

LA MÀQUINA DE GENS

per Joseph A. Menovsky

36 (532/Volum 2/setembre 1982

ciència 19)

El futur de l'enginyeria genètica, amb totes les seves promeses, i, segons diuen alguns, els seus perills, arribarà molt més aviat del que fins i tot els científics d'aquest camp en ràpida evolució s'haguessin atrevit a esperar abans de l'adveniment de "la màquina de gens".

Joseph A. Menovsky és estudiant en el Programa per a la Direcció Social de la Tecnologia a la Universitat de Washington. El seu article va ser publicat a "Science 81" en el seu número de juliol-agost passat. L'article ha estat traduït per Jaume Puigbò.



La màquina de gens és un laboratori d'enginyeria genètica automatitzat, un conjunt de caixes de sobretaula que pot sintetitzar un segment de gen completament operatiu en un dia. Fins ara la mateixa feina sovint costava als científics i tècnics de quatre a vuit mesos d'esforços pacients i tediosos en el laboratori. Existeixen diverses classes de sintetitzadors de gens o d'ADN, alguns ja en el mercat, els altres a punt d'aparèixer. Tots ells són aparells de bioquímica en miniatura, controlats electrònicament i amb tots els materials que es necessiten per fer ADN.

Tot el que ha de fer l'usuari és escriure el codi genètic del gen que desitja sintetitzar en el teclat de la màquina. Fins i tot es pot modificar els gens naturals o dissenyar-ne de nous. Algunes hores més tard —més o menys, segons la llargària del segment de gen que es pretén aconseguir— la màquina lliura una quantitat de fragments de gen sintètic que es pot entrellçar i posar en l'ADN d'organismes vius. En un ambient que faciliti el creixement —per exemple, en una cèl·lula bacteriana—, el gen s'activarà i dirigirà la síntesi d'alguna proteïna com la insulina o una hormona del creixement. S'espera que, gràcies a la rapidesa de la màquina, la seva utilització en enginyeria genètica tindrà un efecte similar al dels ordinadors en les matemàtiques. El que era difícil serà més fàcil i el que era impossible, ja

sigui perquè prenien massa temps o perquè es creia que tenia una probabilitat marginal d'èxit, serà factible. A més, la màquina de gens és prou barata perquè gairebé tots els biòlegs en puguin tenir una. L'enginyeria genètica ja no serà el domini d'uns pocs laboratoris ben establerts i fàcils de vigilar.

Una altra màquina nova, utilitzada en tàndem amb el sintetitzador de gens, és el seriador de proteïnes, que ens dona la seqüència d'aminoàcids que componen qualsevol proteïna. Poseu una mostra de proteïna a l'entrada de la màquina i algunes hores després aquesta us dirà quins aminoàcids hi ha i en quin ordre estan. I, amb la seqüència d'aminoàcids en mà, es pot programar la màquina de gens perquè sintetitzi un gen que, en introduir-lo dins de bacteris, fabricarà quantitats virtualment il·limitades de proteïna per a la recerca o la teràpia.

Entre els milers de tipus de proteïnes destaquen la insulina i l'interferó, dues substàncies que els tecnòlegs genètics pensen fabricar en grans quantitats utilitzant gens sintètics implantats en bacteris. Centenars d'altres substàncies importants, tant des del punt de vista mèdic com industrial, també són proteïnes. Entre elles hi ha les hormones del creixement, els anticòssos i una multitud de substàncies que separen el petroli en les seves components, extrauen metalls dels seus minerals i fan centenars d'altres feines.

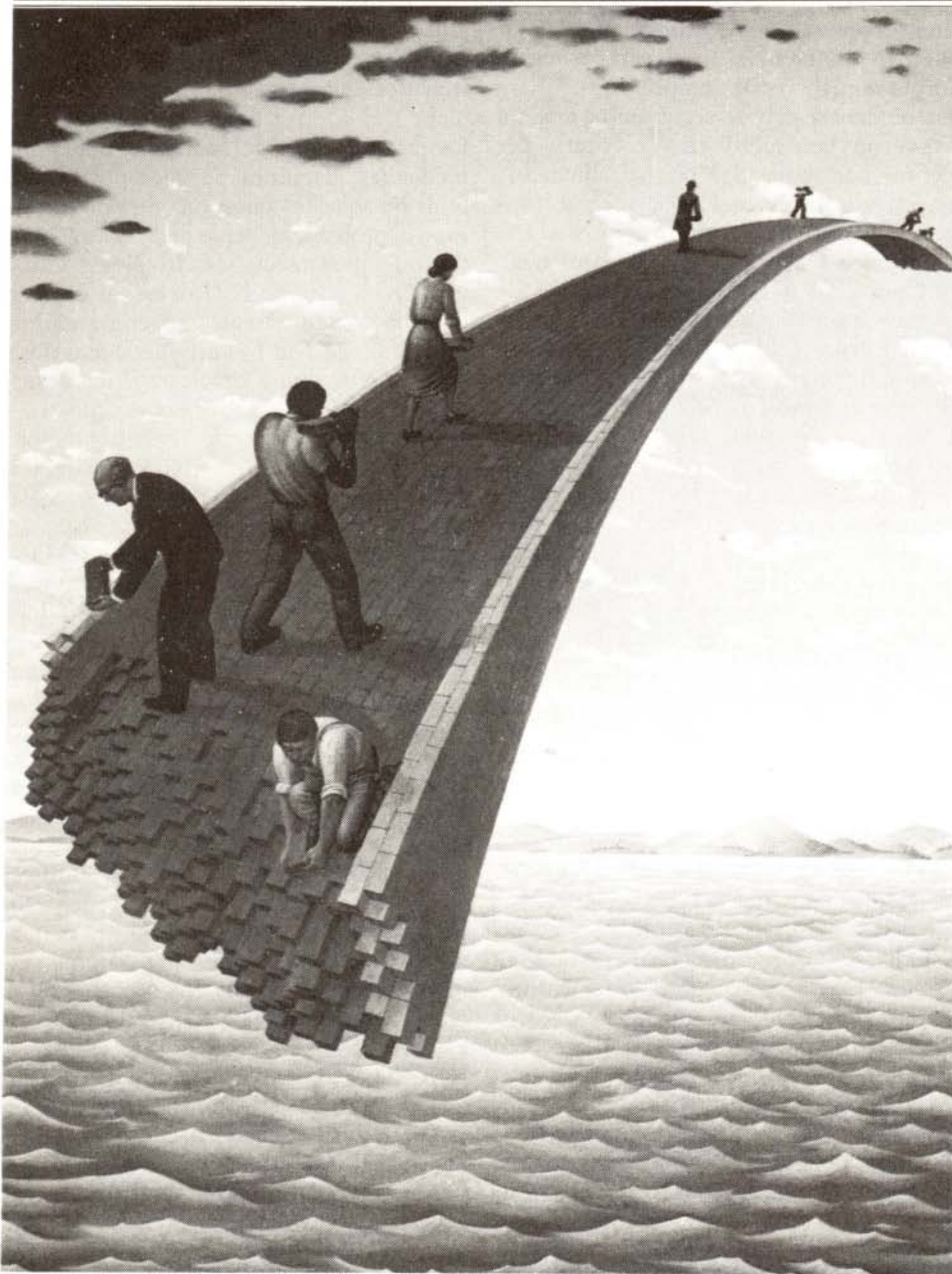
Els seriadors de proteïnes ja s'utilitzen des de fa uns anys, però la nova versió desenvolupada al California Institute of Technology és més ràpida i mil vegades més sensible. Necessita només una mil·lèsima part de la quantitat de proteïna que requerien les màquines velles. Això significa més que una mera conve-

niència, ja que moltes de les substàncies que els biòlegs desitgen més estudiar tan sols es poden obtenir en quantitats de l'ordre de les milionèsimes o fins i tot mil milionèsimes de gram. Algunes de les proteïnes molt escasses podran ser seriades ara per primera vegada.

Mentre existeix una gran excitació sobre les seves aplicacions científiques, ningú no ha perdut de vista el potencial comercial d'aquestes màquines. Els instruments de Caltech seran aviat fabricats i comercialitzats per la Genetic Systems Corporation de Berkeley, Califòrnia. Dues altres firmes comercialitzen ja els seus propis sintetitzadors d'ADN: Vega Biochemicals de Tucson i Bio Logicals de Toronto. La màquina de gens de Bio Logicals es vendrà per menys de trenta mil dòlars, una nimietat considerant que, de vegades, es paguen deu mil dòlars per una milionèsima de gram d'un segment d'ADN.

Segons Kelvin K. Ogilvie, portaveu de Bio Logicals, la firma ja té funcionant en els seus propis locals diverses màquines que produeixen fragments de gen. Ogilvie s'està concentrant en nous catalitzadors per a reaccions químiques industrials. Malgrat tot, més enllà de florides descripcions d'aplicacions potencials, Ogilvie, com altres representants de la indústria, contesta vagament quan se li pregunten detalls. "Totes les firmes de biotecnologia han de guardar el secret sobre els seus plans i sistemes", diu. "Aquest tipus d'informació pot comunicar molt més del que és aparent a primera vista". Molts observadors diuen que les màquines genètiques faran que una empresa tan altament competitiva i secreta encara ho sigui més.

El potencial comercial evident de les màquines tendeix a enfosquir l'ímpetu per



desenvolupar-les, que es va originar no pas en la indústria sinó en el món acadèmic.

Es pot seguir la pista del desenvolupament d'aquestes màquines fins al 1967, quan els biòlegs moleculars de Caltech, William J. Dreyer, J. Claude Bennett i

Leroy E. Hood, necessitaven saber la seqüència d'aminoàcids d'una proteïna tan escassa que no es podia estudiar amb els mètodes usuals. Vam arribar en un punt —diu Dreyer— en el qual jo vaig considerar seriosament deixar el meu camp de recerca i posar-me a treballar exclusivament en la tecnologia necessària”.

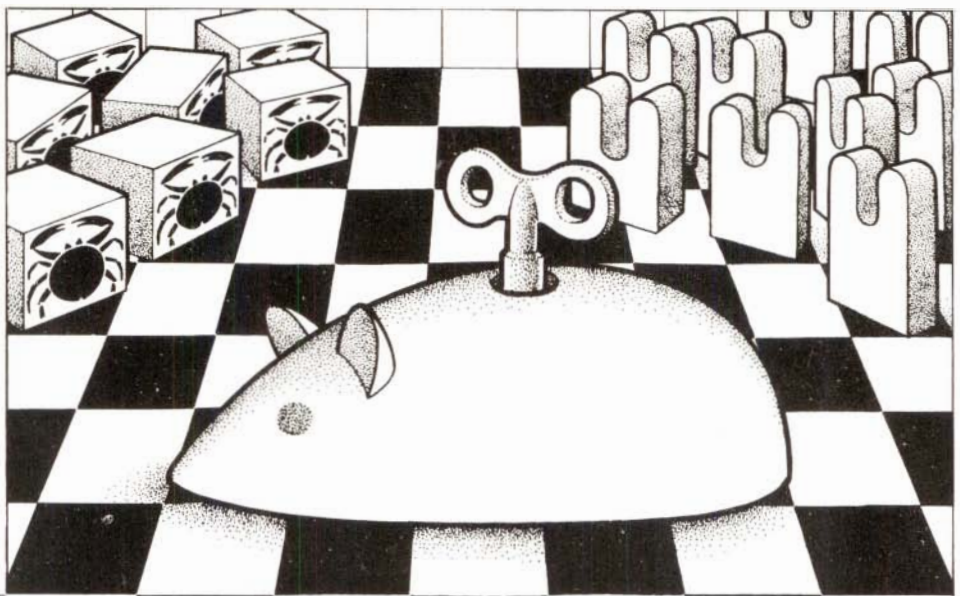
La necessitat del grup es va convertir gairebé en una obsessió que va transformar Caltech en un centre d'aquesta recerca. Treballant amb Michael W. Hunkapiller i el científic anglès Rodney M. Hewick, Hood i Dreyer van desenvolupar eventualment la classe de màquina que necessitaven.

Igual com els anteriors seriadors de proteïnes, el model de Caltech utilitza agents químics per “tallar” els aminoàcids que estan enllaçats en una cadena que constitueix la proteïna. En quedar en llibertat, cadascun dels aminoàcids és identificat per un procediment convencional anomenat cromatografia de líquids.

Els biòlegs, que ara treballen amb Charles Griffin al Jet Propulsion Laboratory de Caltech, diuen que confien fer el seu seriador encara mil vegades més sensible que el model actual. Això ho assoliran substituint la cromatografia de líquids per un espectròmetre de masses, un instrument molt més sensible. Finalment, automatitzarà tot el procés: una proteïna desconeguda entrarà per un extrem de la màquina i de l'altre extrem sortirà una lectura exhibint la seqüència d'aminoàcids.

El mateix grup també està fent els tocs finals al seu sintetitzador d'ADN o màquina de gens, utilitzant mètodes químics avançats desenvolupats per Marvin Caruthers, de la Universitat de Colorado. L'usuari simplement escriu el codi genètic (que correspon a la seqüència d'aminoàcids d'una proteïna) en el teclat. Un microprocessador emmagatzema la seqüència i controla un laberint de tubs i vàlvules que assignen les subunitats apropiades del gen, anomenades nucleòtids, a un recipient on tenen lloc les reaccions. Pas a pas, hom construeix una cadena de ADN acoblant els nucleòtids com els vagons d'un tren.

Tan sols quatre nucleòtids, arranjats en diverses combinacions, constitueixen tot el codi genètic: adenina, timina, citosina i guanina. Una combinació de tres nucleòtids qualssevol —per exemple: guanina, timina, guanina o G-T-G— és el



codi genètic d'un aminoàcid específic en la cadena d'una proteïna. G-T-G significa valina; T-T-G és leucina, i així per a tota la llista dels més de vint aminoàcids que constitueixen totes les proteïnes.

En l'actualitat el sintetitzador està limitat a enllaçar entre ells un màxim de trenta nucleòtids. Com que un gen humà pot tenir centenars o milers de nucleòtids, els enginyers genètics poden sintetitzar tot el gen per fragments i després entrellàçarlos. O poden utilitzar el fragment de gen com una càpsula bioquímica amb la qual trobar el gen sencer en una cèl·lula vivent. Una vegada identificat, el gen natural pot ser aïllat i es pot utilitzar per ficar-lo en cèl·lules bacterianes.

Els poders que seran conferits als biòlegs per les noves màquines certament impressionen els seus inventors. "D'aquí a cinc anys —diu Hood— ens farem preguntes que ara ni tan sols podem imaginar". Dreyer assenyala tot seguit el que ell veu com a beneficis mèdics. Durant els propers vint anys, diu, "l'art de la medicina, que té una edat de quatre mil anys, es convertirà en la ciència de la medicina." Hood parla de "la presa automatitzada d'empremtes digitals dels gens", una tècnica per examinar si un fetus té gens anormals. S'extraurà una mostra dels gens del fetus del fluid uterí i es compararà amb l'ADN "normal". Però qui dirà el que compta perquè un ADN sigui "normal"? Alguns biòlegs ja parlen de crear una biblioteca genètica completa per als éssers humans, un catàleg de la seqüència de nucleòtids que es considera normal per a cadascun dels tres humans governats pels gens. Quina desviació del "normal" serà considerada acceptable abans d'aconsejar els futurs pares que considerin un avortament?

El mateix Hood està preocupat per la tendència de la indústria cap al secret científic per protegir els beneficis que aquesta nova tecnologia pot donar. "La meva gran preocupació és que el secret serà preponderant pel que fa a aquests tipus de tècniques" —diu Hood. "Crec que aquesta és una possibilitat molt seriosa i que no li podem rentar la cara

dient 'Aquesta és la forma com ha estat sempre en ciència'. Aquesta *no* és la forma com ha estat sempre."

La tendència cap al secret reflecteix un canvi no tan subtil en els criteris per definir una molècula "biològicament interessant". Ja és més fàcil obtenir fons per a estudis de recombinació d'ADN, valuosos des del punt de vista comercial, que per a les qüestions més creatives de recerca bàsica. Aquesta actitud implica que una molècula pot convertir-se en "biològicament interessant" si l'anunci de la seva síntesi en una conferència de premsa pot fer pujar vertiginosament les accions de la companyia.

Aquesta tendència porta implicacions més profundes, segons Sheldon Krimsky, un filòsof de la ciència de la Universitat de Tufts i membre del comitè per aconsellar sobre la recombinació d'ADN nomenat pels Instituts Nacionals de Sanitat. "Hi ha molt pocs líders en aquest camp que no aconsellin, estableixin les seves pròpies companyies o treballin directament amb la comunitat industrial", diu Krimsky. "Això, conjuntament amb una acceleració contínua en la tecnologia, m'indica que tindrem molt poques persones amb els coneixements necessaris per seure i meditar sobre els impactes."

El debat sobre els riscos implicats en els estudis de recombinació de l'ADN va sorgir fa sis anys, quan alguns científics parlaren espontàniament sobre els seus temors. Els qui seguiren el debat es van veure forçats al que Rae Goodell, del Massachusetts Institute of Technology, anomena una "dicotomia artificial", la qual va polaritzar la discussió, deixant poc espai per als punts de vista moderats i per a qüestions més àmplies sobre el futur d'aquest camp. Des que es va produir aquest debat, els tecnòlegs de l'ADN han convençut la gran majoria d'espectadors que les prediccions primerenques sobre un possible dia del judici final eren exagerades. Les restriccions imposades sobre aquesta recerca han estat relaxades. I quan Wall Street va descobrir la doble hèlice, es va deixar en un costat les qüestions sobre les implicacions

a llarg terme de la recerca i de les aplicacions industrials: els riscos per als qui hi treballen, els impactes en el medi ambient i el control públic d'aquests afers. La intensificació de l'activitat que prometen les màquines de gens pot portar molt bé aquestes qüestions de nou al fòrum i, probablement, es buscarà un mecanisme per tractar-les. El biòleg Clifford Grobstein, de la Universitat de Califòrnia a San Diego, un comentador molt conegut de l'enginyeria genètica, està a favor d'una investigació contínua sobre aquestes activitats —potser una comissió sense poder de reglamentació— que es preocupi principalment de les noves direccions que pugui prendre la recerca i dels problemes potencials.

En els set anys de recerca sobre l'ADN recombinant, portada a terme responsablement, no es coneix que s'hagi produït ni un sol incident advers. "Però, què passaria si algú *volgués* fabricar alguna cosa perillosa?", pregunta Grobstein. "Hom no ha tractat aquesta qüestió".

Krimsky hi està plenament d'acord: "Una de les raons per les quals actualment minimitzem els nostres esforços en la valoració de riscos és que el dogma oficial dictat per la comunitat científica que es dedica a l'entrellaçat de gens —i jo tremolo cada vegada que el sento— és que no es pot fer res més perillós que el material de partida. És una pretensió notable i, en cas de ser certa, seria exclusiva d'aquest camp de recerca."

Sens dubte, la nova genètica descobrirà un inventari gairebé inimaginable d'aplicacions. Però si l'arribada de les màquines de gens pot atraure una atenció significativa envers la biotecnologia en aquesta cruïlla important, aleshores tindran un valor, per a la societat i la biologia, molt més enllà de les aplicacions immediates.

En paraules de Krimsky: "Seria un miracle absolut si poguéssim lliurar aquest poder sense cap cost." Els miracles —a part els tecnològics— són escassos avui dia.

(Joseph A. Menosky)