteaba la posibilidad de que los biólogos pudieran encargar los componentes de sus biocircuitos a un almacén, como hacen los ingenieros electrónicos.

Ladrillos biológicos en el congelador

Pero hoy, la tecnología permite secuenciar genomas como churros y sintetizar genes a precios muy económicos. Endy y su gente están desarrollando un repertorio de elementos biológicos intercambiables que pueden unirse como las piezas de un Lego e interactuar entre sí para producir mecanismos y sistemas biológicos que actúan como interruptores, osciladores u otros chismes propios de la electrónica. Aquí, el material utilizado no es el silicio, sino que las piezas, que han sido bautizadas como bio bricks, se componen de elementos de sobra conocidos por los biólogos: enzimas, genes, ARN, ADN... Y a nivel funcional, cada biobrick envía y recibe señales biológicas de lo más comunes. Hasta hoy, Endy ha ideado más de 140 bioladrillos diferentes que conserva en viales guardados en los estantes de un congelador. Uno de los frascos contiene, por ejemplo, biobricks

Saccharomyces cerevisiae, para que elaborara cinco aminoácidos sintéticos!

"Lo que hemos conseguido en la levadura nos abre las puertas para hacer lo propio con células de mamífero, incluidas las humanas", dice el profesor Schultz. De hecho, algunos investigadores están adaptando este sistema para integrar aminoácidos sintéticos en lombrices y células de riñón humano. Este tipo de ensayos dista mucho de ser un asunto baladí. Desde hace años, la comunidad científica ha buscado formas eficaces de incorporar aminoácidos artificiales a las proteínas en tubos de ensayo y en células cultivadas, ya que los nuevos entes proteicos resultan de gran utilidad en la investigación básica: por ejemplo, los científicos han creado aminoácidos con grupos fluorescentes que permiten seguir el tráfico proteico en la células, las interacciones entre diferentes proteínas y el desdoblamiento de éstas, entre otras cosas. "Cuanto mayor sea nuestro control sobre las proteínas celulares, mayor será la información que obtendrás acerca de lo que hacen en su ambiente natural", comenta Jasón Chin, uno de los responsables del estudio publicado en *Science*. Por otro lado, los aminoácidos de nuevo cuño podrían arrojar luz sobre uno de los enigmas de la biología: ¿por qué la vida se conformó con 20 aminoácidos y por qué sólo estos 20 fraguan proteínas?

Los aminoácidos antinaturales también guardan un inestimable potencial terapéutico. Brian L. Davis, de la Research Foundation of Southern California, en La Jolla, se imagina unos glóbulos blancos o linfocitos manipulados genéticamente que liberan proteínas letales contra los agentes patógenos y las células cancerosas. Y Ashton Cropp, un biólogo del equipo de Schultz, nos confirma que ya se están produciendo proteínas con aminoácidos fluorescentes o que cambian de comportamiento cuando son expuestos a la luz. "Esto nos permite enganchar polímeros a las proteínas terapéuticas para hacer que trabajen mejor como medicamentos", explica Cropp.

Además de fabricar aminoácidos, los biólogos sintéticos anhelan rediseñar el ADN, la molécula de la herencia, para que ésta trabaje a sus órdenes. Hace más de una década, el bioquímico Steven Banner y sus colegas de la Universidad de Florida incorporaron dos letras al alfabeto genético, que originalmente cuenta con cuatro: adenina (A), guanina (G), citosina (C) y timina (T). Este abecedario expandido ha encontrado interesantes aplicaciones biomédicas.

Como ha señalado recientemente el profesor Schultz en *Science* "cada año, unos 400.000 pacientes infectados por el virus del sida o los de las hepatitis B y C ven mejorada la asistencia sanitaria gracias a las pruebas de diagnóstico basadas en un alfabeto genético expandido. Este tipo de abecedarios ampliados son utilizados en otros ensayos preclínicos para el diagnóstico de la fibrosis quística y el síndrome respiratorio agudo severo, así como contra la amenaza bioterrorista". Por su parte, Jack W. Szostak, del Hospital General de Massachusetts, está investigando una molécula sintetizada hace poco por el grupo de Albert Eschenmoser, del Scripps Research Institute. Nos referimos al ácido treonucleico (ATN), que posiblemente fue el progenitor del ARN actual. Mientras que éste contiene ribosa, un azúcar con cinco átomos de carbonos, el ATN posee treosa, que cuenta con un átomo menos

inversores, ingenios que emiten una señal de salida –output– alta cuando la de entrada –input– es baja, y viceversa; y en otro flotan inversores booleanos, piezas que sólo emiten una señal output cuando las que recibe de sus dos inputs son muy altas. Pero todos estos ensayos con la vida sólo son el principio. La biología sintética seguro que nos deparará sorpresas. Buenas y malas.

Enrique M. Coperías

de carbono. El ATN, así como el xADN, que fue creado con un alfabeto genético con "letras extragrandes" por Eric Kool, de la Universidad de Stanford, son mucho más estables que el ADN. **Esta propiedad los convierte en candidatos** para trabajar como intermediarios en la reprogramación de las células. Pero aún queda por saber si estos inventos genéticos funcionan dentro de los organismos.

Llegan los seres sintéticos

Compartir este contenido en



[¿Qué es esto?](#)

Valora esta noticia / 0 Malo Bueno Calificar



Comentarios

[Añadir nuevo](#)

hola me llamo priscila, tengo 17 años y me fasina

priscila castañeda soriano - 2009-01-28 21:44:02

hola me encanta su revista es super interesante, quisiera saber si me podrian mandar informacion sobre nuevos descubrimientos de microorganismos a partir de noviembre de 2008 por fa.
sigan asi por que su revista es mi favorita APRENDO MUCHO CON ELLA.
BYE los quiero mil!!!!!!!!!!!!!!

[Responder](#)

hola me llamo priscila, tengo 17 años y me fasina

priscila castañeda soriano - 2009-01-28 21:44:53

hola me encanta su revista es super interesante, quisiera saber si me podrian mandar informacion sobre nuevos descubrimientos de microorganismos a partir de noviembre de 2008 por fa.
sigan asi por que su revista es mi favorita APRENDO MUCHO CON ELLA.
BYE los quiero mil!!!!!!!!!!!!!!

[Responder](#)

Escribir comentario

Nombre:

Email:

Título:



Enviar

Por favor introduce el código anti-spam que puedes leer en la imagen.