

El mal uso de los antibióticos, una vez más, demuestra la gran ignorancia de la humanidad en relación con lo que nos enseña la historia natural.

Un segundo aspecto favorecedor del intercambio genético entre microorganismos asociado a la actividad humana, sería el trasiego de «microbios sin fronteras»; los movimientos poblacionales y las actividades comerciales y turísticas, favorecen en la actualidad un continuo trasiego de personas y mercancías, que facilita la diseminación de microorganismos, incluidos los patógenos y sus vectores, por todo el planeta.

A modo de resumen, hacer referencia a un sugerente artículo del Dr. Baquero (Baquero, 2004, *Nature Rev. Microbiology*, 2, 510-518), donde propone que, para entender la evolución de las bacterias patógenas en cuanto a la adquisición de genes de virulencia o de resistencia, debemos considerar este proceso como el resultado de la incorporación de nuevas «piezas» mediante procesos de «ingeniería evolutiva», es decir, mediante la generación de elementos genéticos nuevos, que se someten a los procesos adaptativos al instante. Estos elementos son el resultado de la combinación de tres tipos de piezas: operativas (genes resistencia o virulencia), translocativas

(secuencias inserción, recombinasas, etc) y dispersivas (plásmidos, GI, etc). Esta ganancia de piezas adicionales y los procesos selectivos aumentan las posibles interacciones futuras y, por tanto, llevan hacia un cada vez mayor rango de posibilidades adaptativas de los nuevos patrones generados, en lo que se ha denominado «capitalismo genético». Terminaré con dos frases para la reflexión de la conferencia de clausura del Prof. J. Davies en un simposio: «Los microbios siempre tienen la última palabra» (L. Pasteur), y «No siempre son las especies más fuertes, ni las más inteligentes, las que sobreviven, sino aquellas que mejor responden a los cambios» (C. Darwin). Por tanto, en la lucha contra las enfermedades infecciosas, como en otras tantas cosas, aprendamos de la historia natural, seamos menos pretenciosos y tratemos de adaptarnos mejor a los cambios, en lugar de creernos los matones del barrio y que acabaremos con los microorganismos patógenos porque somos fuertes y listos, e intentemos buscar un equilibrio para seguir aquí: las bacterias ya llevan aquí demasiado tiempo como para que unos listillos recién llegados las eliminen. Sí, la viruela humana se ha erradicado, pero, ¿y los brotes que se están dando de la viruela del mono en humanos ...?

BIOLOGÍA SINTÉTICA: UN NUEVO DESAFÍO

Enrique Viguera Mínguez

Profesor Titular de Genética. Área de Genética. Facultad de Ciencias. Universidad de Málaga.

Gran parte de los avances científicos van siempre ligados al desarrollo de una nueva técnica o metodología. Así, la técnica de terminación prematura de la síntesis enzimática del DNA mediante el uso de análogos de nucleótidos —método de Sanger— posibilitó la secuenciación del DNA y, consecuentemente, la lectura del mensaje genético. La purificación de DNA-polimerasas de organismos termófilos y su utilización en la amplificación de ácidos nucleicos (PCR) ha supuesto, además de una de las patentes más lucrativas de la historia de la Biotecnología, una técnica imprescindible en toda investigación biomédica. Por otro lado, el descubrimiento de los sistemas de restricción-modificación del DNA en las bacterias y posteriormente la purificación de las enzimas de restricción bacterianas, junto con otra serie de herramientas moleculares, permitieron editar dicho mensaje, es decir, introducir nuevas palabras, corregir las ya existentes o cambiar el sentido de la frase: había nacido la Ingeniería Genética. Cabe destacar entre sus primeros logros la producción de la insulina o la hormona de crecimiento humanas a partir de cepas de la bacteria *Escherichia coli* recombinante, sistemas que sustituirían a las fuentes alternativas que suponían su extracción a partir de cadáveres o la utilización de proteínas homólogas de otras especies animales.

Las contribuciones de la Ingeniería Genética han

sido enormes: en el campo de la Biología Molecular ha permitido profundizar en los mecanismos moleculares de diferentes procesos biológicos, posibilitando la identificación y caracterización de genes. En el campo de la Biología Celular, el desarrollo de la Ingeniería Genética, junto con procesos de transferencia de DNA, permitió la asignación de función de genes individuales y su localización celular. De esta forma se identificaron, por ejemplo, los primeros oncogenes tras la transferencia de genotecas (colecciones de genes) humanas a células de ratón en cultivo. Podemos concluir que el fruto alcanzado por la genómica hoy día se debe en gran parte al desarrollo de una nueva estrategia de secuenciación consistente en la fragmentación al azar de una genoteca, técnica conocida como shotgun que, junto con el empleo de fluorocromos —nucleótidos marcados con una molécula fluorescente—, ha permitido afrontar la secuenciación de genomas complejos, como el humano. Los retos que se plantean actualmente en este terreno incluyen el análisis de la información genética de organismos a partir de una muestra ambiental —metagenómica— con el objetivo de encontrar genes desconocidos o descubrir nuevas funciones enzimáticas.

El continuo avance de la Ingeniería Genética ha supuesto la emergencia de un nuevo campo: el de la Biología Sintética. En el I Congreso Internacional que sobre

esta disciplina organizaba el Instituto de Tecnología de Massachusetts, en Junio del pasado año, se presentaban los trabajos relacionados de la última década así como las perspectivas futuras de la Biología Sintética: el diseño y fabricación de componentes y sistemas biológicos que no existen hoy día en la naturaleza, así como el rediseño de los sistemas biológicos ya existentes.

Los beneficios de la Biología Sintética para la humanidad son enormes, pero también los riesgos: en 2002, tras tres años de intenso trabajo, el grupo de E. Wimmer en Nueva York publicaba la síntesis artificial del virus de la polio basándose en datos públicos presentes en las bases de datos [Cello J. et al., *Science* 297: 1016-1018 (2002)]. A finales de 2003, el ex-director de Celera, Craig Venter, sintetizaba un virus bacteriófago a partir de oligonucleótidos sintéticos en tan sólo dos semanas [Smith H. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100: 15440-15445 (2003)]. De forma similar, se ha conseguido recrear artificialmente el virus de la mal llamada gripe española de 1918 a partir de sus componentes básicos [(Kosaba D. et al., *Nature*. 431: 703-707 (2004)]. Si bien dichos experimentos fueron desarrollados bajo la supervisión de comités de Bioética y bajo las mayores medidas de seguridad, la polémica está servida.

Quizá uno de los campos más beneficiados del desarrollo de estas técnicas sea el de la Biomedicina. Así, de forma similar a la desarrollada para la síntesis de la insulina, se podrían obtener microorganismos capaces de fabricar complejos fármacos cuya fabricación actual se basa en fuentes naturales muy limitadas o costosos procesos de síntesis química. Un primer ejemplo lo encontramos en el trabajo que desarrolla el equipo de J. Keasling en California que trata de reconstituir, en la bacteria *Escherichia coli*, el circuito genético encargado de la síntesis del precursor de la artemisina, un fármaco contra la malaria [Martin V. et al., *Nature Biotechnol.* 21: 796-802 (2003)]. Esto implica la importación de 10 genes de otros organismos, entre ellos la levadura de panadería, y la modulación de sus niveles de expresión en *E. coli* de tal forma que se pueda producir dicho fármaco eficientemente y a un coste asequible para los países del tercer mundo.

Las aplicaciones medioambientales también salen beneficiadas de estos estudios. En el campo de la bioremediación se está trabajando en el uso de *E. coli* y *Pseudomonas aeruginosa* para la degradación de los derivados del petróleo, así como para la precipitación de metales pesados y compuestos radiactivos en sus paredes celulares.

En este sentido cabe destacar el nuevo reto del controvertido Craig Venter, que dirige junto con el premio Nobel Hamilton Smith en el Instituto para Alternativas de Energía Biológica, varios proyectos que pretenden construir un microorganismo artificial con nuevas capacidades que permitan, por ejemplo, la degradación de emisiones de gases contaminantes y reducir la concentración de dióxido de carbono de la atmósfera —reduciendo así el efecto invernadero— o que las bacterias generen hidrógeno en cantidades suficientes como para suponer una fuente de energía alternativa.

Para lograr este objetivo es necesario un requisito previo: identificar la configuración mínima de genes necesarios para sustentar la vida que permitiera a dicha célula artificial replicarse de manera autónoma. Son varias las aproximaciones experimentales seguidas para obtener este «genoma mínimo» teórico. Por un lado, la identificación de genes esenciales por mutagénesis con transposones, por otro lado el análisis bioinformático de genes compartidos entre taxones diferentes. Una tercera alternativa consiste en el estudio de sistemas biológicos que, de forma natural, han experimentado una reducción de su material genético. Esta es la aproximación realizada por varios grupos de investigación españoles (Centro de Astrobiología, Centro Nacional de Biotecnología, Universidad Complutense y Universidad de Valencia) y que consistió en la secuenciación del genoma de la bacteria endosimbionte *Buchnera aphidicola* [Van Ham et al., *Proc Natl Acad Sci USA.* 100: 581-6. (2003)]. Directamente emparentada con *E. coli*, *Buchnera* ha sufrido una evolución por reducción de su material genético hasta llegar a un número, pudiera ser el mínimo, casi ocho veces inferior al de *E. coli*. La secuenciación completa de *Buchnera*, aparte de suponer un reto tecnológico importante dado que se trata de organismo no cultivable en medios de cultivo convencionales, nos ha permitido identificar sus genes y obtener resultados interesantes para la identificación del tipo de genes que deben utilizarse para construir una célula en laboratorio con genoma mínimo.

El tiempo nos dirá si Craig Venter tendrá éxito en su ambiciosa idea de crear un microorganismo sintético de una complejidad comparable a *Buchnera*, pero lo cierto es que sus proyectos de secuenciación del genoma humano o la síntesis de un virus en un tiempo récord habían sido duramente criticados como inviables por la comunidad científica. Estaremos pendientes de los retos que nos deparará la Biología Sintética en los próximos años.