

José Eduardo González Reyes

# Desde las redes

## Endosimbiosis artificial

A finales de los años sesenta, Lynn Margulis propuso, en un artículo científico que fue rechazado unas quince veces, la teoría de la endosimbiosis. Ésta postula que las células eucariotas, es decir, las células con núcleo y organelos, surgieron a partir de la fusión de células bacterianas y arqueas.

Un grupo de investigadores, liderado por la microbióloga Julia Vorholt de la Escuela Politécnica Federal de Zúrich, se dio a la tarea de implantar bacterias en una célula más grande; es decir, producir un evento de endosimbiosis artificial. Para ello usaron células del hongo *Rhizopus microsporus*, a las que les fueron insertadas bacterias. El método utiliza una aguja de 500 a 1000 nanómetros de ancho con una presión de 6.5 bar para perforar la pared celular del hongo, con la que pudieron implantar alrededor de 1 a 30 bacterias por evento de inyección.

En sus primeros ensayos usaron la bacteria *Escherichia coli*, pero los resultados no fueron los esperados, pues se produjo una reacción de defensa por parte del hongo que atrapó a las bacterias y evitó que se transmitieran a las esporas que dan lugar a la siguiente generación del hongo.

El panorama cambió cuando utilizaron la bacteria *Mycetohabitans rhizoxinica*, pues algunas bacterias lograron pasar a las esporas y ser transferidas a la descendencia. Esta endosimbiosis inducida se mantuvo durante generaciones y su presencia mejoró el número de esporas viables. Además, observaron que la bacteria cooperó con el hongo en la producción de

ciertas moléculas que mejoraron su capacidad para alimentarse y defenderse.

Este tipo de estudios abre la puerta para desarrollar nuevos organismos con características útiles, como la capacidad de consumir dióxido de carbono o nitrógeno atmosférico, que serían difíciles de implementar en otras condiciones.

### Más información

G. Giger *et al.* (2024), "Inducing novel endosymbioses by implanting bacteria in fungi", *Nature*, 635:415-422. Disponible en: <[doi.org/10.1038/s41586-024-08010-x](https://doi.org/10.1038/s41586-024-08010-x)>, consultado el 20 de noviembre de 2024.



*M. rhizoxinica* (color verde) dentro de *R. microsporus*. Crédito: G. Giger *et al.* (2024).

## Evo, la inteligencia artificial en el genoma

El año pasado, los Premios Nobel destacaron a investigadores que usaron los beneficios de la inteligencia artificial en el campo de la física y la química.

Ahora, Brian Hie, biólogo computacional de la Universidad de Stanford, junto con otros investigadores, desarrolló un modelo de inteligencia artificial multimodal, llamado Evo, que puede interpretar y generar secuencias genómicas a gran escala.

Evo es capaz de analizar millones de genomas microbianos y ha desarrollado, gracias a técnicas de aprendizaje profundo, una comprensión integral del código genético de la vida, analizando desde bases

de ADN individuales hasta genomas completos. Esto le permite predecir cómo pequeños cambios en el ADN pueden afectar a un organismo, generar secuencias realistas del genoma y diseñar nuevos sistemas biológicos.

Para alcanzar este nivel de resultados, sus creadores le entrenaron durante cuatro semanas, en las que aprendió a usar 80 mil genomas de microbios, así como millones de secuencias de virus que atacan a bacterias y fragmentos de ADN conocidos como plásmidos. Ante la posibilidad de que usuarios malintencionados pudieran usar un modelo como Evo para diseñar un arma biológica, los investigadores



Evo, que puede interpretar y generar secuencias genómicas a gran escala. Crédito: Freepik.

eliminaron del conjunto de entrenamiento de la IA las secuencias de cualquier virus que ataque a los humanos u otros organismos eucariotas.

Evo fue sometido a varias pruebas. En primer lugar, se le pidieron predicciones del impacto de algunos tipos de mutaciones en el rendimiento de las proteínas que se producen. El equipo comparó las predicciones de Evo con resultados publicados en los que otros científicos habían inducido las mismas mutaciones en células bacterianas. Evo superó a los modelos de IA anteriores que infieren los efectos de las mutaciones a partir de datos de secuencias de ADN; además, funcionó tan bien como otros modelos de IA que inician su análisis partiendo de secuencias de proteínas.

Posteriormente, con el propósito de probar su capacidad para generar nuevas secuencias, se le pidió que generara nuevas versiones de CRISPR, una nueva técnica de edición genética que utiliza moléculas de ARN y una proteína, denominada Cas, para dirigirse a zonas elegidas del ADN y cortar.

La IA usó más de 70 mil secuencias de ADN bacteriano que codificaban las proteínas y sus ARN. A continuación, el modelo diseñó millones de versiones potenciales de las moléculas. Los investigadores

seleccionaron las 11 variantes más prometedoras y sintetizaron las proteínas en el laboratorio. La mejor variante diseñada por Evo era tan buena para cortar ADN como una versión comercial de la proteína. Sin embargo, también se dieron cuenta de que el programa propuso algunas versiones que no tenían ninguna posibilidad de ser viables.

Finalmente, también se le pidió a Evo que diseñara secuencias de ADN que sirvieran como genomas para bacterias. Sus propuestas contenían muchos de los genes necesarios para que las células pudieran sobrevivir, pero carecían de algunos que eran necesarios.

Estos resultados muestran que tanto Evo como inteligencias artificiales similares podrían ser un paso hacia el diseño de genomas sintéticos de manera más rápida y exitosa. Los investigadores por ahora no tienen planes de comercializar este avance.

#### Más información

E. Nguyen *et al.* (2024), "Sequence modeling and design from molecular to genome scale with Evo", *Science*, 386(6723). Disponible en: <[doi.org/10.1126/science.ado9336](https://doi.org/10.1126/science.ado9336)>, consultado el 20 de noviembre de 2024.

## ¿Deberíamos buscar nuevos fármacos contra la malaria?

La malaria (<https://www.revistaciencia.amc.edu.mx/index.php/vol-68-numero-1/460-malaria>) o paludismo es una enfermedad causada por un parásito que se transmite a los humanos a través de la picadura de mosquitos infectados. Es usual que las personas que tienen malaria se sientan muy enfermas, con fiebre alta y escalofríos con temblor.

Recientemente, en África se detectó resistencia a la artemisinina, uno de los fármacos usados para tratar la enfermedad.

La artemisinina elimina rápidamente la mayoría de los parásitos de la malaria en el cuerpo y, combinada con un fármaco asociado que circula en el cuerpo durante más tiempo, mata a los parásitos restantes. Este tratamiento es conocido como terapia combinada basada en la artemisinina (ACT).

En el caso de la malaria grave, que puede cursar con síntomas como convulsiones, problemas respiratorios y hemorragias anormales, el tratamiento es más intensivo. Los médicos administran artesunato (una versión de la artemisinina de acción rápida) por vía intravenosa durante al menos 24 horas. A continuación, se administra ACT.

El estudio que reportó la resistencia analizó a niños de entre 6 meses y 12 años con malaria grave. Descubrieron que 11 de los 100 participantes mostraban resistencia parcial a la artemisinina. Una infección parcialmente resistente se clasifica como aquella en la que el fármaco tarda más de 5 horas en matar la mitad de los parásitos de la malaria.

Se sabe que existen mutaciones en el parásito que pueden dotarle de resistencia a la artemisinina, lo que podría hacer que en el futuro este tratamiento pierda eficacia.

Aunque el estudio no ofrece una respuesta definitiva a la cuestión de si la resistencia a la artemisinina ya está provocando peores resultados clínicos, sí demuestra que los tratamientos actuales para la malaria grave no son tan eficaces como deberían serlo.

### Más información

R. Henrici *et al.* (2024), "Artemisinin Partial Resistance in Ugandan Children With Complicated Malaria", *JAMA Network*. Disponible en: <[doi.org/10.1001/jama.2024.22343](https://doi.org/10.1001/jama.2024.22343)>, consultado el 20 de noviembre de 2024.



La malaria es una de las enfermedades infecciosas de mayor importancia para la humanidad; cada año se infectan entre 300 y 600 millones de personas, con más de un millón de casos fatales por año. Créditos: Freepik.