

Cuaderno N° 4, edición 2021

¿Qué es la Ingeniería Genética?

De los genes a la ingeniería genética

Cuando los científicos comprendieron la estructura de los genes y cómo la información que portaban se traducía en funciones o características, comenzaron a buscar la forma de aislarlos, analizarlos, modificarlos y hasta de transferirlos de un organismo a otro para conferirle una nueva característica.

Justamente, de eso se trata la ingeniería genética, que se podría definir como un conjunto de metodologías que permite transferir genes de un organismo a otro y expresarlos (producir las proteínas para las cuales estos genes codifican) en organismos diferentes al de origen. El ADN que combina fragmentos de organismos diferentes se denomina ADN recombinante. En consecuencia,

las técnicas que emplea la ingeniería genética se denominan técnicas de ADN recombinante. Así, es posible no sólo obtener proteínas recombinantes de interés sino también mejorar cultivos y animales.

Los organismos que reciben un gen que les aporta una nueva característica se denominan organismos genéticamente modificados (OGM), transgénicos o recombinantes. A su vez, la ingeniería genética es lo que caracteriza a la biotecnología moderna que implementa estas técnicas en la producción de bienes y servicios útiles para el ser humano, el ambiente y la industria (ver Cuaderno N°1).

Etapas para la obtención de un organismo transgénico

La siguiente tabla resume los pasos básicos de la ingeniería genética empleados para transformar un organismo, y se ejemplifica con un caso concreto: la obtención de maíz resistente a insectos (Bt).

Metodología	Caso: obtención de maíz Bt que produce una proteína recombinante que le confiere resistencia a determinados insectos
1. Identificar un carácter deseable en el organismo de origen	1. Identificar el carácter "resistencia a insectos" en el organismo de origen, la bacteria del suelo <i>Bacillus thuringiensis</i> (Bt)
2. Encontrar el gen responsable del carácter deseado (gen de interés), aislarlo y caracterizarlo.	2. Encontrar al gen que lleva las instrucciones para esta característica, aislarlo y caracterizarlo.
3. Combinar dicho gen con otros elementos necesarios (vector) para que éste sea funcional en el organismo receptor	3. Combinar este gen con otros elementos genéticos para que sea funcional en una planta: especialmente una secuencia promotora (y ligarlo a un vector adecuado para transformar plantas)
4. Transferir el gen de interés, previamente introducido en el vector adecuado, al organismo receptor.	4. Transferir este gen a células de maíz (organismo receptor).
5. Crecer y reproducir el organismo receptor, ahora modificado genéticamente.	5. Identificar las células de maíz que recibieron el gen (células transformadas) y regenerar, a partir de estas células, una planta adulta resistente a insectos.

Técnicas de ingeniería genética o del ADN recombinante

La obtención de un organismo transgénico mediante técnicas de ingeniería genética implica la participación de un organismo que dona el gen de interés y un organismo receptor del gen que expresará la nueva característica deseada.

Por ejemplo, para el caso particular de la producción de una variedad de maíz que resista el ataque de insectos, el organismo dador es la bacteria del suelo denominada *Bacillus thuringiensis* (Bt) de la cual se extraen genes que determinan la síntesis de proteínas insecticidas, y el organismo receptor de esos genes es la planta de maíz.

Las etapas y técnicas involucradas en este proceso serían:

1. *Corroborar que existe un gen que codifica para la característica de interés.* Cuando se encuentra una característica en un organismo que resulta interesante para transferir a otro organismo debe verificarse que es producto de un gen. Se identifica el gen de interés por medio de cruzamientos a partir de una característica que se expresa, y se verifican las proporciones mendelianas (ver Cuadernos N° 40 y 41). Si la característica se atribuye a una proteína, que es producto directo de un único gen, será más sencillo transferir esa característica a un organismo que no la tiene.

2. *Clonar el gen de interés.* Clonar un gen significa tenerlo puro en el tubo de ensayos, o mejor aún, dentro de un vector (una molécula mayor de ADN que permite guardar fragmentos de ADN en forma estable y práctica por más tiempo). La tarea de clonar un gen involucra varias técnicas (ver Cuaderno N° 67): i) extracción de ADN; ii) búsqueda de un gen entre la mezcla de genes del ADN; iii) secuenciación; iv) construcción del vector recombinante. El ADN de interés se inserta

en plásmidos-vectores que son moléculas de ADN lineales o circulares en las cuales se puede “guardar” (clonar) un fragmento de ADN. Los más usados son los plásmidos de origen bacteriano (Figura 1).

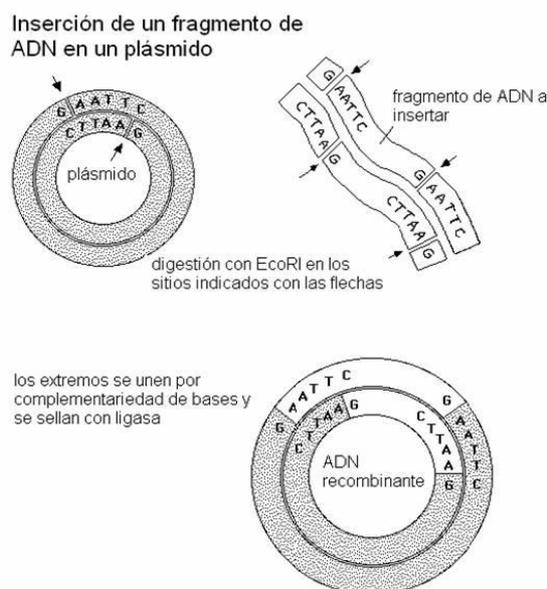


Figura 1. Inserción de un fragmento de ADN en un plásmido. Los plásmidos, que pueden extraerse de las bacterias e incorporarse a otras, fueron modificados por los investigadores para ser empleados como vectores (vehículos) en el proceso de transformación. Así, el gen de interés puede insertarse en el plásmido-vector e incorporarse a una nueva célula.

El desarrollo de estas técnicas fue posible en gran medida por el descubrimiento de las enzimas de restricción (ver Cuaderno N° 34 y 49). Las enzimas de restricción reconocen secuencias determinadas en el ADN donde hacen cortes (figura 2). De esta manera, conociendo la secuencia de un fragmento de ADN, es posible aislarlo del genoma original para insertarlo en otra molécula de ADN. Hay muchas enzimas de restricción obtenidas a partir de bacterias y que sirven como herramientas para la ingeniería genética.

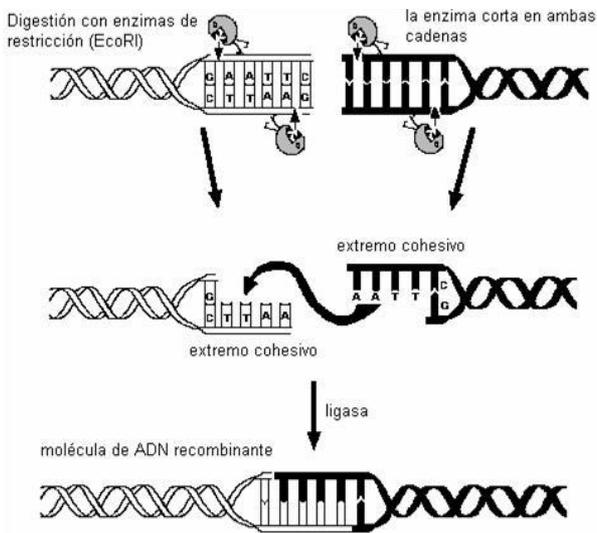


Figura 2. Las enzimas de restricción reconocen secuencias de 4, 6 o más bases y cortan generando extremos romos o extremos cohesivos. Estos extremos, generados en diferentes moléculas de ADN, pueden “unirse” con la enzima ADN ligasa y generar así una molécula de ADN nueva, denominada recombinante.

Para tener gran cantidad y fácil disponibilidad del ADN de interés, el vector se inserta dentro de bacterias (*Escherichia coli*), las cuales crecen fácil y rápidamente (Figura 3). O sea, la bacteria se utiliza como “multiplicadora” del vector, y por ende del inserto de interés. Esta es una etapa de “amplificación” del ADN para poder tener gran cantidad para secuenciarlo, caracterizarlo, y luego poder hacer con él ADN recombinante.

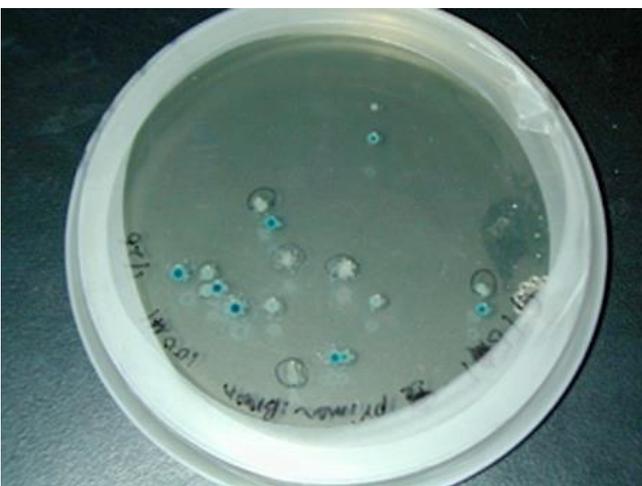


Figura 3. Cultivo de bacterias en placas de Petri. Se originan colonias de bacterias iguales (clones). Las bacterias transformadas, que incorporaron el plásmido y el gen de

interés, se seleccionan por medio de antibióticos o por reacciones con indicadores de color, según sea el marcador de selección que se haya utilizado.

3. *Caracterizar el gen de interés.* A partir de conocer la secuencia del gen se puede, mediante bioinformática, comparar esta secuencia con las de genes ya conocidos para determinar a qué gen se parece, y se le asigna una posible función. Una vez predicha la función del gen clonado por medio de análisis informático, se debe proceder a confirmar la función real in vivo, o sea corroborar que en un sistema biológico funciona acorde a lo que se prevé. Para ello se suele transferir el gen a un organismo modelo, en el cual se pueda expresar el gen y medir su función. En el ejemplo del maíz, el gen Bt se puede transferir primero a las especies modelo *Arabidopsis thaliana* y *Nicotiana tabacum* (ver Cuaderno N° 50).

4. *Modificar el gen de interés.* Si así se desea se puede agregar, eliminar o modificar secuencias dentro de la región codificante, y agregar secuencias (promotor, terminador, intrones) para que el gen se pueda expresar en el sistema de interés (Figura 4). Por ejemplo: si se clona un gen Bt de una bacteria para luego ponerlo en maíz, se debe agregar un promotor que funcione bien en plantas, es decir, que permita que las células vegetales expresen la proteína Bt. El promotor es una región fundamental del gen ya que determina cuándo y dónde se expresará el gen.

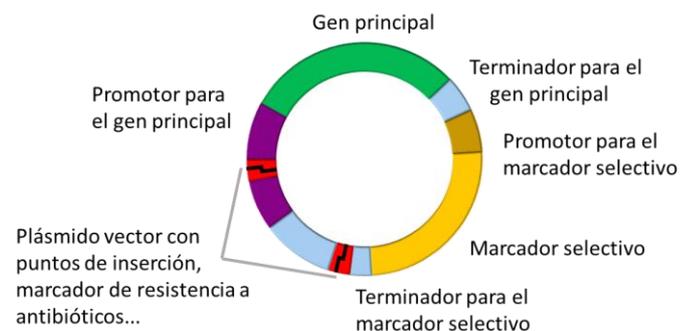


Figura 4. Inserto preparado para ser transferido.

5. *Transformación de un organismo con el gen de interés.* Una vez hecha la construcción genética con el gen, promotor y terminador deseado, se elige el método de transformación más indicado para el organismo que se desea hacer transgénico (para plantas ver Cuadernos N° 18 y 28, para animales ver Cuaderno N° 47).

6. *Caracterización del OGM.* Una vez obtenido el OGM, se lo analiza desde el punto de vista molecular y biológico. Para el análisis molecular se debe demostrar, entre otras cosas, si tiene una (o más) copias del transgén, y cómo y en qué tejidos se expresa el gen. Para analizar en qué tejido, momento y cantidad se expresa el gen se analiza la presencia del ARN mensajero y de la proteína recombinante codificados por el transgén (ver Cuadernos N° 49 y 67). Para la caracterización biológica, el OGM se analiza desde el punto de vista del objetivo (en este ejemplo, si el maíz resulta efectivamente resistente a los insectos blanco) y desde el punto de vista que sea necesario acorde al OGM en cuestión. Si será utilizado como alimento y se lo cultivará a campo, entonces se deberá hacer el análisis de riesgo alimentario y ambiental (ver Cuadernos N° 62 y 60, respectivamente).

Hasta el momento se ha utilizado la ingeniería genética para producir, entre otras aplicaciones:

- Vacunas, por ejemplo, contra la hepatitis B
- Fármacos, como la insulina y la hormona del crecimiento humano, tanto en células transformadas y crecidas in vitro como en bacterias recombinantes y animales transgénicos.
- Enzimas para disolver manchas, como las que se usan en los detergentes en polvo, mayormente por medio de microorganismos recombinantes (transgénicos) que crecen en biorreactores.
- Enzimas para la industria alimenticia, como las empleadas en la elaboración del queso y en la obtención de jugos de fruta, entre otras.

- Plantas resistentes a insectos y enfermedades, tolerantes a herbicidas, tolerantes a sequía, entre otras características.

Consideraciones metodológicas

Este cuaderno se adapta a alumnos de entre 13 y 17 años ya que presentan aspectos básicos de la ingeniería genética. Se puede aplicar al trabajar los conceptos: ADN, genes, biodiversidad, empleo de bacterias por el hombre, biotecnología. Aporta una introducción a los conceptos básicos de ingeniería genética que se amplían y complejizan en cuadernos siguientes.

Uno de los aspectos básicos que se puede trabajar a partir de este cuaderno es la existencia de biodiversidad y las posibilidades que ofrece la biotecnología de transferir caracteres de un organismo a otro que no los posee, y las ventajas que esto representa. A su vez esto se relaciona con el concepto de código genético universal que posibilita que un gen de un organismo se pueda expresar en otro organismo de una especie diferente.

En la primera actividad que se sugiere para repasar los conceptos aprendidos en el texto, es importante que los alumnos puedan respetar la consigna formulada, es decir el límite de espacio (entre 5 y 8 líneas) y el hecho de que ambos conceptos deben estar conceptualmente relacionados en el texto. Esto no es arbitrario, sino que responde a una cuestión didáctica ya que esta consigna exige de los alumnos una claridad conceptual y una capacidad de síntesis que permita expresar de manera concisa e integrada diferentes conceptos aprendidos en un máximo de 8 líneas, y a su vez (al limitar el mínimo de líneas) se exige que los alumnos se expresen lo suficiente como para demostrar sus conocimientos. Habitualmente, se nota que resulta más fácil para los alumnos extenderse en la explicación de un concepto o de

una idea, y que, en definitiva, no responden de manera concreta y precisa a la pregunta formulada.

Desde el punto de vista didáctico, se busca que los alumnos aprendan a expresar ideas o a formular preguntas de manera precisa, concreta y pertinente. Esta no es una tarea sencilla, y requiere de un aprendizaje y una práctica que los alumnos van adquiriendo a lo largo de su escolaridad. Por eso, este mismo ejercicio de relacionar conceptos en un breve texto se puede aplicar a cualquiera de los temas estudiados en las diferentes disciplinas.

Otra forma que se propone para repasar conceptos y evaluar la comprensión es la interpretación de esquemas. Las representaciones gráficas (esquemas, curvas, gráficos de torta, histogramas, etc.) permiten representar de manera concreta y visualmente clara los conceptos trabajados. Sin embargo, su interpretación no es obvia ni inmediata y por eso requiere de un trabajo detallado y repetido con los alumnos para comprender la simbología que presentan y su significado en diferentes contextos y temas.

Actividades

Actividad 1. Repaso de conceptos

A continuación, se presentan pares de términos. Redactar para cada par de conceptos un breve texto (entre 5 y 8 líneas) en el cual ambos conceptos estén relacionados:

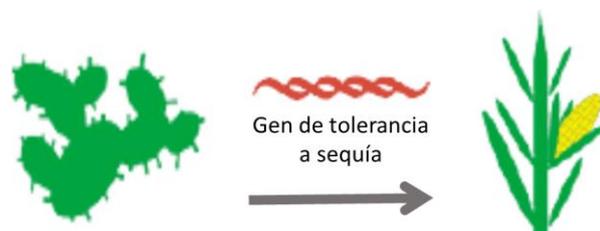
- Ingeniería genética/genes
- ADN recombinante/transgénico
- Clonar/plásmido
- ADN/enzimas de restricción
- Maíz Bt/proteína recombinante.

Actividad 2. Interpretación de esquemas

Se presentan tres esquemas, de lo más general a lo más específico, para interpretar la información que aportan, y comprender la relación que existe entre los tres.

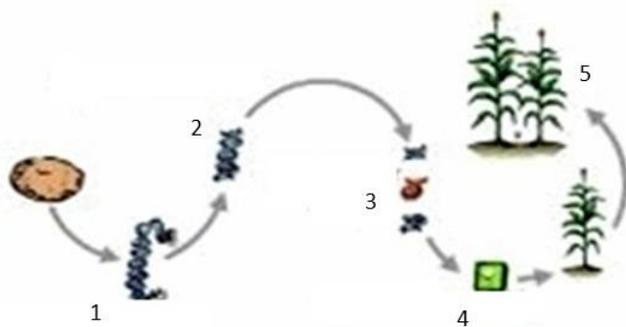
Analizar cada esquema y responder a las consignas:

Esquema 1



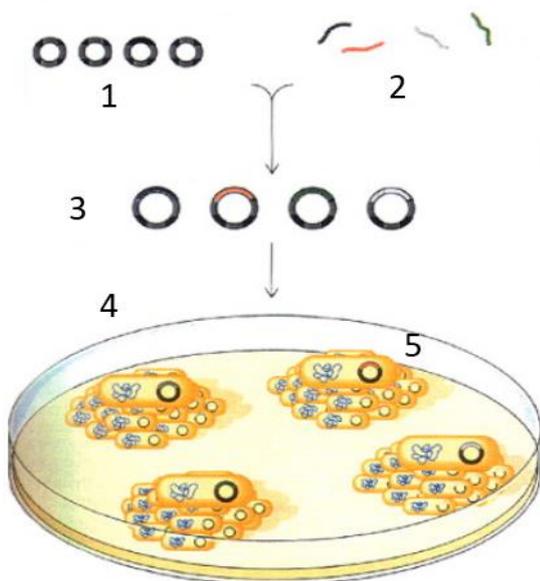
- ¿Qué representa el esquema? *Rta.* La obtención de un maíz transgénico que es tolerante a la sequía.
- ¿Cuál es la característica que se transfiere de un organismo a otro? *Rta.* Se transfiere la tolerancia a sequía.
- ¿Qué componente celular se transfiere de un organismo a otro? *Rta.* Se transfiere el gen que codifica para la característica deseada.
- ¿Qué características presenta el organismo que aporta el rasgo deseado? *Rta.* Es una planta que habita en ambientes áridos, donde escasea el agua.
- ¿Qué ventaja podría representar obtener un cultivo de maíz con esta nueva característica? *Rta.* Un cultivo de maíz con tolerancia a sequía tendría más posibilidades de sobrevivir y producir altos rendimientos frente a condiciones de estrés hídrico.
- ¿Quién se vería beneficiado con este nuevo cultivo transgénico? ¿Por qué? *Rta.* La posibilidad de sembrar maíz más resiliente frente a condiciones de estrés hídricos disminuiría el riesgo de los productores de perder la cosecha un año de sequía y representaría mayor estabilidad para la provisión de alimentos.

Esquema 2



- a. ¿Qué representa el esquema? *Rta.* El esquema representa las etapas en la obtención de una planta o transgénica.
- b. Ubicar en los números del esquema los siguientes conceptos: extraer el ADN; transformación de células; clonar el gen; modificar el gen de interés; cultivo de OGM. *Rta.* 1) extraer el ADN; 2) clonar el gen; 3) modificar el gen de interés; 4) transformación de células; 5) cultivo de OGM.

Esquema 3



- a. Explicar qué representa el esquema. *Rta.* El esquema representa la transformación de células a través de la incorporación de un gen foráneo mediante el empleo de un plásmido como vector.
- b. Indicar qué etapa representa cada número. *Rta.* Los números representan las siguientes etapas:

1. Plásmidos – vectores;
2. Fragmentos de ADN a clonar;
3. Fragmentos de ADN se insertan en plásmidos;
4. Se transforman células y se cultivan en placas de Petri y se seleccionan por su resistencia a un antibiótico.
5. Se forman colonias de clones (bacterias idénticas) resistentes al antibiótico y que incorporaron el plásmido.

Actividad 3. Simulación: Producción de insulina recombinante

Esta actividad tiene por objetivo repasar y evaluar la comprensión del proceso de producción de una proteína recombinante.

La actividad propone reproducir en clase el proceso de producción de una proteína recombinante a través de la representación de roles y el empleo de materiales que simulen los componentes celulares y sus productos. Es posible realizarla con toda la clase o en grupos.

Materiales:

- Modelos de papel o cartulina que representen las siguientes estructuras:
- Célula bacteriana (*Nota:* se puede dibujar en el pizarrón)
- Célula eucariota humana (*Nota:* se puede dibujar en el pizarrón)
- Plásmido bacteriano circular
- Cromosoma humano con el gen de insulina
- 25 bacterias
- 60 tarjetas con el rótulo “insulina”
- Cartulina con forma de tijera (que representaría las enzimas de restricción)
- Cartulina con forma de envase de goma de pegar (que representaría las enzimas ligasas)

Nota: Se sugiere preparar estos modelos en papel o cartulina, como parte de actividad. Esto permite examinar cómo interpretan los alumnos los

conceptos de la biología que resultan más abstractos y, en consecuencia, más complejos para su comprensión. Por ejemplo, antes de preparar los modelos de papel se puede analizar cómo los alumnos diseñarían una enzima de restricción o una enzima ligasa, de acuerdo con la función que tiene cada una de ellas, o qué diferencia resaltarían entre una célula bacteriana y una célula humana, o qué estructura debería tener la insulina.

Desarrollo de la actividad:

Los alumnos deberán representar mediante los materiales disponibles las siguientes etapas del proceso de producción de insulina recombinante.

Nota: el docente puede ir leyendo las etapas que los alumnos irán representando, o solicitar que los alumnos mismos sugieran la secuencia de hechos que integran el proceso de producción de la insulina recombinante.

1. Ubicar el plásmido en la célula que corresponde.
2. Ubicar el cromosoma humano con el gen de la insulina en la célula correspondiente.
3. Extraer el plásmido de la bacteria y cortar con la enzima de restricción.
4. Cortar con la misma enzima el gen de la insulina del cromosoma humano.
5. Formar el ADN recombinante ligando el gen de la insulina humana con el plásmido abierto.
6. Insertar el plásmido que contiene el gen de la insulina en una nueva bacteria (proceso de transformación).
7. La bacteria transformada se multiplica y se obtienen muchas bacterias, cada una con un plásmido con ADN recombinante.
8. Cada bacteria produce varias moléculas de insulina a partir del gen humano.
9. Se extrae la insulina de las bacterias transformadas.
10. Se purifica la insulina y se envasa para su comercialización y administración a personas

diabéticas.

Conclusiones:

- a. En caso de hacer la actividad grupalmente, se sugiere realizar una puesta en común al finalizar la actividad, en la cual cada grupo muestre al resto de la clase su representación, con el fin de evaluar aspectos conceptuales y procedimentales.
- b. Preguntar a los alumnos qué otros transgénicos se podrían construir mediante esta técnica. Los alumnos deben sugerir:
 - cuál sería la característica a transferir,
 - cuál sería el organismo donante,
 - cuál sería el organismo receptor,
 - qué se transfiere de un organismo al otro,
 - cuál sería la ventaja de obtener este OGM.

Material de consulta

- La ingeniería genética y la nueva biotecnología. Fondo de Cultura Económica. México. 1996. Autor: FRANCISCO XAVIER SOBERÓN MAINERO
<http://www.fce.com.ar/ar/libros/detalleslibro.asp?IDL=6338>
- Prácticas escolares en temas de Ingeniería Genética
<http://www.arrakis.es/~ibrabida/biologia.html> y <http://www.arrakis.es/~ibrabida/practica2.html>
- Ingeniería Genética. Universidad Nacional de Educación a Distancia. España.
http://www.uned.es/091279/ingenieria_genetica/

"El Cuaderno" de PQBio es una herramienta didáctica creada y desarrollada por el equipo pedagógico de ArgenBio. Su reproducción está autorizada bajo la condición de que se aclare la autoría y propiedad de este recurso pedagógico por parte del Programa Educativo Por Qué Biotecnología – ArgenBio.