

# LA INGENIERIA GENETICA Y SUS PERSPECTIVAS EN EL MEJORAMIENTO DE LA PRODUCTIVIDAD AGRICOLA

*Antonio Sandoval S. \**

## RESUMEN

*Dentro del contexto de la Revolución Científica Tecnológica, la Ingeniería Genética constituye una de las áreas de aplicación del conocimiento científico que mayor impulso está recibiendo por parte de los países industrializados.*

*En la primera parte de la exposición se discuten sus bases teórico metodológicas. Se conceptualiza la Ingeniería Genética como la aplicación de la Tecnología del ADN recombinante o del empalme de genes en la transferencia de material genético de un organismo a otro por medio del uso de vectores. Se discute la importancia del desarrollo del conocimiento efectuado en los últimos 38 años, relacionado con la estructura y propiedades del Acido Desoxiribonucleico (ADN), de las enzimas relacionadas con su metabolismo y del código genético; que constituyen las bases científicas de esta nueva tecnología. Asimismo, se exponen las características más importantes de la tecnología del ADN recombinante.*

*En la segunda parte, se discuten sus posibles aplicaciones en el mejoramiento de la productividad vegetal y animal. En el mejoramiento de las proteínas de reserva de la semilla, en la fijación del nitrógeno, en la resistencia a insectos y organismos patógenos en el mejoramiento del proceso fotosintético, en la tolerancia al stress por condiciones ambientales adversas. Se incluyen sus aplicaciones en el mejoramiento de la productividad animal; en el campo del desarrollo de hormonas, anticuerpos monoclonales y en la fabricación de vacunas.*

*En la tercera parte, se discuten las perspectivas de la Ingeniería genética en la América Latina; dentro del contexto del subdesarrollo y la dependencia tecnológica. Se incluyen las resoluciones de un foro de expertos de la ONUDI, en términos de la idoneidad de la Ingeniería Genética para las necesidades de los países subdesarrollados y su contribución en materia de alimentación y salud. Se enfatiza, que dadas las características de la Ingeniería Genética y de las condiciones de subdesarrollo y dependencia, se deberán impulsar políticas, estrategias y mecanismos de cooperación regional para integrar así los esfuerzos de Latino América.*

---

\* Doctor en Filosofía (Ph.D.), Área de Genética y Bioquímica de la Facultad de Agronomía, USAC. El presente trabajo fue presentado por el autor en la XIX convención de la Unión Panamericana de Asociaciones de Ingenieros, II Congreso Panamericano de Ingeniería Agrícola y de Alimentos, realizado en Guatemala, del 21 al 25 de Agosto de 1986.

## INTRODUCCION

Dentro del contexto de la Revolución Científico Tecnológica, la Ingeniería Genética constituye una de las áreas de aplicación del conocimiento científico que mayor impulso está recibiendo por parte de los países industrializados.

Los fundamentos científicos y metodológicos de la Ingeniería Genética devienen de la investigación efectuada en los últimos treinta y ocho años en la estructura y propiedades del Acido Desoxiribonucleico (ADN); en términos del almacenamiento, replicación y transmisión de la información genética; así como en el sistema de enzimas relacionadas con su metabolismo.

La Ingeniería Genética, se conceptualiza como la aplicación de la tecnología del ADN recombinante o del empalme de genes en la transferencia del material genético de un organismo a otro por medio del uso de vectores.

Existe una creciente preocupación en los países en desarrollo acerca del impacto de esta tecnología en el patrón de inserción de estos países en el mercado internacional y en la profundización de la dependencia tecnológica. En ese sentido, en los últimos años, diversos foros de las Naciones Unidas y de otros organismos internacionales, han venido abordando la forma en que nuestros países deberán enfrentar el desafío que representa el surgimiento de la Ingeniería Genética y la Biotecnología.

La presente exposición, incluye una discusión de los fundamentos teórico metodológicos de la Ingeniería Genética, sus probables aplicaciones en el mejoramiento de la productividad vegetal y animal y sus perspectivas en la América Latina dentro del marco del sub-desarrollo y dependencia.

## BASES TEORICO METODOLOGICAS

La Ingeniería Genética se puede conceptualizar como la aplicación de la tecnología del ADN recombinante o del empalme de genes en la transferencia de material genético de un organismo a otro por medio de un vector.

La tecnología del ADN recombinante, es producto de la aplicación del conocimiento científico producto de los trabajos de investigación en la estructura y propiedades del ácido desoxiribonucleico (ADN) así como en las enzimas relacionadas con su metabolismo; efectuados en los últimos 38 años.

En 1953, Watson J.J. y Crick F.H.C. publicaron sus resultados relacionados con la estructura del ADN. El trabajo publicado por estos autores tuvo un profundo impacto en las ciencias naturales en general y en la filosofía misma, significando en la actualidad un hito histórico.

Watson y Crick, con base a la información química obtenida por Chargaff y a los datos de difracción de Rayos X de Wilkins M.H.F. y Franklin R.E.; propusieron que: (21)

1. El ADN, existe como una hélice doble; en la cual las dos cadenas de polinucleótidos, se enrollan una en la otra en una espiral;
2. Cada cadena de polinucleótidos, consiste en una secuencia de nucleótidos ligados por enlaces fosfodiéstericos, uniendo mitades de deoxiribosa adyacentes;
3. Las dos hebras de polinucleótidos se unen en su configuración helicoidal por medio de enlaces de hidrógeno;
4. La especificidad del apareamiento de las bases genera la complementariedad de las dos cadenas. Una purina siempre se aparea a una pirimidina. La propiedad de la complementariedad le imprime al ADN, características únicas para el almacenamiento, replicación y transmisión de la información genética;
5. Los pares de bases son dispuestas a una distancia de 3.4 Å, con 10 pares de bases por cada uno de los giros (360 grados) de la doble hélice. Los esqueletos, constituidos por azúcar fosfatos de las dos cadenas de polinucleótidos son antiparalelos, lo que significa que poseen polaridad química opuesta. Esta característica es esencial para el proceso de replicación del ADN.

El descubrimiento del código genético, constituye otro peldaño importante para el desarrollo de la ingeniería genética. La información obtenida en los años 60, evidenciaba que la secuencia de los aminoácidos en las proteínas es controlada genéticamente. Formulándose así, líneas de investigación orientadas a percibir los mecanismos por medio de los cuales la secuencia de los cuatro pares de bases podrían controlar la secuencia de los 20 aminoácidos encontrados en las proteínas.

La primera evidencia experimental fue encontrada por Crick F.H.C. y colaboradores en 1961 (5). Usando los resultados obtenidos del análisis genético de las mutaciones inducidas con proflavina en el locus rII del bacteriofago T4; concluyeron que el código genético consiste de codones constituidos por tripletes de nucleótidos. Partiendo de estos resultados, el próximo paso consistió en decifrar el código, o sea: determinar los codones que especificaban a los 20 aminoácidos, cuáles de las 64 combinaciones estaban involucradas y cuáles constituían los puntos y comas del código. Las interrogantes anteriores, fueron resueltas en 1961 por Nirenberg M. W. y Matthaei J. H. (14).

Pero como lo afirma Singer M.F. (19): "La revolución del ADN fue insuficiente para posibilitar una manipulación detallada de los sistemas genéticos. Se requería de un conocimiento profundo de aquellas enzimas relacionadas con el

metabolismo del ADN. El descubrimiento más fructífero consistió en que varias macromoléculas incluyendo los polinucleótidos, constituyen substratos para enzimas específicas<sup>11</sup>:

La enzima de mayor relevancia relacionadas con el metabolismo del ADN y utilizadas en la ingeniería genética son las siguientes (7):

1. **Fosfatasa alcalina de E. coli.** Cataliza la hidrólisis de los fosfomonoesteres. De gran interés a fines de los años 50 para estudiar la regulación del proceso celular. La síntesis de esta enzima es regulada por un sistema de retroalimentación negativo en el cual el fosfato inorgánico es el regulador.
2. **Nucleasa S1.** Específica para polinucleotidos con un solo filamento
3. **Exonucleasa Lambda.** Afín al ADN con dos filamentos de polinucleótidos. Los productos de su acción están constituidos por monofosfatos nucleosido-5'. Particularmente interesante por su acción exonucleolítica, su acción enzimática se inicia en los terminus 5' y en la dirección 5' - 3'.
4. **Exonucleasas de Restricción.** Degradan al ADN en sitios específicos o sea en secuencias de nucleotidos muy específicas.
5. **ADN ligasa.** De importancia en la recombinación del ADN in vitro. Catalizan la reparación de los enlaces fosfodiestericos entre el fosfato-5' de un oligonucleótido y el grupo 3'-OH de un segundo oligonucleótido.
6. **ADN polimerasa I (Enzima de Kornberg).** Cataliza la adición covalente de nucleótidos a cadenas de ADN preexistentes. La enzima, requiere trifosfatos-5' de cada uno de los cuatro deoxiribonucleósidos. El ADN debe de proveer para su acción enzimática de dos componentes esenciales: Uno que actúa en función de primero y otro en función de plantilla.
7. **Transferasa nucleotidil Terminal.** Similar a la polimerasa en su actividad enzimática. Cataliza la adición de residuos deoxiribonucleótidos.
8. **Transcriptasa reversa.** Cataliza la conversión de ADN a partir de ARN.

Desde una óptima molecular, el proceso de recombinación es el resultado de la fractura o rotura del ADN parental y su subsecuente reunión para formar dos formas recombinantes. Desde hace muchos años, los genetistas han usado el proceso de recombinación para estudiar la naturaleza de los genes en especies relacionadas por ancestría. La técnica del ADN recombinante, descubierta por Charles Boyes y Stanley R. Cohen para el empalme de los genes; ha sido descrita por Abelson (1), la cual se resume a continuación:

1. En el proceso, las endonucleasas de restricción juegan un papel importante. Estas enzimas, tienen la capacidad de provocar cortes en el ADN en sitios con secuencias específicas. Todos los fragmentos producidos tienen extremos complementarios, en tal forma que un fragmento puede formar un círculo o se puede combinar con otro fragmento para formar un dímero. En este último caso, si los fragmentos son de diferentes fuentes se produce una molécula recombinante. Cuando esta técnica es usada, las brechas que quedan entre ambos fragmentos son selladas por la enzima ADN ligasa. Otros investigadores como Scheller, Dickerson et al(15), han descrito métodos más sofisticados para la unión de moléculas usando adaptadores sintéticos.
2. Para propósitos descriptivos, las dos moléculas de ADN integradas en la forma recombinante se les denomina vector y pasajero. El vector o vehículo es una molécula de ADN que tiene la capacidad de replicarse en el hospedero. Cuando el pasajero se une al vector, este se comporta algunas veces como una adición pasiva y es replicado conjuntamente con el vehículo. En *E. coli*, se han usado dos clases de vectores. Los plasmidos, que son moléculas de ADN de forma circular con capacidad de autoreplicarse independientemente del cromosoma bacterial. El otro vector, usado en experimentos de ADN recombinante en *E. coli*, es el bacteriofago Lambda. Blattner et al (3) y Leder et al (12), han descrito la construcción de vectores lambda para uso de vehículos.
3. La tecnología del ADN recombinante se ha ampliado a otros hospederos. Es posible usar otros sistemas de vector-pasajero, incluyendo células de mamíferos en cultivos de tejidos. Es así, que derivados defectuosos del virus de ADN, conocidos como SV 40 pueden ser usados como vectores. Asimismo, Hooykaas P.J.J. et al (10), han descrito los plasmidos de *Agrobacterium* como vectores potenciales para la aplicación de la Ingeniería Genética en plantas. Bogorard L. (4), ha planteado la posibilidad del uso de fusión de protoplastos para introducir secuencias de ADN en células vegetales. Levings III C. S. (13), describe a los plasmidos Ti de *Agrobacterium tumefaciens*, al virus del mosaico, a los genomios mitocondriales y a los genomios de los cloroplastos como vectores potenciales.
4. Cuando se completa el proceso de recombinación in vitro, entre el ADN del vector y el ADN que se desea transferir, la molécula recombinante deberá ser introducida a la célula hospedera donde este se puede replicar. Esto se efectúa por medio de transformación.

## APLICACIONES DE LA INGENIERIA GENETICA EN EL MEJORAMIENTO DE LA PRODUCTIVIDAD VEGETAL Y ANIMAL.

Las posibilidades de la contribución de la ingeniería genética en el mejoramiento de la productividad vegetal y animal, son muy amplias. Sin embargo, existen actualmente una serie de limitaciones teórico metodológicas que deberán superarse a medida que se profundiza el avance científico en esta área del conocimiento.

Estas posibilidades dependerán en gran parte del conocimiento en los componentes genéticos que gobiernan las características vegetales. Asimismo, se deberá impulsar líneas de investigación en bioquímica, biología celular y fisiología de las plantas y de los animales. Las nuevas técnicas e instrumentos de secuenciación aplicadas al ADN y a las proteínas, mejorarán indudablemente el conocimiento de los genomas de las mitocondrias y de los cloroplastos lo cual ampliará la posibilidad del uso de estos organelos como vectores.

Barton y Brill (2), han presentado un análisis de las posibilidades de la ingeniería genética en el mejoramiento de las plantas:

1. Mejoramiento de las proteínas de la semilla. La aplicación de la ingeniería en aquellos genes que codifican a las proteínas de reserva de las semillas, constituye un enfoque para corregir las deficiencias de aminoácidos en algunas semillas. Para lo cual se podrían insertar o substituir los codones pertinentes. Sin embargo, existen grandes limitaciones teórico metodológicas que deberán superarse.
2. Fijación de nitrógeno. El desarrollo de las especies de cultivo depende de un fuerte suministro de nitrógeno ya sea por medio de la aplicación de amonio, urea y nitratos o por medio de la fijación del nitrógeno atmosférico. La formación de nódulos efectivos para la fijación del nitrógeno depende de la información genética presente tanto en la bacteria como en las células hospederas. Debido a que el género *Rhizobium* de bacterias puede ser manipulado en el laboratorio, las posibilidades de la aplicación de la Ingeniería Genética son altas. La incorporación de la información genética responsable de la fijación del nitrógeno a los cereales, sería extremadamente valiosa. Existe alguna evidencia de que las bacterias fijadoras podrían asociarse a los sistemas radiculares de los cereales. Actualmente se está explorando la posibilidad de que genes del complejo bacterial (nif), pueden ser transferidos a los cereales. Sin embargo, existen obstáculos como los sistemas de regulación de la expresión de los genes procarióticos en los eucarióticos, cuyo conocimiento actual es limitado.
3. Mejoramiento de la capacidad fotosintética. Aunque los cloroplastos son dependientes de la información del núcleo celular para su funcionamiento y

sobrevivencia; existe un genomio del cloroplasto en forma de un cromosoma circular, presente en forma de 40 a 60 copias; la presencia de aproximadamente 50 cloroplastos por célula, implica que cada gene está repetido en miles de copias en cada célula. A medida que el conocimiento relacionado con los senderos fotosintéticos se profundiza, la posibilidad para su mejoramiento se amplía. La transferencia de enzimas del ciclo de calvin más eficientes entre diferentes variedades de plantas, se reflejará en tasas más altas de fijación de carbono. Existe la posibilidad de que el intercambio o modificación de los genes que codifican a las diferentes subunidades de la enzima carboxilada podría dar como resultado una mayor eficiencia en la fijación del CO<sub>2</sub>. Otras posibilidades del mejoramiento de la capacidad fotosintética podría existir en el intercambio de los diferentes componentes del fotosistema entre diferentes plantas para optimizar la transferencia de electrones.

4. Resistencia a Insectos y Patógenos. La forma más efectiva y económica para limitar el ataque de insectos y patógenos es por medio de la resistencia varietal. Las aplicaciones de la ingeniería genética en esta área, deberán ser presididas por la investigación de las bases moleculares de la patogenicidad y del ataque de los insectos. Existen algunos enfoques que podrían aplicarse en el desarrollo de plantas con mayor resistencia. Por ejemplo, la transferencia de los senderos genéticos requeridos para la síntesis de una serie de metabolitos secundarios que en forma natural limitan el ataque de los insectos. Actualmente, se usan diversas toxinas insecticidas de naturaleza polipeptida, incluyendo las que se producen en líneas de la bacteria *Bacillus thuringiensis*. La Ingeniería Genética, se podría aplicar a la producción de tales proteínas a partir de células vegetales, lo cual suministraría resistencia a los insectos a bajo costo.
5. Tolerancia al Stress. Las plantas de cultivo están sujetas a una variedad de condiciones extremas de temperatura y humedad, lo cual limita su productividad. Al mismo tiempo, existen especies vegetales silvestres que exhiben diversos grados de resistencia al stress, que podría ser transferida a especies de cultivo. En la actualidad se están efectuando grandes esfuerzos en investigación para esclarecer las bases fisiológicas, bioquímicas y genéticas de la respuesta de las plantas al ambiente, lo cual posibilitará en un futuro la aplicación de la Ingeniería Genética en el desarrollo de nuevas variedades de plantas.

Hardy (8), discute algunas aplicaciones de la Ingeniería Genética en el mejoramiento de la productividad animal:

1. Las técnicas de ADN recombinante, podrían ser usadas para la incorporación de genes para el desarrollo de hormonas animales que incidirían en el mejoramiento de su tasa de crecimiento.

2. La producción de anticuerpos monoclonales constituye otro instrumento en el arsenal para mejorar la producción animal. En este proceso un anticuerpo de una célula de vida corta que produce un anticuerpo monoclonal, se fusiona con una célula cancerosa para formar una célula híbrida que posee la capacidad longeva del progenitor canceroso y la habilidad de producir anticuerpos monoclonales del otro progenitor. Este anticuerpo se podría usar para propósitos de diagnóstico y como agente terapéutico.
3. La tecnología del ADN recombinante se podría usar en la fabricación de vacunas y en la producción bacteriana de reguladores del desarrollo animal.

### PERSPECTIVAS DE LA INGENIERIA GENETICA EN LA AMERICA LATINA

El rápido desarrollo de la Ingeniería Genética dentro del contexto de la Revolución Científico-tecnológica es impresionante. Diversas universidades e industrias están impulsando la investigación y el desarrollo de este campo. Como lo afirma Steinhart (20): "Ahora hay una feroz competencia en esa especialidad, los cálculos del capital gastado por compañías privadas en la investigación varían de 100 a 1,000 millones de dólares; el gobierno de los Estados Unidos gasta alrededor de seis millones".

Varias compañías especializadas están estableciendo programas de investigación y desarrollo en Biotecnología Agrícola como: Advanced Genetics Science, Agrigenetics, Calgene. Universidades privadas como Harvard, University of Pennsylvania, Stanford, Rockefeller University y Washington, son las principales instituciones que están contribuyendo al conocimiento de la biología molecular de los sistemas agrícolas. En otros países se hacen esfuerzos en la misma área como la Australian Commonwealth Scientific Industrial Research Organization's Plant Industry Division, Plant Breeding Institute of the Agricultural Research Council en Inglaterra y el Max Planck Institute of Plants en Alemania (9).

Dentro de este contexto, es pertinente analizar las posibilidades de la Ingeniería Genética en nuestros países. De acuerdo con el criterio de un grupo de expertos reunidos en un foro convocado por la ONUDI en Tbilisi, URSS en 1963; citado por SIECA (16): "Los adelantos tecnológicos en ingeniería genética y biotecnología son particularmente idóneos para satisfacer las necesidades de los países en desarrollo. Tres son las razones que se exponen para fundamentar ese criterio. En primer lugar, se señala que los recursos abundantes de biomasa y variedades de micro-organismos favorecen la renovación del material orgánico, lo que significa un gran potencial de sistemas de enzimas aún no explotadas. En segundo lugar, se afirma que la ingeniería genética y la biotecnología pueden contribuir significativamente a la solución de los problemas de supervivencia en los países en desarrollo. Por último, se señala que

la tecnología básica en el campo de la ingeniería genética y biotecnología es relativamente barata, en comparación con la energía nuclear y la mayoría de la tecnología moderna”.

Los análisis de prospección efectuados en los Estados Unidos, indican que la aplicación de la ingeniería genética en la transferencia de características gobernadas por un gene simple para el mejoramiento de las plantas, constituye el más probable mecanismo; ubicando sus posibilidades más allá de 1996 (9). Dadas las limitaciones teóricas metodológicas descritas, es probable que su aplicación al mejoramiento de las plantas de cultivo y especies animales sea a un largo plazo.

En las actuales condiciones de subdesarrollo y dependencia tecnológica, se deberían impulsar esfuerzos a nivel latinoamericano para posibilitar un dominio mínimo en los aspectos teórico metodológicos de la ingeniería genética y su aplicación en problemas de salud y alimentación. SIECA (17), propone: “La adopción de una adecuada política regional, que incluye básicamente los siguientes aspectos:

- a) Crear una capacidad tecnológica básica, formando grupos técnicos que puedan actuar como núcleos para actividades futuras, ese es uno de los propósitos de la Red de Centros que la UNESCO con otros organismos planea establecer en la América Latina;
- b) Establecimiento de centros de formación para la capacitación de científicos y técnicos en las instituciones docentes de cada país. Además, se considera conveniente la creación de un Centro Internacional de formación de científicos, para lo cual existe ya una propuesta para establecer un Centro Internacional de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIIB);
- c) Por ser especialmente importante la capacidad de comercialización y manufactura en el caso de las nuevas tecnologías, en este campo es indispensable crear la capacidad para la ingeniería y el diseño de procesos y el establecimiento de instalaciones de producción en pequeña escala y descentralizados; y
- d) Por último, se debe fortalecer la capacidad de las empresas y de los organismos gubernamentales para seleccionar y adquirir la nueva tecnología.

Si no se desarrolla una capacidad endógena a nivel de una masa crítica para un dominio aceptable de los fundamentos científicos y metodológicos de la Ingeniería Genética; las innovaciones podrían provocar una serie de problemas en los países en desarrollo, debido principalmente a la sustitución de los productos básicos que nuestros países han usado en su inserción en el mercado internacional. Según un informe de la OECD, citado por SIECA (18): “Los patrones tradicionales del comercio entre los países industrializados y los en vías de desarrollo, pueden dislocarse progresivamente al volverse los primeros autosuficientes en el abastecimiento

de ciertos productos como consecuencia de la aplicación de la alta tecnología, como por ejemplo, el uso del jarabe de fructuosa en sustitución del azúcar de caña''.

#### BIBLIOGRAFIA CITADA

1. ABELSON J. 1977. Recombinant DNA: Examples y Present Day Research. Science, Vol. 196, 159-160.
2. BARTON K. A. and BRILL W. J., 1983. Propects In Plant Genetic Engineering. Science, 219, pp 671-676.
3. BLATTNER F. R., et al. 1977. Charon Phages: Safer Derivatives of Bacteriophage Lambda for DNA Cloning. Science, 196, pp. 161-169.
4. BOGONAD L. 1979. The Chloroplasts, Its Genome and Possibilities for Genetically Manipulating Plants. Genetic Engineering. Principles and Methods. Vol. I, Edited by Setlow J. K. and Hollaender A. Plenum Press. New York and London. pp 181-203.
5. CRICK F. H. C., BARNETT L., BRENNER S. and WATTS-TOBIN R. J. 1961. General Nature of the Genetic Code for Proteins. Nature, 192, pp 1227-2132.
6. COFFMAN W. R. and ELLIOT J. M. 1983. New Directions in the Plant and Animal Science. Agriculture In the Twenthy-first Century. Edited by John W. Rosenblum. John Willey & Sons. New York. pp 108-109.
7. DAVIDSON J. N. 1972. The Biochemistry of the Nucleic Acids. Seventh Edition. Academic Press, New York, pp 183-214.
8. HARDY R. W. F. 1983. The Outlook for Agriculture Research and Technology. Agriculture in the Twenty-First Century. Edited by John W. Rosenblum. John Willey & Sons. New York, pp 97-103.
9. ----- p. 93.
10. HOOYKAAS P. J. J., SCHILPEROORT R. A. and RORSCH A. 1979. Agrobacterium Tumor Inducing Plasmids: Potential Vectors for the Genetic Engineering of Plants. Genetic Engineering. Principles and Methofd. Vol. I Edited by Drylow J. K. and Hollaender A. Plenum Press, New York and London. pp 151-180.
11. KADO C. I. 1979. Host-Vector Systems for Genetic Engineering of Higher Plant Cells. Genetic Engineering. Principles and Methods. Vol. I, Edited by Setlow J. K. and Hollaender A. Plenum Press. New York and London, pp 223-239.

12. LEDER P., TIEMEIR D. and ENQUIST L. 1977. EK2 derivatives of Bacteriophage Lambda Useful in the Cloning of DNA from Higher Organisms: The WES System. *Science*, 196, pp 175-177.
13. LEVINGS II C. S. 1979. Mitochondrial DNA of Higher Plants an Genetic Engineering. *Genetic Engineering. Principles and Methods. Vol. I* Edited by Setlow J. K. and Hollaender A. Plenum Press, New York and London. pp 205-222.
14. NIREMBERG M. W. and MATTHAEI J. H., 1961. The Dependance of Cell-free Protein Synthesis in *E. coli* upon Naturally Ocurring on Synthetic Polyribonucleotids. *Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A.* 47, pp 1588-1602.
15. SCHELLER R. H., DICKERSON R. E., BOYER H. W., RIGGS A.D. and ITAKURA K. 1977. Chemical Synthesis of Restriction Enzyme. Recognition Sites Useful for Cloning. *Science*, 196, pp 177-180.
16. SIECA. 1986. Biotecnología. En Monografías de Política Tecnológica e Integración. Depto. de Ciencia y Tecnología de la SIECA. Guatemala C. A. p. 7
17. -----, p. 4.
18. -----, p. 5.
19. SINGER M. F., 1979. Introduction and Historical Background. *Genetic Engineering. Principles and Methods. Vol. I.* Editec by Settlow J. K. and Hollaender A. Plenum Press, New York and London. P. 2.
20. STEINHART P. 1981. La Futura Promesa de la Biotecnología. *New York Times*.
21. WATSON J. D. and CRICK F. H. C. 1953. The Structure of DNA. *Cold Spring Harbor Symposio on Quantitative Biology. Vol. XVIII.*