



BIOLOGÍA

2º BACHILLERATO

TEMA 23: Biotecnología e ingeniería
genética

www.tipsacademy.es

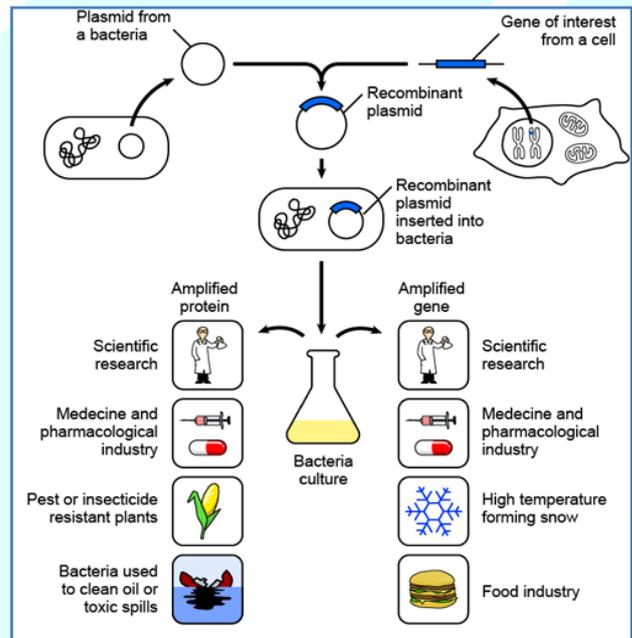
TEMA 23 INGENIERÍA GENÉTICA Y BIOTECNOLOGÍA

1. INTRODUCCIÓN

La **Biotechnología** se refiere a toda aplicación tecnológica que utilice sistemas biológicos y organismos vivos o sus derivados para la creación o modificación de productos o procesos para usos específicos. Dentro de este concepto se incluyen procesos como las fermentaciones para producir alimentos, la síntesis de antibióticos a partir de hongos, la producción de insulina, etc. Muchos de estos procesos han venido siendo usados por el ser humano desde hace muchos siglos, sin embargo el concepto de biotecnología no fue acuñado hasta el año 1919 por el ingeniero húngaro Karl Ereky.

Posteriormente, en la segunda mitad del siglo XX el conocimiento adquirido sobre el ADN y su funcionamiento, permitió alterar las características genéticas de los organismos con el desarrollo de la llamada **tecnología del ADN recombinante (ADNr)**.

Surge un nuevo concepto que es la **Ingeniería Genética** y que consiste en el conjunto de técnicas y procedimientos que sirven para la alteración artificial y deliberada del material genético de un ser vivo, modificando su ADN directamente para la obtención de proteínas de interés médico o biológico, vacunas o antibióticos, así como la aplicación a la producción animal (ganadería), vegetal (agricultura) e incluso aplicación humana (**terapia génica**).



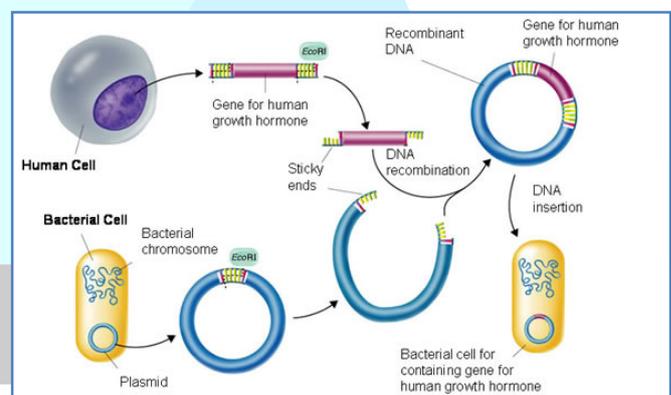
1. TECNOLOGÍA DEL ADN RECOMBINANTE

Esta tecnología permite obtener fragmentos de ADN en cantidades ilimitadas, determinar su secuencia de nucleótidos, alterar genes y transferirlos a células en cultivos. Se ha conseguido, incluso transferirlos a las células de la línea germinal (reproductora: óvulos/ovocélulas y espermatozoides) de animales o plantas, que son capaces de incorporar esos genes y transmitirlos a su descendencia, obteniendo **organismos transgénicos**.

Esta tecnología tiene ventajas frente a los cruzamientos normales, ya que es un procedimiento más rápido, permite transmitir sólo los genes deseados, y hacer posible transmitir genes de una especie a otra, lo que permite que surjan combinaciones genéticas nuevas, teniendo aplicación en la industria, la agricultura y la medicina.

En esta técnica se diferencian cuatro etapas:

- 1. Corte del ADN en fragmentos pequeños,** manejables, utilizando para ello un tipo de enzimas, denominadas **endonucleasas de restricción** (que actúan como "tijeras moleculares").
- 2. Inserción de estos fragmentos de ADN en vectores de clonación,** que son los agentes transportadores capaces de introducir estos genes en las células hospedadoras.



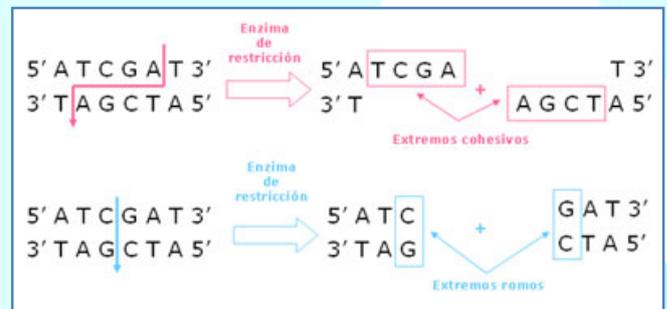
- 3. Multiplicación de células hospedadoras y de los vectores de clonación**, con lo que se obtienen una serie de copias de un determinado fragmento de ADN llamado **clonado de ADN**.
- 4. Localización de los descendientes** de la célula hospedadora que contienen el fragmento de ADN introducido que posee el gen que se quería implantar.

2. ENDONUCLEASAS DE RESTRICCIÓN: "TIJERAS MOLECULARES"

Las enzimas de restricción son **endonucleasas** capaces cortar las cadenas de ADN por lugares específicos. Esto significa que cada enzima reconoce un sitio particular del ADN, es decir que reconoce una secuencia de nucleótidos. Esa secuencia específica para cada enzima se denomina "**sitio de restricción**" y en muchas ocasiones son secuencias palindrómicas o **palíndromes**, es decir, que se leen igual de derecha a izquierda de la cadena de ADN, o de izquierda a derecha de la otra cadena (ej. GGCATTCTTACGG). Una vez que la enzima reconoce estos sitios, se posiciona sobre la molécula de ADN y corta dentro o en torno de esa secuencia. Se podría decir que son "tijeras moleculares" que cortan ADN.

Acorde a como realizan el corte, las enzimas se pueden clasificar en:

- Enzimas que generan "**extremos romos**"
- Enzimas que generan "**extremos cohesivos**". Estos extremos de cadena sencilla pueden pegarse con otros extremos que tengan la secuencia complementaria. Las enzimas encargadas de unir los extremos de ambas cadenas se denominan ligasas.

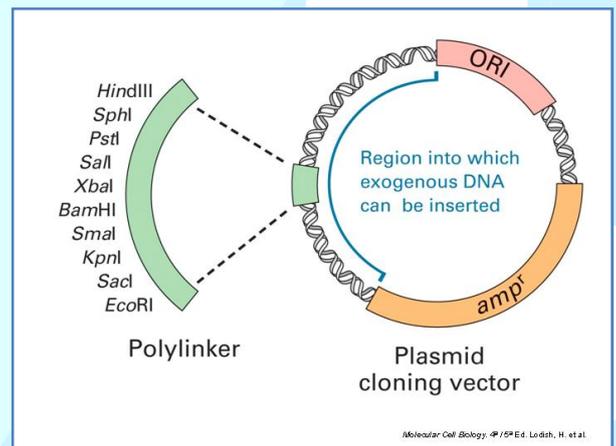


3. VECTORES DE CLONACIÓN DEL ADN

Son pequeñas moléculas de ADN, generalmente circulares, con capacidad para replicarse dentro de una célula hospedadora, generalmente una bacteria.

Los vectores pueden ser de tres tipos:

- 1. Plásmidos** Los plásmidos están en algunas bacterias que además de su cromosoma circular bicatenario contienen pequeñas cadenas de ADN de doble hélice circular que se conocen con este nombre. Hay distintos tipos de plásmidos muchos de los cuales han sido diseñados de manera artificial. Todos incluyen un origen de replicación un gen marcador de selección, y un polylinker que es una secuencia de ADN que contiene diferentes sitios de restricción y que es donde se inserta el ADN foráneo
- 2. Virus bacteriófagos.** En concreto los que son de ciclo lisogénico, es decir, los que no lisan a las bacterias después de su introducción en estas.
- 3. Cósmidos.** Consiste en un plásmido al cual se le han adicionado unos segmentos del genoma de un bacteriófago, el fago λ .



4. CLONADO DE ADN

El fragmento de ADN que se desea clonar se incorpora al vector, para formar un ADN híbrido que recibe el nombre de **ADN recombinante**. Este ADNr se incorpora de dos maneras a células hospedadoras que suelen ser bacterias vivas:

Por **transformación**: Se trata de un proceso natural propio de células procariontas las cuales introducen el ADNr del medio externo.

Por **transducción**: El ADNr se introduce en las células huésped mediante un bacteriófago.

Estas bacterias se colocan en un medio de cultivo apropiado para que se multipliquen y de esta manera se obtienen muchas de copias de **ADN recombinante**.

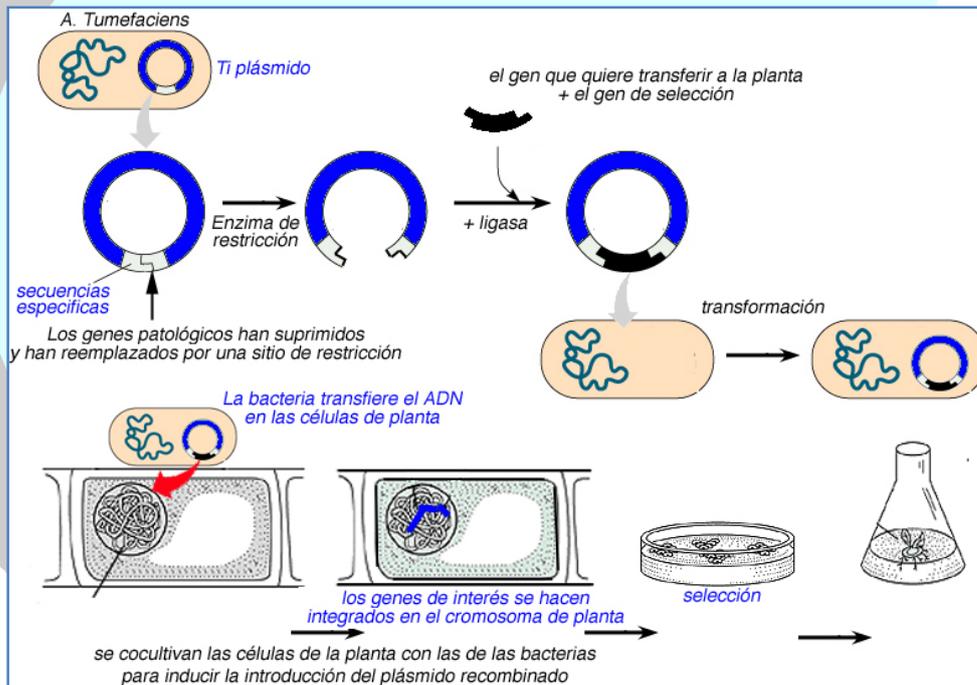
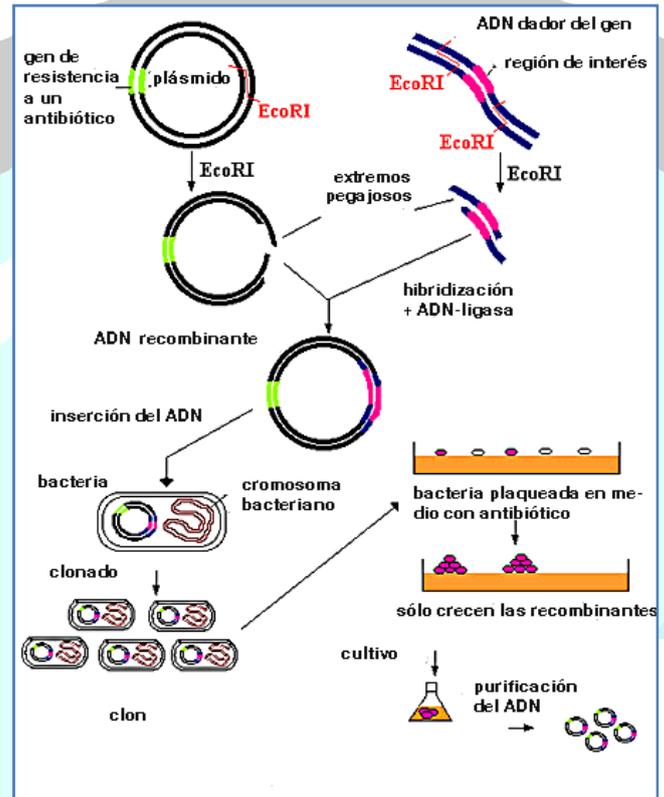
Cada grupo de bacterias que proceden de una única bacteria y que llevan el mismo plásmido recombinante se llama **clon**.

La misma técnica se utiliza con los **bacteriófagos de ciclo lisogénico** que parasitan a las bacterias.

En general, para cualquiera de ambas técnicas, la bacteria más utilizada es *Echerichia coli*.

Las técnicas de clonación se han aplicado también en células eucariotas vegetales y animales.

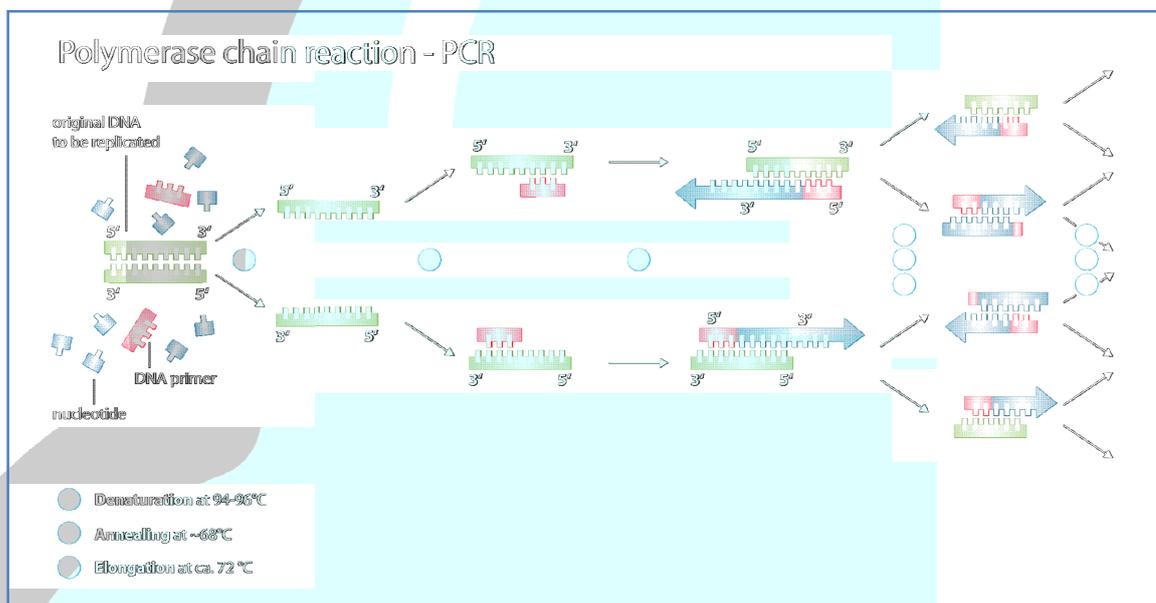
En vegetales se utiliza como vector el **plásmido Ti** de *Agrobacterium tumefaciens* que es el único sistema conocido hasta el momento capaz de transferir genes desde un bacteria al genoma de una célula eucariota.



5. TÉCNICA DE LA PCR

También existen métodos para amplificar una determinada secuencia o fragmento de ADN. La más conocida es la **técnica de la reacción en cadena de la polimerasa PCR** (Polymerase Chain Reaction). Es un método alternativo a la clonación del ADN para conseguir un gran número de copias de un gen si conocemos la secuencia de nucleótidos que lo flanquean. Así se consigue multiplicar un determinado fragmento de ADN millones de veces para poder tener una cantidad suficiente para estudiarlo. Sin esta técnica serían imposibles los estudios de ADN para el reconocimiento de la paternidad o en el caso de delitos, pues la cantidad de ADN presente en las células es tan pequeña, del orden de picogramos, que se necesitaría una gran cantidad de material celular para tener una cantidad apreciable de ADN.

Todo esto ha servido para el desarrollo de la Ingeniería Genética, ya que aparte de conocer los aspectos moleculares más íntimos de la actividad biológica, se han encontrado numerosas aplicaciones en distintos campos de la industria, la medicina, la farmacología, la agricultura, la ganadería, etc...



6. TÉCNICAS DE HIBRIDACIÓN

En las técnicas de clonado se obtienen clones distintos de los que sólo uno llevará el gen que se desea aislar. Para combinar el clon que interesa se realiza la **técnica de hibridación**: se toma un fragmento de ADN cuya secuencia de nucleótidos sea complementaria a la secuencia del ADN del gen que se desea detectar. La cadena de ADN de la que parte nos dará la proteína codificada por dicho gen.

7. APLICACIONES DE INGENIERÍA GENÉTICA EN LA PRODUCCIÓN ANIMAL

Se ha realizado especialmente en peces, debido a que su fecundación externa en el agua permite la introducción de genes en el óvulo antes de ser fecundado o incluso introducir genes en el espermatozoide antes de la fecundación.

CARPAS TRANSGÉNICAS

Estas carpas crecen rápidamente gracias al gen de la hormona del crecimiento; este gen se ha unido a un promotor sensible a los metales pesados. Debido a esto, la expresión de este gen se estimula cuando se añade Zn a la dieta. El promotor procede de la trucha del arco iris.

SALMONES TRANSGÉNICOS

Resisten mejor las bajas temperaturas del agua debido a la incorporación de un gen de la platija del Ártico. Este gen produce una proteína que se une a los cristales de hielo que se forman en la sangre, impidiendo su crecimiento y evitando la congelación del medio interno del salmón.

MAMÍFEROS

Los experimentos se han realizado en ratones que carecían de hormona del crecimiento por mutación. Se le introduce en su lugar el gen responsable de la fabricación de la hormona del crecimiento de la rata. Se obtienen así ratones transgénicos con más del triple de peso y tamaño.

8. APLICACIONES DE LA INGENIERÍA GENÉTICA EN LA PRODUCCIÓN VEGETAL

TOMATES

Se han obtenido tomates que maduran más lentamente, permitiendo más días para su transporte, anulando el gen que regula su maduración al haberlo insertado en sentido inverso.

TRIGO

Se obtiene trigo más resistente a las plagas y a los herbicidas por incorporar a su ADN genes de bacterias o insectos.

MAÍZ

Se obtiene maíz que resiste a las heladas al incorporar a su ADN un gen de un pez resistente al frío. También se ha obtenido maíz que resiste a determinadas plagas por haber incorporado un gen del trigo. Hay maíz que resiste a herbicidas por haberle incorporado un gen de bacterias.

9. APLICACIONES DE LA INGENIERÍA GENÉTICA EN EL HOMBRE

Los genes humanos responsables de la fabricación de determinadas hormonas como la insulina y la hormona del crecimiento se han introducido en bacterias. Éstas se reproducen a gran velocidad, obteniéndose grandes cantidades de estas proteínas.

INSULINA

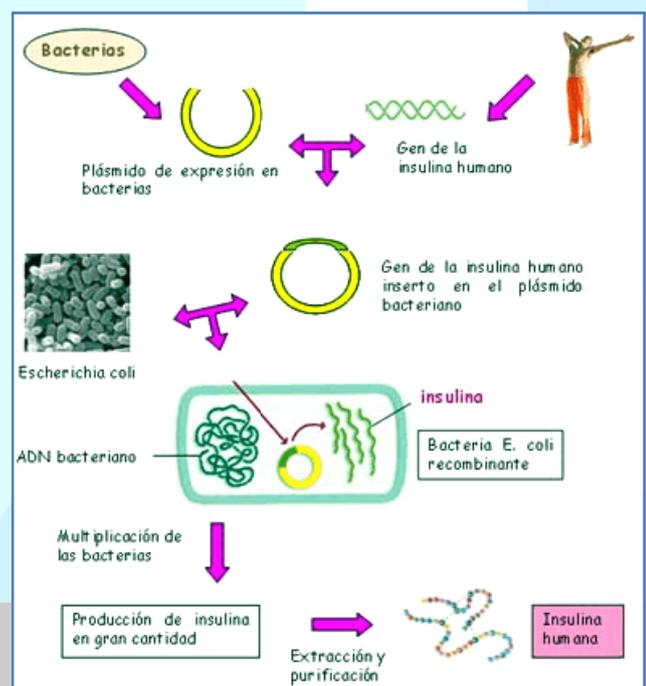
Se utiliza la insulina obtenida en las bacterias (que es humana) en lugar de utilizar la del páncreas del cerdo o los corderos, que se usaba para los diabéticos (era válida porque sólo tenía una diferencia en la posición de algún aminoácido). De esta manera la insulina obtenida es idéntica a la humana y puede ser suministrada a diabéticos.

HORMONA DEL CRECIMIENTO

Se realiza la misma operación con el gen responsable de esta hormona que con el gen responsable de la insulina, introduciéndose en bacterias, obteniéndose la proteína necesaria para algunos casos de enanismo.

FACTOR VIII DE COAGULACIÓN

Es una sustancia que falta en los hemofílicos. Este gen en individuos normales se aísla y se introduce en bacterias que producen grandes cantidades de este factor, que se utiliza para hemofílicos, siendo más rentable y con menos riesgo que introducir sangre de donantes, ya que tienen riesgo de recibir sangre infectada de SIDA o hepatitis B.



ERITROPROYECTINA

Es una sustancia obtenida por ingeniería genética que induce a la formación de glóbulos rojos en la médula ósea roja (situada en el hueso esponjoso).

VACUNAS

La ingeniería genética se utiliza para la obtención de vacunas. Una vez conocida la naturaleza química de las toxinas que produce el microorganismo parásito (virus, bacteria, protozoo) y reconocida la secuencia de bases del gen responsable de su síntesis, se puede inocular a una bacteria este gen para que produzca una cantidad significativa de la toxina, suficiente para que origine inmunidad en el paciente, pero insuficiente para producir la enfermedad.

TRANSPLANTES

Se obtienen animales que suministran órganos para trasplantes: se le inoculan genes humanos adecuados para que produzcan órganos con una baja respuesta inmunológica (con bajo rechazo). El paso de órganos de animales al hombre se conoce como **xenotrasplante**.

10. GENÓMICA

El objetivo de la **Genómica** es conocer el genoma humano y el de otras especies, lo cual incluye averiguar la localización de los genes en los cromosomas y la secuencia de nucleótidos de cada uno de los genes.

EL PROYECTO GENOMA HUMANO (PGH)

El estudio del **Genoma Humano** comenzó en EEUU en 1990 bajo la dirección de James Watson (uno de los descubridores de la doble hélice del ADN). En este proyecto colaboraron científicos de todo el mundo. El objetivo inicial fue secuenciar completamente el ADN. Ahora bien, esto representó un enorme trabajo pues el genoma humano se compone de 3×10^9 de pares de bases. Si representásemos cada base por un carácter (A, T, C, G), para poder escribirlo en un libro (a $80 \times 50 = 4.000$ caracteres por página), necesitaríamos un libro de 750.000 páginas. En abril de 2003 se completó la secuenciación del ADN humano pero el PGH continúa funcionando, ya que aún es necesario analizar e interpretar la información obtenida.

- El PGH ha aportado las siguientes características:
- El genoma humano 3.200 millones de pares de nucleótidos.
- Sólo el 2% de genoma contiene genes, es decir, información para sintetizar proteínas. El resto es mal llamado **ADN basura**.
- Es casi el mismo para todas las personas. Sólo el 0,1% nos diferencia a unos de otros.
- Contiene unos 25.000 genes, pero se desconoce la función de casi la mitad de ellos.
- Aproximadamente la mitad de proteínas humanas comparten semejanzas con las de otros seres vivos.

Algunas aplicaciones del PGH suponen el diagnóstico de enfermedades hereditarias, la fabricación de medicamentos más eficaces y personalizados o la terapia génica, ésta última aún en investigación.

11. PROTEÓMICA

La palabra **proteoma** proviene de la fusión de las palabras "**proteína**" y "**genoma**", y fue acuñada por Marc Wilkins en 1994 para hacer referencia al conjunto completo de proteínas de un organismo, tipo celular u orgánulo.

El estudio del proteoma constituye el campo de trabajo de la Proteómica. La **Proteómica** correlaciona las proteínas con los genes por medio del estudio de las proteínas, cómo son modificadas, cuándo y dónde se expresan, en qué procesos metabólicos participan y cómo interactúan unas con otras.

El estudio y comparación sistemáticos del proteoma en diferentes situaciones metabólicas y/o patológicas permite identificar aquellas proteínas cuya presencia, ausencia o alteración se correlaciona con determinados estadios fisiológicos. En el caso concreto del análisis proteómico asociado a patologías concretas, es posible identificar proteínas que permitirían diagnosticar la enfermedad o pronosticar la evolución de la misma

12. BIOINFORMÁTICA

Es la rama de la Biología que se encarga de adquirir, almacenar y poner a disposición de los investigadores la información contenida en las bases de datos de ADN y proteínas y el software (programa informático) necesario para su análisis y procesamiento.

La mayoría de las bases de datos están disponibles en Internet. Una de las más importantes del mundo es la del **National Center of Biotechnology Information** (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>)

13. CÉLULAS MADRE

Las células madre son células indiferenciadas, capaces de autorrenovarse y de diferenciarse a uno o más tipos celulares específicos. Son las células que van a entrar en división celular, ya sea por mitosis o por meiosis. Existen dos tipos:

Células madre embrionarias Son **totipotentes**, es decir, capaces de generar todos los tipos celulares del organismo adulto e incluso el individuo completo; proceden del cultivo de las células del blastocisto (primer estadio del desarrollo embrionario, antes de los 14 días). Otras son **pluripotentes**, ya que pueden regenerar la mayor parte de los tipos celulares pero no el cuerpo completo; están en un estado más avanzado del desarrollo embrionario.

Células madre adultas Son **multipotentes**, es decir, sólo pueden regenerar algunos tipos de células. Se encuentran en casi todos los tejidos del organismo y son las responsables del crecimiento y el reemplazamiento celular. A este grupo pertenecen, por ejemplo, las células hematopoyéticas de la médula ósea roja (hueso esponjoso).

14. TERAPIA GÉNICA

Consiste en el uso de genes como medicamentos. Se realiza transfiriendo a células específicas un gen funcional que sustituya a un gen defectuoso no funcional (por ejemplo, mutado), lo que proporciona a la célula una función nueva.

En humanos, la transferencia de genes se realiza siempre en células somáticas, es decir, en todas las células del cuerpo excepto en los gametos. La transferencia génica a células germinales es actualmente un tema controvertido por sus implicaciones éticas, ya que cualquier cambio que se realizara en las células sexuales sería heredado por los descendientes del paciente.

La transferencia de genes a células somáticas puede hacerse en el laboratorio (*ex vivo*) o directamente a las células del cuerpo (*in vivo*).

15. MEDICINA REGENERATIVA O TERAPIA CELULAR

Es un conjunto de terapias basadas en la capacidad natural de regeneración del organismo con el objetivo de restaurar, reemplazar o regenerar células, tejidos u órganos destruidos o dañados.

Un ejemplo serían los trasplantes de células hematopoyéticas para el tratamiento de pacientes de cáncer. Consta de los siguientes pasos:

1. Extracción de las células madre hematopoyéticas de la médula ósea roja.
2. Proliferación de éstas en un cultivo celular.
3. Trasplante al paciente.

Dentro del paciente, si todo ha salido bien, las células madre trasplantadas se dividirían y darían lugar a células sanguíneas.

También se han realizado algunos trasplantes de corazón en los que se ha usado terapia celular (se han añadido células madre cardíacas) para facilitar el buen funcionamiento del corazón en el paciente. Actualmente se pretende conseguir regenerar tejidos u órganos completos en el laboratorio para usarlos en trasplantes. Así se evitaría el rechazo y se aumentaría la disponibilidad frente a la demanda. No obstante, esto aún está lejos de hacerlo realidad en humanos (se ha conseguido algún experimento exitoso con animales).

16. BIOÉTICA

Es el resultado de aplicar los principios filosóficos de la ética a los nuevos hallazgos científicos relacionados con la Biología y la Medicina.

Existe un **Comité Internacional de Bioética de la Unesco** fundado en 1993 por Federico Mayor Zaragoza. Los criterios establecidos son:

Límites por motivos ecológicos y de sanidad.

Límites por motivos éticos y morales.

Límites por motivos sociales.

Límites por motivos políticos.

La organización HUGO defiende que sólo se puedan patentar las secuencias de ADN de las que se sepa su función.

Hay muchos aspectos de la Biotecnología que deben ser contemplados desde este prisma para así establecer normas y leyes que regulen adecuadamente las distintas actividades. Podríamos considerar entre ellos los siguientes:

Genómica y Proteómica. Su uso indebido podría ser utilizado para la discriminación de algunas personas debido que se podrían conocer las diferencias génicas entre individuos o grupos de personas.

Investigación sobre células madre, embriones y clonación humana. Existe un consenso general en contra de la clonación con fines reproductivos. Un ejemplo de esto en ciencia ficción sería el tema tratado en la película "La Isla". Sin embargo hay más controversia en cuanto a la manipulación de los embriones para su utilización e incluso producción destinada a la medicina regenerativa (por ejemplo, que una mujer se quede embarazada de forma natural para que el embrión se utilice en la curación de otro hijo ya nacido).

Terapia Génica. Es importante reflexionar sobre la posible utilización de estas técnicas para tratar de perfeccionar los genes normales o para introducir un gen que pudiera transmitirse a la descendencia de una persona.

Organismos modificados genéticamente. Es necesario impedir la investigación de organismos destinados a la guerra biológica (como en el caso de la producción bacteriana de esporas de ántrax). También se debe proteger el medio ambiente de la invasión de organismos manipulados que pudieran afectar al equilibrio del ecosistema o evitar manipulaciones que impliquen el maltrato animal. Por último, en el caso de alimentos transgénicos es muy importante informar de ello en las etiquetas de los productos para evitar problemas en personas alérgicas.