

El genoma sintético de la *factoría Venter*



Víctor de Lorenzo

Centro Nacional de Biotecnología, Madrid

Hay mucho de nuevo pero también algo de chocante en la muy pregonada síntesis química en la *factoría Venter* de un genoma microbiano funcional¹. Desde un punto de vista tecnológico es una proeza digna del libro Guinness: la secuencia de ADN más larga jamás ensamblada artificialmente, más de 558 kbp. Las técnicas asociadas al proceso (sobre todo el maridaje de segmentos de DNA primero en BACs y luego en levaduras) son extraordinariamente creativas. Y ciertamente se abre la puerta a la síntesis rutinaria de largas secuencias de DNA, algo que revolucionará a la Biología Molecular y la Biotecnología –empantanada desde hace 30 años en el problema de las ligaciones ineficientes de ADN. Pero esta no es la primera vez que se sintetiza un genoma. El mismo grupo había ya publicado en 2003² (sí bien con una fanfarria en los medios mucho menor) la manufactura completa del genoma del bacteriófago ΦX174, de un tamaño casi 100 veces menor que el de *Mycoplasma genitalium*. Así que el gran salto adelante es verdaderamente impresionante. La visibilidad conseguida por el flamante genoma sintético ha sido también un éxito de *marketing* que sin duda atraerá nuevos inversores a *Synthetic Genomics*, la empresa que Venter creó hace unos años para capitalizar este trabajo. Hasta aquí todo bien, aunque no deja de sorprender que varios medios hayan difundido la idea de que a partir del genoma sintético solucionaremos todos los problemas energéticos y medioambientales. Por supuesto, estas expectativas no se mencionan como tal en el trabajo publicado en *Science*, pero lo cierto es que la *factoría Venter* las ha popularizado a los cuatro vientos a través de una bien organizada campaña de prensa.

Pero ¿cuál es el significado científico de esta publicación? Lo dicho: *técnicamente*, este trabajo es una proeza. Pero paradójicamente, su relevancia científica es prácticamente nula. Un sistema vivo tiene al menos tres componentes: un programa, una codificación material de ese programa y una maquinaria que lee y ejecuta ese programa. En esto, las células son una clase particular de la *máquina de Turing*, en la que se basan los ordenadores. Una publicación previa del mismo equipo, que presentaba un método para transplantar un cromosoma de una especie a otra³ tiene una trascendencia mucho mayor. Este trabajo demostró *formalmente* que se pueden disociar las instruc-

ciones codificadas en el ADN de la maquinaria que las interpreta. Lo que la *factoría Venter* ha hecho ahora es copiar fielmente las instrucciones y el código (sin saber muy bien como funciona el programa....) y utilizar la maquinaria lectora proporcionada por una célula viva preexistente. La noción de que con este trabajo se ha sintetizado una bacteria viva en el laboratorio es una exageración estrepitosa. Es como si perforáramos manualmente una de las antiguas tarjetas de programación usando como molde una que ya estaba perforada. Seguro que la tarjeta copiada funciona como la original pero... ¿podemos argumentar que hemos creado un ordenador? No sabemos ahora más sobre la Biología de los Microorganismos, ni sobre el Origen de la Vida ni sobre los genomas mínimos ni sobre la reprogramación de redes biológicas... ni siquiera están aún a la vista las aplicaciones biotecnológicas tan publicitadas.

Tarde o temprano se creará vida en un tubo de ensayo, pero ni estos experimentos lo han hecho aún ni se sabe todavía lo suficiente para lograrlo. La secuencia de los genomas nos proporciona un catálogo completo de todos los componentes de la célula, una especie de *dramatis personae*. También conocemos algunas de las frases del texto e incluso varios episodios del drama. Pero aun falta entender el guión completo y poder escribir otros argumentos con los mismos o con distintos personajes. Tal y como insiste Antonie Danchin en su extraordinario libro *The Delphic boat*⁴, lo que define a los sistemas vivos no son sus componentes, sino la *relación* entre sus componentes. Esto no se deduce automáticamente de las secuencias, aunque debe estar también codificado en ellas. El gran reto es entender el mapa y la *coreografía* de los elementos de la célula que están sobreimpuestos a la secuencia del genoma. Es este mapa el que evita que choquen todas las bailarinas por el camino. Para crear *vida sintética* (e insisto que lo veremos en un futuro no muy lejano) se necesita comprender no sólo las partes y funciones básicas de los sistemas vivos (a lo que se ha dedicado la *Biología Molecular* en los últimos 50 años), sino también las conexiones entre esas partes (algo que la *Biología de Sistemas*

está intentando en la actualidad), para finalmente crear algo que antes no existía (como lo pretende la *Biología Sintética*).

Hay un detalle en esta publicación que, curiosamente, ha pasado desapercibido en las noticias que se han dado sobre ella. Y es que los Autores del genoma sintético han firmado su obra tomando las abreviaturas de una letra de los aminoácidos (C: cisteína, R, arginina, A: alanina etc) e insertando las correspondientes secuencias de ADN en el cromosoma artificial⁵. Quizá, como antes le ocurrió a Watson y a Mullis, el personaje Venter empieza a prevalecer sobre el científico Venter. ; Esos nombres impresos en el genoma me recuerdan mucho más a las marcas con las que los vaqueros hierran las reses de su propiedad, que a las firmas que ponen los artistas en sus cuadros !

Referencias

- ¹Gibson DG y cols. 2008. Complete chemical synthesis, assembly, and cloning of a *Mycoplasma genitalium* genome. *Science*, DOI: 10.1126/science.1151721
- ²Smith HO, Hutchison CA, Pfannkoch C y Venter JC. 2003. Generating a synthetic genome by whole genome assembly: FX174 bacteriophage from synthetic oligonucleotides. *Proc Natl Acad Sci* 100: 15440-15445.
- ³Lartigue C y cols. 2007. Genome transplantation in bacteria: changing one species to another. *Science* 317: 632-638.
- ⁴Danchin, A y Quayle, A 2003. *The Delphic Boat: what genomes tell us*. Harvard University Press.
- ⁵DNA signature. Comentario en *New Scientist* del 2 de febrero de 2008 (página 4).