La prima cellula con genoma sintetico

Nel 2010, poco meno di 10 anni dopo il completamento della mappatura del genoma umano (per merito di un'équipe guidata dal biochimico Craig Venter), è stata portata a termine un'impresa che rappresenta un altro traguardo cruciale, sia teorico sia applicativo (in prospettiva), nella recente storia dell'ingegneria genetica: la creazione della prima cellula batterica controllata da un genoma interamente assemblato per via sintetica.

Questo risultato è stato conseguito da un gruppo di ricercatori statunitensi del John Craig Venter Institute e dell'Università della California a San Diego, sotto la guida dello stesso **Craig Venter** (fig. 23), fondatore e presidente dell'omonimo istituto, e di **Hamilton Smith**, biologo molecolare, premio Nobel per la medicina nel 1978.

■ IL PROCEDIMENTO

Il gruppo di ricerca ha trapiantato nella cellula "ricevente" di un piccolo batterio, *Mycoplasma capricolum*, privata del suo DNA, un genoma estraneo non estratto da un altro organismo, ma sintetizzato chimicamente, nucleotide su nucleotide, sulla base di una sequenza nucleotidica memorizzata in un computer, lunga più di un milione di paia di basi: questa sequenza è la copia "digitalizzata" del cromosoma, precedentemente sequenziato, di un altro piccolo batterio, *Mycoplasma mycoides*, una specie simile al *M. capricolum* (le due specie differiscono nel 10% circa dei geni). In questo modo sono state create nuove cellule di *Mycoplasma mycoides* controllate da un cromosoma sintetico e capaci di autoreplicarsi con continuità.

23

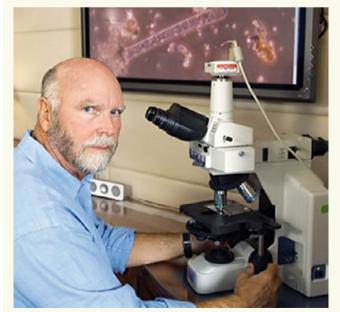


Fig. 23 Craig Venter (n. 1946).

Il nuovo cromosoma è del tutto simile a quello naturale di *Mycoplasma mycoides*, comprese le mutazioni intervenute durante il processo di assemblaggio.

L'origine artificiale del genoma è certificata da una sorta di "filigrana molecolare", costituita da segmenti di DNA in esso opportunamente inseriti che costituiscono un codice di identificazione. La nuova cellula sintetica è stata designata Mycoplasma mycoides JCVI-syn1.o.

La costruzione del cromosoma sintetico è stata effettuata predisponendo oltre un migliaio di segmenti di DNA del genoma di *M. mycoides*, ciascuno costituito da oltre 1000 paia di basi e unendoli 10 per volta in due stadi successivi fino a ottenere 11 segmenti di 100 000 paia di basi ciascuno. L'assemblaggio di questi segmenti nel cromosoma sintetico finale è stato attuato all'interno di cellule di lievito (*Saccharomyces cerevisiae*).

È seguita la clonazione del cromosoma, la sua estrazione dalle cellule di lievito e il suo inserimento in cellule riceventi di *M. capricolum* di cui erano stati in precedenza neutralizzati i sistemi di difesa attraverso la rimozione dei geni per gli enzimi di restrizione. Il DNA del genoma sintetico è stato quindi trascritto in mRNA che a sua volta è stato tradotto in nuove proteine. Il genoma di *M. capricolum* in parte è stato distrutto dagli enzimi di restrizione di *M. mycoides* e in parte è andato perduto durante la replicazione cellulare di quest'ultimo.

Dopo due giorni nelle capsule Petri contenenti il mezzo di coltura erano chiaramente visibili cellule vitali di *M. mycoides* provviste di DNA esclusivamente sintetico.

■ VERSO LA VITA ARTIFICIALE

L'aspetto forse più rilevante del risultato ottenuto dall'équipe di Craig e Smith, al culmine di un lavoro sperimentale durato 15 anni, è quello di avere dimostrato la possibilità di progettare un genoma al computer e di "dargli vita" attraverso una sintesi chimica, senza utilizzare alcun frammento di DNA naturale. Si può parlare quindi di un passo fondamentale verso la "vita artificiale" o, per usare le parole di Venter, verso la fondazione di una

biologia sintetica, in grado di realizzare forme viventi interamente costruite in laboratorio e programmate per specifiche funzioni.

Si può prevedere lo sviluppo di importanti applicazioni basate su batteri artificiali, come la produzione di biocombustibili, vaccini, farmaci, sistemi per il disinquinamento delle acque e prodotti per l'alimentazione.

Parallelamente si è aperto il dibattito circa l'adozione delle misure più appropriate per il controllo dei rischi connessi all'impiego di questa nuova potente biotecnologia.