

Un proyecto de biología sintética para la motivación y aprendizaje de los estudiantes del primer curso del Grado en Biotecnología

Isaías Sanmartín Santos^a, Francisco Revert Ros^a, Ignacio Ventura González^b, Jesús Prieto Ruiz^b, Ana Lloret Alcañiz^c

a. Departamento de Ciencias Médicas Básicas. Facultad de Veterinaria y Ciencias Experimentales. Universidad Católica de Valencia San Vicente Mártir.

b. Departamento de Ciencias Médicas Básicas. Facultad de Medicina. Universidad Católica de Valencia San Vicente Mártir.

c. Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad de Valencia.

Abstract

In this work we present a professional level synthetic biology project adapted to first year students. We describe the adaptations necessary to make it affordable for laboratory practices, both pedagogically and in terms of the economic viability of the materials used. The project aims to motivate students of the Degree in Biotechnology through the early introduction of real professional activity in biomedicine, as well as the acquisition of a series of practical skills in the laboratory essential for the biotechnologist in training.

Keywords: *motivation, project-based learning, biotechnology, biomedicine, synthetic biology, laboratory practices, procedural skills.*

Resumen

En el presente trabajo presentamos un proyecto de biología sintética de nivel profesional adaptado a estudiantes de primer curso. Describimos las adaptaciones necesarias para hacerlo asequible para unas prácticas de laboratorio, tanto a nivel pedagógico como en cuanto a la viabilidad económica de los materiales utilizados. El proyecto pretende la motivación de los estudiantes del Grado en Biotecnología mediante la introducción temprana de la actividad profesional real en biomedicina, así como la adquisición de una serie de competencias del trabajo práctico en el laboratorio imprescindibles para el biotecnólogo en formación.

Palabras clave: *motivación, aprendizaje basado en proyectos, biotecnología, biomedicina, biología sintética, prácticas de laboratorio, competencias procedimentales.*

Introducción

Un problema característico de los Grados universitarios en ciencias o salud, y que afecta particularmente a carreras universitarias de las que se consideran más “vocacionales”, es el abandono de los estudios universitarios durante el primer curso del Grado. En nuestra experiencia como profesores del Grado en Biotecnología, el problema está relacionado con la desmotivación que experimenta el alumno al cursar las materias del primer año. En nuestra disciplina, los programas de estudio universitarios típicamente comienzan con las asignaturas o materias que se consideran más troncales o básicas, como matemáticas, física o química, y que a menudo no responden a las expectativas del alumno que escogió estudiar la

titulación. Esta discrepancia entre los contenidos que realmente se enseñan en los primeros cursos respecto a los esperados por el alumno, causa desilusión y es motivo de frustración y abandono de sus estudios universitarios por parte de algunos estudiantes todos los años.

La motivación es un concepto elusivo pero muy importante en la generación de contextos o climas de aprendizaje adecuados. Para que una tarea sea vista como “motivadora” por parte de los estudiantes, la tarea debe ser vista como útil para su formación, o bien que les puede proporcionar "puntos para la nota final". Además, el estudiante debe percibir que es capaz de realizarla, que si se involucra en ella puede conseguir su realización con alta probabilidad de éxito. Si la tarea es percibida como muy difícil o irrealizable, la desmotivación y el abandono aparecen (Pintrich, 2002). Este es uno de los puntos fundamentales del trabajo, lograr un equilibrio entre la vistosidad de un proyecto de biotecnología auténtico y motivador, y su adaptación para que sea sencillo y asequible a estudiantes sin experiencia previa de laboratorio, sin perder su esencia de proyecto profesional real.

El objetivo que perseguimos al diseñar el presente trabajo es introducir a los estudiantes de primer curso del Grado en Biotecnología en una práctica profesional real y directamente relacionada con sus estudios, a través de un proyecto de laboratorio. Ha sido seleccionado de manera que resulte muy interesante, cuidando en particular ciertos aspectos como la vistosidad estética de la preparación de vesículas fluorescentes, que se trate de construir un producto final y no simplemente de conseguir unos datos, y que tenga aplicación directa para el tratamiento o prevención de la enfermedad oncológica. El hecho de que haya un hito muy claro que marca el punto final de éxito en la realización del proyecto (la consecución de células artificiales que efectivamente emitan luz verde fluorescente, lo cual no es tan fácil de conseguir en el limitado tiempo disponible), es otro factor directamente relacionado con la *motivación intrínseca* del estudiante y la *motivación del logro* (Biggs, 2011). Los grupos de estudiantes competirán entre ellos por ser el grupo exitoso que consigue las células fluorescentes al finalizar la última sesión de prácticas.

Los estudiantes construirán un vehículo para nanotecnología biomédica mediante la preparación de células artificiales para la síntesis de proteínas *in vitro*, para expresar la proteína fluorescente verde GFP. Estos aspectos lo hacen particularmente atractivo y vistoso para nuestros estudiantes, a la vez que permite la exposición a toda una variedad de técnicas y métodos de laboratorio que constituyen una verdadera introducción completa al laboratorio de Biomedicina.

Sin embargo, desarrollar un proyecto de este nivel para los estudiantes de primer curso presenta una serie de problemas y desafíos, a los que trataremos de responder en el presente trabajo. Por ejemplo, es necesario abaratar los costes económicos de los reactivos para que resulten aceptables para unas prácticas de laboratorio, y disminuir el tiempo necesario para completar el proyecto, para encajarlo en el limitado tiempo disponible. Además, se requiere simplificar los protocolos para que su complejidad técnica sea asequible para los alumnos del primer curso

La asignatura escogida para la realización del proyecto es Biología Celular, que se imparte durante el primer cuatrimestre del primer curso del Grado en Biotecnología de la Universidad Católica de Valencia San Vicente Mártir. La metodología docente en la que se basa este trabajo se enmarca en el llamado Aprendizaje Basado en Proyectos, que está englobado dentro del llamado aprendizaje cooperativo (Markham, 2003). Los estudiantes se organizan en pequeños equipos de trabajo a los que se plantea un proyecto de cierta complejidad, pero asequible para su nivel de educación. Esta metodología es especialmente apropiada en el contexto del EEES y muy útil para transformar la mentalidad de los alumnos recién llegados a la universidad, acostumbrados a unos modelos de aprendizaje más básicos basados en la memorización-repetición.

Objetivos

Los objetivos generales que persigue el proyecto son:

1. motivar a los alumnos del primer curso del grado mediante un proyecto que les resulte interesante de biología sintética de nivel “profesional” pero adaptado a estudiantes recién llegados a la universidad
2. introducir los métodos básicos y exponer a los alumnos a una variedad de técnicas e instrumental científico del laboratorio de biomedicina

Desarrollo de la innovación

El protocolo básico en el que nos basamos para el desarrollo del proyecto consiste en la síntesis de proteínas en el interior de vesículas lipídicas en las que se han incorporado ribosomas purificados y demás componentes de la maquinaria de síntesis proteica a partir de un kit comercial (PURExpress®, de New England Biolabs). Esto constituye un problema, pues el coste de estos reactivos resulta excesivo y económicamente inviable para unas prácticas de laboratorio.

Un segundo problema lo constituye el tiempo necesario para conseguir realizar el proyecto. En nuestra asignatura, cada alumno dispone de diez horas prácticas en el laboratorio. Este tiempo es insuficiente para un desarrollo experimental de esta envergadura, en el que hay que preparar los reactivos de múltiples pasos intermedios y en algunos casos con tiempos de incubación requeridos de horas e incluso días.

Adicionalmente, el hecho de que son alumnos de primer curso con poca o ninguna experiencia previa en el laboratorio ralentiza aún más el curso de las prácticas. Resulta necesario adaptar los protocolos utilizados en el artículo original por otros más sencillos y rápidos, asequibles para nuestros alumnos. Por ejemplo, el protocolo de extracción y purificación del ADN plasmídico del protocolo original resulta excesivo tanto en coste de los materiales como en tiempo necesario para su realización.

Tabla 1: plan de desarrollo del proyecto

Apartado 1: Adaptación de los procedimientos del protocolo real a la disponibilidad de recursos del laboratorio de prácticas de biotecnología		
Acciones clave	Estado inicial	Resultados finales
Acción 1.1 Puesta a punto de los procedimientos de extracción de ADN	Hay técnicas publicadas en la bibliografía científica, pero sin adaptar a un proyecto a realizar con alumnos	Técnicas adaptadas y validadas para que sean asequibles a los alumnos y realizables con los recursos del laboratorio donde se realizarán las prácticas
Acción 1.2 Puesta a punto de los procedimientos de extracción de la maquinaria biosintética de bacterias	Hay técnicas publicadas en la bibliografía científica, pero sin adaptar a un proyecto a realizar con alumnos	Técnicas adaptadas y validadas para que sean asequibles a los alumnos y realizables con los recursos del laboratorio donde se realizarán las prácticas
Acción 1.3 Puesta a punto de los procedimientos de preparación de vesículas lipídicas	Hay técnicas publicadas en la bibliografía científica, pero sin adaptar a un proyecto a realizar con alumnos	Técnicas adaptadas y validadas para que sean asequibles a los alumnos y realizables con los recursos del laboratorio donde se realizarán las prácticas

Apartado 2: Adaptación de las técnicas mayores y complementarias a los alumnos para la realización del proyecto		
Acciones clave	Estado inicial	Resultados finales
Acción 2.1 Se diseñarán adaptaciones de las técnicas y métodos necesarios para los alumnos	Es necesario adaptar cada técnica a las destrezas y capacidades de los alumnos; este es un trabajo a realizar en el propio proyecto	La realización de técnicas o métodos resultan ahora asequibles a un alumno de primer curso sin experiencia previa en el laboratorio
Acción 2.2 Cómo presentar las técnicas y métodos necesarios a los alumnos	Se requiere diseñar las lecciones o “minicursos” con las que se presentarán de manera sencilla los instrumentos y métodos del proyecto	Los alumnos, tras el “minicurso”, entienden bien cómo realizar las técnicas y métodos del proyecto y a utilizar los equipos
Apartado 3: Elaboración de los materiales escritos para el proyecto		
Acciones clave	Estado inicial	Resultados finales
Acción 3.1. Elaboración de un cuaderno de prácticas para los alumnos, revisando el “provisional” que se empleará en la realización inicial del proyecto	No existe aún desarrollado material escrito sobre estas prácticas	Consecución del material escrito necesario que sirva de guía a los alumnos a lo largo del proyecto

Para conseguir solucionar estos problemas y permitir la viabilidad del proyecto, hemos planificado su desarrollo desglosándolo en varios apartados, que consisten en acciones que deben dar lugar a resultados concretos. En la tabla 1 se describen los estados o situación de partida inicial, y los resultados finales esperados que permitirán valorar el avance del proyecto en cada una de sus fases.

El título del proyecto comunicado a los estudiantes es: “Encapsulación de la maquinaria de transcripción y traducción celular en vesículas para la construcción de células artificiales para síntesis *in vitro* de proteínas”.

Lo hemos dividido en cuatro fases:

1. Preparación del ADN molde
2. Preparación del film de lípidos. Resuspensión de los lípidos y homogeneización de las vesículas lipídicas (liposomas). Extrusión de las vesículas y liofilización
3. Encapsulación de la maquinaria de transcripción-traducción
4. Observación con el microscopio de fluorescencia y análisis de resultados

Resultados

La construcción de las “células artificiales” se ha desarrollado a lo largo de cuatro sesiones de laboratorio de dos horas de duración. Una quinta sesión es necesaria para observar los resultados de la expresión de la proteína y su correspondiente análisis.

Para resolver el problema del coste excesivo del kit PURExpress®, hemos sustituido este por un extracto de la maquinaria de transcripción/traducción de la bacteria *Escherichia coli*, a partir de un protocolo publicado en el que consiguen un extracto eficaz y a un coste económico sumamente asequible: el sistema DDW.

Para resolver el excesivo coste en tiempo y reactivos del protocolo de extracción de ADN, lo hemos sustituido por un protocolo rápido que permite extraer y purificar el plásmido en 30 minutos. Aunque no rinde la calidad del protocolo original, si resulta suficiente para nuestro contexto de unas prácticas de laboratorio.

Para resolver los largos tiempos de preparación e incubación del protocolo original, los profesores aportaremos algunos de los materiales de los pasos intermedios, permitiendo que las sesiones de dos horas resulten suficientes a los estudiantes para terminar sus proyectos.

De manera complementaria, se han elaborado dos actividades para las clases teóricas de la asignatura:

1. Seminario sobre el video-artículo “The encapsulation of cell-free transcription and translation machinery in vesicles for the construction of cellular mimics” (Spencer, 2013). En este seminario presentamos y discutimos con los estudiantes el protocolo principal de preparación de las vesículas que constituye la base del proyecto. El vídeo puede visualizarse en la siguiente dirección web: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3948186/bin/jove-80-51304.mp4>
2. Taller “interpretación de artículo científico”. En este taller usamos el artículo “*Condensation of an additive-free cell extract to mimic the conditions of live cells*” (Fujiwara, 2013). Comienza el taller con una breve explicación de las partes constituyentes en las que se estructura un artículo científico (introducción, resumen, material y métodos, resultados y discusión), y se aclara qué tipo de información contiene cada uno de estos apartados. A continuación, se presenta a los alumnos un listado de preguntas sobre el contenido del artículo, que deben contestar y entregar por escrito para su evaluación. Los alumnos trabajan estas preguntas en grupos (aprendizaje colaborativo) y son apoyados por el profesor, que interviene resolviendo las eventuales dudas. El objetivo de esta actividad es doble: el aprendizaje de la lectura de artículos científicos, y la asimilación del protocolo del sistema DDW que utilizaremos durante el proyecto.

Para resolver el problema de la inexperiencia de los estudiantes, hemos incorporado al proyecto “mini cursos” prácticos acerca del manejo del instrumental básico del laboratorio. Son de tipo práctico y duran quince minutos, realizándose en los momentos apropiados durante las sesiones de laboratorio.

1. mini curso de manejo de la micropipeta volumétrica
2. mini curso sobre el microscopio óptico, en particular el microscopio de fluorescencia
3. mini curso sobre instrumental básico del laboratorio de biomedicina: ultracentrífugas, espectrofotómetros, cabinas de seguridad biológica, vórtex y balanzas.

La evaluación de la eficacia de la intervención se estimará mediante una encuesta al final del curso que contendrá, entre otras, las siguientes preguntas clave:

- Al principio del curso no estaba seguro de haber elegido bien al estudiar la carrera de biotecnología
- Estas prácticas me han motivado para continuar mis estudios en biotecnología
- Estas prácticas han estimulado mi interés y vocación por la biotecnología

Estas preguntas se evaluarán mediante la siguiente escala:

4. Muy de acuerdo 3. De acuerdo 2. En desacuerdo 1. Muy en desacuerdo

Conclusiones

La eficacia de la intervención resulta difícil de medir mediante un indicador objetivo. Hemos diseñado unas prácticas de laboratorio para motivar a los estudiantes de primer curso mediante un proyecto muy interesante y visualmente vistoso, la construcción de células artificiales para la síntesis de proteínas fluorescentes. Nuestro propósito es que actúe como elemento motivador en los alumnos indecisos que no están seguros de haber acertado en la elección de su carrera profesional. Pero desde que no es posible conocer de antemano cuáles de los alumnos se encuentran en esta situación a lo largo del cuatrimestre, no se puede estimar de forma directa la eficacia de la intervención. Sabemos, por medio de conversaciones personales con los alumnos que abandonan, que este fenómeno ocurre curso tras curso, pero no disponemos de datos numéricos al respecto. Como alternativa, recurriremos a una encuesta con ciertas preguntas clave que trataran de estimar de alguna manera cuántos alumnos se encontraban indecisos al comenzar el curso, y la influencia que ha tenido sobre ellos la intervención.

Este tipo de constructos de biología sintética tiene un enorme potencial y aplicaciones en la biotecnología actual, y resultan muy interesantes en cuanto a la formación de nuestros alumnos. Sin embargo, debido a las dificultades intrínsecas, proyectos experimentales de este nivel tienen lugar si acaso sólo en los cursos superiores o los trabajos de fin de Grado. Presentamos aquí cómo adaptarlos para hacerlos asequibles al primer curso, introduciendo al alumno desde el principio en la biotecnología real, como elemento que contrarreste la desmotivación o frustración que suelen presentarse por la carencia de materias específicas de la titulación que han escogido estudiar.

La adaptación de proyectos profesionales resulta compleja de implementar en el laboratorio de prácticas y requiere de un cierto nivel de competencia en las técnicas y métodos requeridos. Es necesario que el profesorado tenga experiencia previa en el campo y un conocimiento profundo de las técnicas. La adaptación debe ser en sentido de simplificarlas para hacerlas asequibles a los alumnos, pero también adaptarlas los recursos económicos disponibles. Este es un aspecto de primordial importancia antes de decidirse a abordar un proyecto de estas características.

El principal problema del protocolo que hemos seleccionado es que los reactivos para la síntesis proteica son muy costosos y resultan económicamente inviables para unas prácticas de laboratorio. Se trata de kits comerciales para síntesis proteica *in vitro*, que utilizan extractos de ribosomas purificados (sistema PURExpress®).

Como solución, hemos encontrado un sencillo método alternativo a partir de la bibliografía científica, el método DDW. Su coste es mínimo en reactivos, y enriquece el valor educativo del proyecto con técnicas adicionales de nivel asequible a los estudiantes (Fujiwara, 2013). Los alumnos purifican ellos mismos los extractos que contienen los ribosomas a partir de un cultivo bacteriano utilizando el método DDW, lo que les proporciona aprendizajes adicionales muy interesantes y redondea el valor del proyecto como introducción al laboratorio de biomedicina.

Otro problema en la adaptación de un proyecto real es el coste en tiempo. Lo hemos solucionado sustituyendo los protocolos originales por otros más breves, entregando a los estudiantes parte de los reactivos intermedios ya preparados, y apoyando en las clases teóricas mediante actividades específicas de aula (talleres o seminarios) que utilizan el propio material bibliográfico en el que se basa el proyecto.

Aunque el proyecto experimental se extiende a lo largo de las cinco sesiones de dos horas de las prácticas de la asignatura, no consume totalmente el tiempo de cada sesión, pudiendo utilizarse el tiempo remanente para la realización de otras prácticas más clásicas de biología celular, como tinciones microscópicas, observación de células, etc.

Referencias

BIGGS J, TANG C. (2011) *Teaching for Quality Learning at University*. Society for Research Into Higher Education: London, Open University Press; 4 edition.

FUJIWARA K, NOMURA SM (2013) *Condensation of an additive-free cell extract to mimic the conditions of live cells*.; PLoS One. 2013;8

MARKHAM, T. (2003). *Project Based Learning, a guide to Standard-focused project based learning for middle and high school teachers*. USA: Buck Institute for Education.

PINTRICH, P.R. AND SCHUNK, D.H. (2002) *Motivation in Education: Theory, Research, and Applications*. Upper Saddle River, NJ: Merrill-Prentice Hall.

SPENCER AC, TORRE P, MANSY SS (2013) *The encapsulation of cell-free transcription and translation machinery in vesicles for the construction of cellular mimics*. J Vis Exp. 2013 Oct 21;(80):e51304.