



# SELECCIÓN NATURAL EN HUMANOS

## Guía para el docente

MATERIAL ORIGINAL DE



## ¿CÓMO SE FORMAN LAS FIBRAS?

### ❖ INTRODUCCIÓN

Esta actividad práctica sirve como suplemento al cortometraje “*Haciendo al más apto: selección natural en humanos*” (disponible en <http://www.loligo.cl/educacion/>). Los estudiantes construyen modelos de la hemoglobina falciforme dentro de glóbulos rojos para ilustrar cómo los cambios en la estructura de una proteína pueden afectar la forma celular.

### ❖ CONCEPTOS CLAVE Y OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- La mutación de incluso una sola base de ADN puede resultar en una diferencia significativa en la estructura química y el comportamiento de una proteína.
- La sustitución del aminoácido valina por ácido glutámico en las cadenas beta de las moléculas de hemoglobina resulta en células en forma de hoz, o falciformes.
- En las regiones donde el parásito de la malaria está presente, los individuos que son heterocigóticos para el alelo falciforme tienen una ventaja selectiva ya que están protegidos contra la malaria; en la mayoría de condiciones ambientales, estos individuos no tienen células falciformes.

Los estudiantes serán capaces de

- usar modelos de la hemoglobina falciforme (HbS) y la hemoglobina normal adulta (HbA) para explicar por qué las fibras se forman en algunos glóbulos rojos.

### ❖ CONEXIONES CURRICULARES

Bases Curriculares 2013			
Plan de estudios	Gran idea de la ciencia	Objetivos de Aprendizaje	Habilidades científicas
1ro Medio	Los organismos están hechos en base a células. La evolución es la causa de la diversidad de los organismos vivos y extintos.	Analizar e interpretar datos para proveer de evidencias que apoyen que la diversidad de organismos es el resultado de la evolución.	Habilidades científicas transversales. Comprensión y reflexión para la generación de nuevos conocimientos; Comprensión de las etapas del proceso de investigación; preguntar a partir de la observación; formulación de hipótesis; buscar evidencia; comunicación de resultados; alfabetización científica.
2do Medio	Los organismos están hechos en base a células. La información genética se transmite de una generación de organismos a la siguiente.	Investigar y argumentar, en base a evidencias, que el material genético se transmite de generación en generación en organismos como plantas y animales.	Construcción de modelos para explicar basado en evidencias.
Marco curricular 2009			
Programa	Unidad	Aprendizaje esperados	Habilidades del pensamiento científico
1ro Medio	Estructura y función de la célula	Explicar la relación entre el funcionamiento de ciertos órganos y tejidos y las células especializadas que los componen.	Describir el origen y el desarrollo histórico de conceptos y teorías.
2do Medio	Genética y reproducción celular.	Explicar cómo a través de la herencia genética los seres	Organizar e interpretar datos y formular explicaciones.

		vivos transmite sus características a sus descendientes. Explicar cómo se genera la variabilidad genética entre individuos de una misma especie.	Construcción de modelos para explicar basado en evidencias.
3ro Medio	Organismo, ambiente y sus interacciones: Evolución	Explicar la evolución orgánica, apoyándose en evidencias y en conceptos genéticos y ambientales.	Procesar e interpretar datos de investigación científica.

#### ❖ TÉRMINOS CLAVE

Estructura y función celular, aminoácido, autosómico, dominante, evolución, HbA, HbS, hemoglobina, heterocigótico, homocigótico, malaria, ARN mensajero (ARNm), mutación, selección natural, recesivo, anemia de células falciformes, enfermedad de células falciformes, anemia falciforme, formación de células falciformes, rasgo.

#### ❖ REQUISITOS DE TIEMPO

Esta actividad se diseñó para realizarse en dos o tres períodos de clase de 45 minutos cada uno, lo que incluye ver el cortometraje.

#### ❖ CONOCIMIENTOS PREVIOS

Los estudiantes deben haber visto el cortometraje *Haciendo al más apto: selección natural en humanos* antes de realizar esta actividad exploratoria. El video proporciona información preliminar necesaria respecto a la relación entre la enfermedad de células falciformes y la malaria. Esta actividad abarca una amplia gama de temas, incluyendo bioquímica, genética, fisiología y estructura de las proteínas. Recomendamos que utilice esta actividad hacia el final del año cuando los estudiantes ya hayan repasado estos temas.

#### ❖ MATERIALES

- Tijeras
- cinta adhesiva
- copias de los cuatro tipos de moléculas de Hb (Puede que desee laminar y cortar las moléculas de hemoglobina con anticipación para poder reusarlas. También puede imprimir a color las cuatro hemoglobinas distintas y guardarlas en bolsitas resellables debidamente etiquetadas.)
- ocho círculos de tela de mosquitero o panty (elastecada de preferencia) por cada estudiante o grupo, cada uno con un diámetro de 8 centímetros (Puede adquirir la tela de mosquitero en cualquier tienda de manualidades). Corte ocho círculos de 8 cm de diámetro cada uno, por cada estudiante o grupo. (Estos se pueden utilizar varias veces.)
- cuatro hojas de papel blanco por estudiante o grupo.

#### ❖ SUGERENCIAS DIDÁCTICAS

- Primero los alumnos deben ver el cortometraje *Haciendo al más apto: selección natural en humanos*. Es importante que sepan que los individuos heterocigóticos para el alelo de células falciformes tienen algo de protección contra las formas más virulentas de malaria.
- Repase la función de los glóbulos rojos y la función de la hemoglobina en el transporte de oxígeno.
- El citoplasma de los glóbulos rojos es rico en hemoglobina. El oxígeno se une al componente hemo de la molécula de hemoglobina, formando la oxihemoglobina. En los seres humanos, el proceso de unión se lleva a cabo en los capilares de los alveolos, en los pulmones. Los glóbulos rojos transportan oxígeno a las células del cuerpo, donde se deposita para ser utilizado en la respiración celular. La desoxihemoglobina se forma cuando se libera oxígeno. Los glóbulos rojos que contienen desoxihemoglobina son transportados de vuelta a los pulmones, donde vuelven a recoger oxígeno.
- Puede que decida usar esta actividad a lo largo de varias clases. Reparta la primera página del manual del estudiante, pero con los aminoácidos tachados. Pida a los estudiantes que traduzcan el ARNm de la pequeña porción de proteína de la hemoglobina. Luego pídale que resalten las diferencias con lápices de colores y que discutan de qué manera el cambio de un aminoácido podría afectar la estructura y función de las proteínas. Termine el resto de la actividad cuando los estudiantes hayan repasado las estructuras de las proteínas.
- Puede usar la página web PDB-101 Molecule of the Month "Hemoglobin" (Molécula del mes "Hemoglobina") en <http://www.rcsb.org/pdb/101/motm.do?momID=41> para que sus estudiantes repasen sobre esta molécula. Sugiera que comparen las estructuras tridimensionales de la oxihemoglobina con la desoxihemoglobina y de la hemoglobina normal con la hemoglobina falciforme.
- Los estudiantes pueden trabajar individualmente o en grupos de dos. Dígales que deben usar la mayor parte de sus moléculas de Hb. Las moléculas de Hb individuales que flotan libremente pueden superponerse.

❖ **GUÍA DE RESPUESTAS:**

**ACTIVIDADES:**

❖ **FOCALIZACIÓN**

*¿Los cambios en la estructura de una proteína pueden afectar la forma celular y está a su función?*

Yo creo que, Porque

**Lo estudiantes pueden dar variadas respuestas. Usted debe guiar las respuestas que dan los estudiantes y aceptar todas las ideas. Se considerarán los errores como oportunidades de aprendizaje que se realizarán en las actividades siguientes.**

❖ **EXPLORACIÓN:**

**PARTE 1**

Los estudiantes deben haber visto el cortometraje *Haciendo al más apto: selección natural en humanos* antes de realizar esta actividad exploratoria.

**PARTE 2**

**PROCEDIMIENTO PARA LA CONSTRUCCIÓN DE MODELOS BIOLÓGICOS**

Los estudiantes deben desarrollar cuatro modelos de glóbulos rojos, uno para cada una de las siguientes moléculas:

- HbA oxigenada
- HbA desoxigenada
- HbS oxigenada
- HbS desoxigenada

Deben demostrar que solamente las moléculas de HbS desoxigenada forman fibras. Deben mostrar cómo las fibras hacen que los glóbulos rojos asuman una forma bidimensional diferente.

**PASO 3**

*¿La forma del glóbulo rojo que contiene oxihemoglobina A es normal o falciforme? Normal*



Oxihemoglobina A

Silueta de la oxihemoglobina A

PASO 4

¿La forma del glóbulo rojo que contiene desoxihemoglobina A es normal o falciforme? **Normal**



Desoxihemoglobina A

PASO 5

¿La forma del glóbulo rojo que contiene oxihemoglobina S es normal o falciforme? **Normal**



Oxihemoglobina S

PASO 6

¿La forma del glóbulo rojo que contiene oxihemoglobina S es normal o falciforme? **Falciforme**



Desoxihemoglobina S



Silueta de la desoxihemoglobina S

## ❖ REFLEXIÓN Y ANÁLISIS

### PREGUNTAS

1. *Explica por qué las fibras no se forman, ni en ambientes ricos en oxígeno ni tampoco en ambientes pobres en oxígeno, en los individuos que tienen moléculas de HbA.*

En un ambiente rico en oxígeno, tal como el pulmón, las moléculas de HbA no se atraen entre sí y se distribuyen libremente dentro de los glóbulos rojos. En un entorno pobre en oxígeno, las moléculas de HbA desoxigenado tienen el bolsillo hidrófobo, pero no tienen la valina mutante que actúa como donante. No hay interacción entre las moléculas de hemoglobina, y las moléculas de HbA se distribuyen libremente dentro de los glóbulos rojos.

2. *Explica por qué las fibras no se forman en condiciones ricas en oxígeno en las personas que tienen moléculas de HbS.*

Las moléculas de HbS tienen una valina mutante que se asemeja a una protuberancia hidrófoba sobre la superficie de la molécula de hemoglobina. Sin embargo, en condiciones ricas en oxígeno, las moléculas de HbS no interactúan entre sí porque no hay bolsillos hidrófobos con los que la valina pueda interactuar.

3. *Explica por qué las fibras sí se forman en condiciones con poco oxígeno en las personas que tienen moléculas de HbS.*

Las moléculas de HbS tienen una valina mutante que se asemeja a una protuberancia hidrófoba sobre la superficie de la molécula de hemoglobina. En condiciones con poco oxígeno, la molécula de HbS también tiene un bolsillo hidrófobo expuesto. La protuberancia de la valina de una molécula de HbS interactúa con el bolsillo hidrófobo de otra molécula de HbS, y comienzan a formar las largas fibras.

4. *Explica cómo la formación de fibras resulta en células falciformes.*

Las membranas celulares de los glóbulos rojos se estiran para ajustarse a la forma de estas fibras. Estas fibras hacen que la membrana de la célula se haga más rígida, y el glóbulo rojo se vuelve falciforme.

5. *Lee el siguiente segmento y contesta las preguntas 5 y 6.*

*a. Explica por qué los individuos heterocigóticos pueden tener infecciones de malaria menos severas.*

Una explicación de por qué los individuos heterocigóticos pueden padecer infecciones de malaria menos severas es que algunos de sus glóbulos rojos se vuelven falciformes cuando están infectados con el parásito de la malaria. Las células deformes son marcadas para su destrucción. Cuando los glóbulos rojos se destruyen, los parásitos también son destruidos.

Sin embargo, los científicos han propuesto varios otros mecanismos para explicar la protección. Aunque no esperamos que los estudiantes sepan esto, varios estudios han demostrado que el *Plasmodium* no infecta ni crece tan bien en glóbulos rojos que contienen HbS (Pasvol, G., D.J. Weatherall, y R.J. Wilson. "Cellular Mechanism for the Protective Effect of Haemoglobin S Against *P. falciparum* Malaria". *Nature* 274 (1978): 701-703). Otros estudios han demostrado que la HbS

aumenta la destrucción de los glóbulos rojos infectados (Ayi, Kodjo, Franco Turrini, Antonio Piga y Paolo Arese “Enhanced Phagocytosis of Ring-Parasitized Mutant Erythrocytes: A Common Mechanism That May Explain Protection against *falciparum* Malaria in Sickle Trait and Beta-Thalassemia Trait”. *Blood* 104 (2004): 3364-3371). Estudios recientes también han demostrado que la HbS causa que el hemo libre se acumule en el plasma. El hemo libre es perjudicial para las células, por lo que los glóbulos rojos producen hemo oxigenasa-1 (HO-1) para contrarrestar el efecto del hemo libre. La producción de HO-1 protege contra muchas enfermedades inmunes, incluso la infección, y podría ser la razón por la cual las personas con el alelo HbS no tienen síntomas tan graves de malaria (Ferreira, A., I. Marguti, I. Bechmann, V. Jeney, A. Chora, N.R. Palha, S. Rebelo, A. Henri, Y. Beuzard y M.P. Soares “Sickle Hemoglobin Confers Tolerance to *Plasmodium* Infection”. *Cell* 145 (2011): 398-409).

En resumen, se han propuesto varios mecanismos de protección, pero aún no se ha establecido si alguno de ellos en realidad explica la protección que se observa en pacientes. Los estudiantes deben comprender que el mecanismo de protección es muy complejo y que en la actualidad no se conoce por completo.

*b. Explica por qué los mismos fenómenos que proporcionan cierta protección a un individuo heterocigótico serían muy perjudiciales en un individuo que es homocigótico para la hemoglobina falciforme.*

Las personas con la enfermedad de células falciformes tienen un gran número de glóbulos rojos falciformes. Muchas de estas células serán destruidas. Si estas personas están infectadas con el parásito que causa la malaria, muchos parásitos serán destruidos junto con los glóbulos rojos, pero el individuo tendrá grandes problemas debido a la falta de células sanguíneas. Además, los glóbulos rojos infectados por el parásito se adherirán a las paredes de los capilares y bloquearán el flujo sanguíneo a los órganos vitales.

## ❖ EVALUACIÓN

6. Ahora que has examinado el mecanismo por el cual las células forman fibras y hacen que las células se vuelvan falciformes, explica cómo la formación de células falciformes conduce a la anemia.

Los glóbulos rojos falciformes no son flexibles y obstruyen los vasos sanguíneos, evitando que suficiente sangre rica en oxígeno llegue a diferentes partes del cuerpo.

Además, el sistema inmune marca a los glóbulos rojos falciformes a fin de destruirlos. Cuando el cuerpo elimina glóbulos rojos de la circulación más rápidamente de lo que puede producirlos, el resultado es la anemia.

A pesar de que no se espera que los estudiantes sepan esto, puede decirles que en un momento dado, hay aproximadamente 20 a 30 billones de glóbulos rojos presentes en el cuerpo humano. Unos 2 millones de glóbulos rojos se forman cada segundo en un adulto normal y sano. La vida de un glóbulo rojo normal dura entre 100 y 120 días. En el caso de las personas con la enfermedad de células





falciformes, la tasa de producción de glóbulos rojos no puede seguirle el ritmo a la tasa de destrucción de los mismos.

7. *Explica cómo la diferenciación celular se relaciona con los siguientes conceptos: forma celular, función celular y genes.*

La mayoría de las células en los organismos multicelulares no son idénticas, es decir tienen diversas formas celulares. Por ejemplo, las células que forman la piel, que ya analizamos en la actividad “El color de la piel” son diferentes de las células que componen los órganos internos. Sin embargo, todos los diferentes tipos celulares derivan de una sola célula inicial o cigoto, procedente de la fecundación de un óvulo por un espermatozoide, gracias a la diferenciación celular. La diferenciación es un mecanismo mediante el cual una célula no especializada experimenta modificaciones citológicas, dando lugar a los numerosos tipos celulares que forman el cuerpo como los miocitos (células musculares), los hepatocitos (células del hígado) los enterocitos (células del intestino) o incluso las neuronas (células del sistema nervioso).

Durante la diferenciación, ciertos genes son expresados mientras que otros son reprimidos. Este proceso es intrínsecamente regulado gracias a distintos mecanismos de regulación de la expresión genética de las células. Así, la célula diferenciada expresará ciertos genes y adquirirá determinadas funciones.

### ✓ ACTIVIDAD DE EXTENSIÓN

Puede que los estudiantes estén interesados en investigar las siguientes preguntas.

**1. ¿Cómo usan los científicos las células madre para comprender mejor, y potencialmente tratar, la enfermedad de células falciformes?**

Existen numerosas referencias en línea que los estudiantes pueden utilizar para responder esta pregunta.

El artículo **“Stem Cell Transplant for Sickle Cell Disease Subject of Clinical Trial”** por Beth Miller, publicado el 11 de julio de 2008, describe cómo los investigadores de la facultad de medicina de la Washington University en St. Louis tratan con células madre de la sangre a los niños que padecen de la enfermedad de células falciformes grave. Para leer el artículo, visite <http://news.wustl.edu/news/Pages/12009.aspx>.

El artículo **“Scientists Cure Mice of Sickle Cell Using Stem Cell Technique”** por Rick Weiss, publicado en el *Washington Post* el 7 de diciembre de 2007, describe cómo los ratones transgénicos con la enfermedad de células falciformes se curaron utilizando células madre pluripotentes inducidas. Para leer el artículo, visite

<http://www.washingtonpost.com/wp-dyn/content/article/2007/12/06/AR2007120602444.html>.

El artículo **“Stem Cell and Gene Therapy for Sickle Cell and Other Genetic Diseases”** por Jeffrey Norris, publicado el 13 de diciembre de 2011, describe el uso de células madre en el tratamiento de la anemia de células falciformes. Para leer el artículo, visite

<http://www.ucsf.edu/news/2011/12/11123/stem-cell-and-gene-therapy-sickle-cell-and-other-genetic-diseases>.

**2. ¿Existen otras enfermedades genéticas aparte de las células falciformes que protegen contra la malaria? Si es así, ¿cuáles son y dónde se encuentran con mayor frecuencia? ¿También tienen que ver con la formación de fibras?**

La talasemia proporciona cierta protección contra la malaria. Hay dos tipos principales de talasemia: la talasemia alfa ocurre cuando mutan los genes que regulan la producción de las cadenas de aminoácidos alfa de la molécula de hemoglobina; la talasemia beta ocurre cuando mutaciones similares afectan la producción de las cadenas beta. Las talasemias alfa y beta ocurren en dos formas: talasemia mayor y talasemia menor. Los genes defectuosos deben ser heredados de ambos padres para desarrollar la talasemia mayor. La talasemia menor ocurre si un gen defectuoso se hereda de uno de los padres. Como es el caso con el rasgo de células falciformes, los individuos con talasemia menor son solo portadores, y por lo general no tienen síntomas de la enfermedad.

Los científicos no entienden claramente de qué manera la talasemia ofrece cierta resistencia a la malaria. Las fibras no se forman en los glóbulos rojos. La protección puede tener algo que ver con los mayores niveles de hemoglobina fetal (HbF) presentes en la sangre de los portadores. El parásito de la malaria no prospera cuando están presentes altos niveles de HbF. También se cree que los glóbulos rojos infectados en pacientes talasémicos se marcan y retiran de circulación rápidamente. Cuando los glóbulos rojos se destruyen, también se destruyen los parásitos en su interior. Al igual que con la

enfermedad de células falciformes, los portadores de talasemia pueden contraer malaria. Sin embargo, las infecciones son menos severas y más personas sobreviven.

La deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa es una deficiencia enzimática ligada al sexo. Causa una forma potencialmente mortal de anemia en la cual los glóbulos rojos estallan. Sin embargo, se desarrolla bajo condiciones muy específicas. Puede ser iniciada por ciertas infecciones y por el estrés, así como al ingerir ciertos alimentos (como ciertas habas), inhalar determinados tipos de polen, o tomar ciertos medicamentos. Estudios en niños africanos han demostrado que menos niñas heterocigóticas y varones hemicigóticos para la deficiencia de G6PD sufren de malaria grave, en comparación con niños que carecen del alelo mutante. Esto sugiere que el alelo mutante protege contra la malaria severa.



**VERSIÓN ORIGINAL EN INGLÉS:** Mary Colvard, Cobleskill-Richmondville High School (jubilada), New York

**ADAPTACIÓN CHILE:** Karin González Allende, Profesora de Biología y Cs. Naturales. Académica DEP, Facultad de Filosofía y Humanidades, U Chile.

Colaboración y edición Ma. Fernanda Álvarez, Profesora de Biología y Cs. Naturales, Asesora Pedagógica BNI.

### EVALUADORES

Cindy Gay, Steamboat Springs High School; Dave Kenyon, Paw Paw High School

### REFERENCIAS

Allison, Anthony C. "The Discovery of Resistance to Malaria of Sickle-Cell Zygotes." Mini-Series: Significant Contributions to Biological Chemistry Over the Past 125 Years. *Biochemistry and Molecular Biology Education* 30 (2002): 279–287. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/bmb.2002.494030050108/abstract>.

— — —. "Two Lessons from the Interface of Genetics and Medicine." Perspectives: Anecdotal, Historical and Critical Commentaries on Genetics. Edited by James F. Crow y William F. Dove. *Genetics* 166: 1591–1599, 2004. <http://www.genetics.org/content/166/4/1591.full>.

Blouin, Marie-José, Hugues Beauchemin, Adrian Wright, Monique De Paepe, Martin Sorette, Anne-Marie Bleau, Betty Nakamoto, Ching-Nan Ou, Georges Stamatoyannopoulos, y Marie Trudel. "Genetic Correction of Sickle Cell Disease: Insights Using Transgenic Mouse Models." *Nature Medicine* 6 (2000):177–182. [http://www.nature.com/nm/journal/v6/n2/abs/nm0200\\_177.html](http://www.nature.com/nm/journal/v6/n2/abs/nm0200_177.html).

Campbell, Neil, y Jane Reece. *Biology*. 8ª ed. San Francisco: Pearson Benjamin Cummings, 2007.

Costanzo, Linda S. *Physiology*. Hagerstown, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

Khan, Amina. "Sickle Cell Anemia as Malaria Defense." *Los Angeles Times*. November 25, 2011. <http://articles.latimes.com/2011/nov/25/science/la-sci-sickle-cell-malaria-20111126>.

**MUKERJI, ISHITA. "FIBER FORMATION." ABOUT SICKLE CELL DISEASE. [HTTP://WWW.SICKLECELLINFO.NET/FIBER FORMATION.HTM](http://www.sicklecellinfo.net/fiber_formation.htm).**