

# Del beso a la ingeniería genética



HERMINIA PASANTES

**H**ablar del beso desde un punto de vista biológico puede ser molesto para algunos lectores. Aun cuando todas las manifestaciones de la conducta humana se contemplen desde una postura materialista y reduccionista, resulta desagradable pensar sólo en cuáles son los músculos, las terminaciones nerviosas, los receptores sensitivos, las conexiones intercerebrales, los neurotransmisores que constituyen el mecanismo de esa incitante sensación. Si algunos investigadores se interesaran en el tema, seguramente encontrarían que no es fácil abordarlo (pero no faltarían voluntarios, sobre todo si se eligen bien las contrapartes) porque, ¿será lo mismo besar teniendo la cabeza cubierta de electrodos? Aunque siempre un beso es deleitable, hay en la naturaleza besos que, además, son útiles. Ésos son, aunque parezca increíble, los besos de las bacterias.

Las bacterias son organismos muy sencillos, formados por una sola célula, que tienen la capacidad de reproducirse por simple división y aumentar exponencialmente su número en horas. Esta propiedad es muy útil para los estudios genéticos aunque, por desgracia, también es la responsable de la eficiencia de las especies patógenas para causar problemas a los individuos a los que parasitan. Las bacterias, aunque pertenezcan a la misma especie, presentan diferencias pequeñas en su biología, que se deben a cambios puntuales en su contenido genético y constituyen lo que los microbiólogos han designado como distintas cepas de una misma especie. Sabemos que el material genético que perpetua todas las características de una célula, lo mismo en las bacterias que en la más complicada célula del cerebro del hombre, está contenido en el DNA, una macromolécula cuya estructura y organización fueron descifradas hace ya casi treinta años por Watson y Crick. En principio, en los organismos unicelulares que se reproducen por simple división, el material genético permanece inmutable, transmitiéndose idéntico, de generación en generación. Sin embargo, se ha visto que en las bacterias esto no es así y que algunas pueden modificar espontáneamente su DNA o adquirir nuevo material genético de fuentes externas que, al mezclarse (recombinarse) con su propio

DNA, genera un individuo diferente en algunos aspectos del que le dio origen.

¿Cómo adquieren las bacterias el nuevo material genético?

Se han encontrado tres mecanismos, a saber:

1) La transformación, que implica la captura por parte de las bacterias de material genético (DNA) que se encuentre en el medio en el que se desarrollen. Esto ocurre en forma natural, pero también puede hacerse experimentalmente, abriendo pequeños poros en la membrana de la bacteria, a través de los cuales puede introducirse el DNA.

2) La conjugación, que es la transferencia de material genético de un individuo a otro, mediante un contacto físico entre las dos bacterias.

3) La transducción, que implica la transferencia de material genético de un virus a una bacteria. Generalmente estos virus son parásitos de las bacterias, y se conocen comúnmente como bacteriófagos o simplemente fagos.

El conocimiento detallado de estos mecanismos de transferencia de material genético a las bacterias ha sido de enorme importancia, no únicamente para la construcción de mapas genéticos en especies mucho más complejas, incluyendo al hombre, sino porque a partir de estos conocimientos se ha desarrollado la tecnología del DNA recombinante, que es la base de la ingeniería genética.

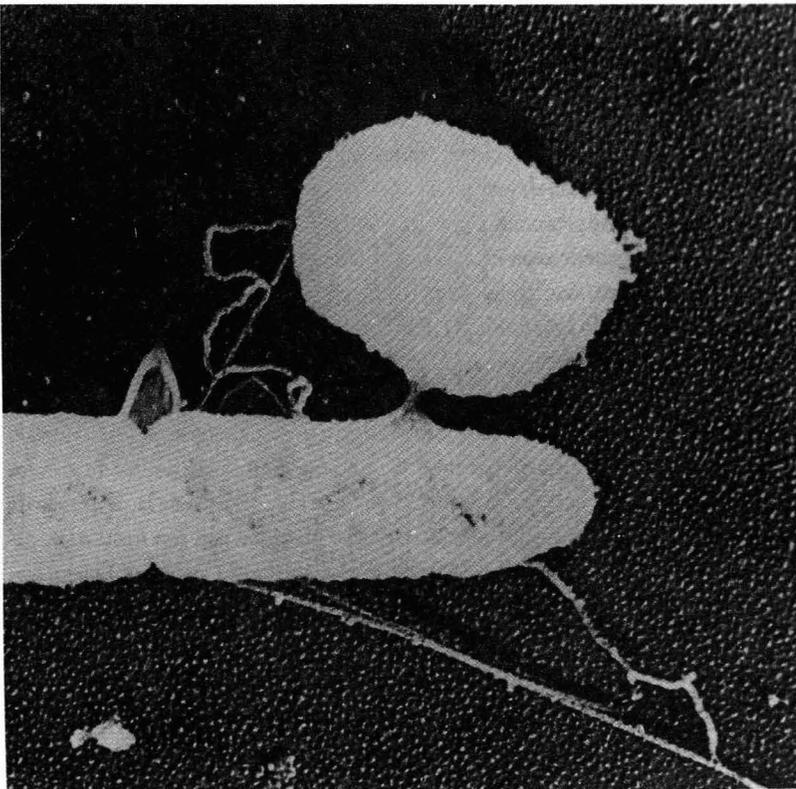
Las distintas cepas de una especie bacteriana pueden presentar características algo distintas. Por ejemplo, algunas pueden crecer en un medio que contiene ciertos elementos nutritivos y otras no. Estas diferencias son el resultado de la presencia de elementos (proteínas, enzimas) que, a su vez, son necesariamente el reflejo de un cambio en su contenido genético. Los microbiólogos interesados en estos temas observaron que, en algunas ocasiones, cuando ciertas bacterias con una característica definida, tal como la de aprovechar algún elemento nutritivo específico (que pueden llamarse g+), crecen en presencia de otras que no tienen esta capacidad (g-), al cabo de un tiempo las segundas la han adquirido. En un principio se pensó que, de alguna

manera, la información genética, o algún elemento capaz de modificarla, era expulsado al medio por las bacterias de un tipo y adquirido entonces por el otro. Sin embargo, mediante un experimento sencillo se demostró que no era éste el caso. Si el DNA o el elemento modificador se encontrara en el medio, al exponer a las bacterias g- a este medio proveniente de las g+, las g- podrían asimilarlo y adquirir de esta forma la capacidad funcional de las g+, sin estar nunca en contacto con ellas. Esto no fue así, sin embargo, y los microbiólogos concluyeron que el material genético debía ser entonces transferido por contacto entre las bacterias. El examen largo y acucioso de los cultivos permitió detectar el momento en el que se establecía una comunicación física entre las bacterias, proporcionando así un fundamento a la hipótesis del contacto. En una fotografía que se volvió clásica (ver foto), se documentó la formación de un puente de comunicación entre dos bacterias, a través del cual se transfiere el material genético. Las bacterias se acercan, sus membranas se tocan, después se funden y, a través de esa comunicación, parte del material genético pasa de una a la otra. El beso de las bacterias es largo (puede durar hasta noventa minutos), apasionado y fructífero. Entre más tiempo dure, mayor será la transferencia del material genético. Sin embargo, el asunto no es tan sencillo como parecía al principio, ya que pronto los investigadores se dieron cuenta de que no se trata en realidad de un intercambio de DNA, sino de una donación, es decir, una bacteria da y la otra recibe el DNA. Al buscar las diferencias entre las características del donador y las del receptor se encontró que, en efecto, las bacterias (de la especie *Escherichia coli*, que es en la que se llevaron a cabo estos estudios) son de dos tipos: las masculinas (las donadoras) y las femeninas (las receptoras). Más adelante se descubrió que

las bacterias donadoras tienen esta capacidad debido a la existencia de un factor, al que se nombró factor de fertilidad, del cual carecían las receptoras. En algunas donadoras se encontró el elemento genético de un factor que les permite una frecuencia de recombinación mil veces mayor que la de las cepas donadoras normales. A éste se le llamó factor de transferencia de alta frecuencia. El código genético de los factores de transferencia se encuentra localizado en una estructura de la bacteria llamada *plásmido*. Éste es un elemento genómico, es decir, una especie de cromosoma, formado por DNA, pero que se encuentra ubicado en la periferia de la célula, alejado de los otros cromosomas de la bacteria, que usualmente se localizan en el centro. El plásmido tiene una estructura circular que contiene distintos genes, y que se copia y reproduce en forma autónoma, independientemente del resto de los cromosomas de la bacteria. Entre el material genético que contienen los plásmidos, hay uno de particular importancia y es el que confiere a las bacterias la resistencia a los antibióticos. Poco después del descubrimiento de los antibióticos, los médicos se encontraron con el problema de que las bacterias desarrollan una resistencia a los efectos de aquéllos; con ello pierden su capacidad bactericida, lo que ha hecho necesaria una batalla constante, tendente a fabricar nuevos antibióticos a los que sean sensibles las bacterias. La resistencia a los antibióticos es un rasgo genético que se transmite a los descendientes de la bacteria que lo ha desarrollado. En algún momento, sin embargo, esta característica de resistencia puede transmitirse a otras bacterias a través de la transferencia de plásmidos durante el aparentemente inofensivo acto de besar, ya que es precisamente en los plásmidos en los que se ubica el material genético que confiere a las bacterias la resistencia a los antibióticos y que se llama

factor de resistencia. Como el tema es vital para la salud humana, se dedicaron esfuerzos y recursos muy grandes para su investigación, y aunque el problema en sí no se ha resuelto por completo, ya que es más fácil fabricar nuevos antibióticos que cambiar la fisiología de la bacteria, la investigación en estos aspectos fue muy fructífera para el avance del conocimiento y las aplicaciones de las técnicas del DNA recombinante, en las que se basa el progreso de la ingeniería genética.

Los plásmidos pueden separarse de las bacterias en forma sencilla y obtenerse en gran cantidad. Por lo tanto, pueden ser utilizados como vectores (transportadores) de algún material genético que quiera introducirse en una bacteria. Como se mencionó previamente, los plásmidos contienen el factor de fertilidad que hace posible la conjugación entre las bacterias y la subsecuente transferencia del material genético. Ésta es la forma en la que en la naturaleza se transfiere el material biológico de una a otra bacteria. Para hacer esto en gran escala, sin embargo, no puede dejarse el proceso a la voluntad caprichosa de las bacterias; por ello el "beso" se reemplaza por una prosaica técnica



de laboratorio que consiste en hacer, temporalmente, mediante una descarga eléctrica, pequeños agujeros en la membrana de las bacterias, por los que pueden introducirse los plásmidos. De esta forma, es posible introducir en una bacteria un plásmido que puede haberse modificado experimentalmente en el laboratorio para que contenga la información genética de una proteína humana, o de cualquier otra especie, que le interese al investigador. La bacteria transformada va, entonces, a incorporar esa información del plásmido modificado a su propio genoma (recombinación) y a copiarla y reproducirla a través de millones de generaciones descendientes. Estas bacterias formarán entonces grandes cantidades de proteínas, hormonas o cualesquiera sustancias que hayan estado codificadas en el material genético que experimentalmente se introdujo en el plásmido. Esta manipulación permite, por ejemplo, la producción masiva, por medio de las bacterias, de hormonas o proteínas necesarias para el hombre, como la insulina. El procedimiento consiste en aislar del gene humano o de algún otro animal que también tenga esa hormona o proteína el fragmento del DNA que contiene el mensaje para que la proteína sea fabricada. Esto se consigue a través de unas proteínas (enzimas llamadas endonucleasas de restricción) que, como tijeras biológicas, van a cortar al DNA en fragmentos específicos. Una vez obtenido el fragmento que se desea, el proceso continúa con la inserción de ese material genético en un plásmido de bacteria, de modo que forme ya parte de su bagaje genético. Al detectarse que el factor de la resistencia a los antibióticos se encuentra precisamente en los plásmidos, fue posible seleccionar las bacterias que efectivamente, adquirieron el plásmido modificado haciéndolas crecer en un medio con antibióticos. En estas condiciones, sólo sobrevivirán aquellas bacterias que tengan el factor de resistencia al antibiótico y, en consecuencia, ésta es una indicación de que incorporaron el plásmido con el material que el experimentador quiere reproducir. Como las bacterias van a reproducirse de manera vertiginosa, de forma igualmente rápida se sintetizará la proteína o la hormona que se crea a partir del material genético que se introdujo a la bacteria. Así, las bacterias se transforman en fábricas del material que les ha sido introducido por el hombre; después, la tarea de los químicos es simplemente "cosechar" las cantidades enormes de la hormona o la proteína que estarán formando las bacterias. En la actualidad ya existen compañías comerciales atentas a estos avances de la ingeniería genética para aprovechar las ventajas que en este sentido proporciona la investigación en biología molecular. Aunque se está todavía lejos de obtener resultados prácticos a gran escala, es indudable que las perspectivas que ofrecen estas manipulaciones genéticas son impresionantes, a la par que en cierto sentido atemorizadoras. Es apasionante pen-



Carlos Jaurena

sar que se podrían insertar en las células de la papa, por ejemplo, los genes que hacen que los manglares puedan vivir en aguas salobres y que se podrían regar los cultivos de papa con agua de mar. Estamos todavía muy lejos de eso, por supuesto, pero las perspectivas sustentadas en el avance continuo de la investigación superaron ya la etapa de ciencia ficción.

El conocimiento de estos aspectos de la biología de las bacterias ha permitido también el progreso en áreas como la genética molecular, que a su vez ha logrado, por ejemplo, localizar defectos genéticos en padecimientos hereditarios. Asimismo, ha llevado a la realización de un ambicioso proyecto en el cual se pretende conocer la estructura molecular de todos los genes de los cromosomas de la células humanas. Éste es un magno programa, que no estará terminado antes de finalizar el siglo, conocido como el *Proyecto del Genoma Humano*, en el que un gran número de investigadores de todo el mundo están concentrando sus esfuerzos. La tarea es monumental, si se considera, por ejemplo, que el genoma de una bacteria es mil veces menor que el del hombre. Sin embargo, la empresa es factible gracias a las herramientas técnicas que en gran parte se derivaron del descubrimiento del inocente contacto entre dos bacterias. ♦