



SELECCIÓN NATURAL EN HUMANOS

Guía para el estudiante

MATERIAL ORIGINAL DE



hhmi
BioInteractive

¿CÓMO SE FORMAN LAS FIBRAS?

INTRODUCCIÓN

La selección natural ha dado origen a muchas características biológicas, muchas de ellas han generado la existencia de muchas diferencias entre las células.

En esta lección, explorará parte de la evidencia de selección a través del análisis de modelos y la observación de la película *Haciendo al más apto: selección natural en humanos*.

En la focalización intentarás inferir si los cambios en la estructura de una proteína pueden afectar la forma celular y a sus funciones. En la etapa de exploración de esta lección, construirás 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. En la reflexión y análisis, se discutirá distintos temas que se integran en los conceptos de estructura y función celular y la relación que tiene el ambiente celular en estas diferenciaciones.

❖ FOCALIZACIÓN

Te has puesto a pensar por qué todas las células son diferentes, o porqué las proteínas que las estructuran también lo son. Crees que ¿los cambios en la estructura de una proteína pueden afectar la forma celular y a su función?

Yo creo que

Porque

❖ EXPLORACIÓN:

PARTE 1

A continuación, exploraremos el cortometraje *Haciendo al más apto: selección natural en humanos*

En este cortometraje, observaste glóbulos rojos normales y falciformes. ¿Qué hace que los glóbulos rojos de los individuos con el alelo de células falciformes se deformen?

La hemoglobina (Hb) es la proteína de transporte de oxígeno que se encuentra en los glóbulos rojos de casi todos los vertebrados. La Hb constituye aproximadamente un 97% del peso seco de un glóbulo rojo. En los seres humanos, la molécula de Hb es un conjunto de cuatro cadenas proteicas: dos cadenas alfa y dos cadenas beta. Cada cadena se pliega alrededor de un grupo hemo en forma de anillo que contiene un átomo de hierro. Las moléculas de oxígeno se unen al átomo de hierro, lo que hace posible que una sola molécula de Hb transporte hasta cuatro átomos de oxígeno a la vez.

Los genes de las cadenas proteicas de Hb muestran ligeras variaciones dentro de las diferentes poblaciones humanas. De hecho, la secuencia de aminoácidos de la Hb varía ligeramente de una persona a otra. Estos cambios raramente afectan la capacidad de la Hb de funcionar correctamente, excepto en algunos casos como la Hb falciforme (HbS). Ver la Figura 1.

Figura 1. Comparación de las cadenas beta de la hemoglobina normal y mutante

Fragmento de la cadena beta de la hemoglobina adulta (HbA) normal

Código de ADN

3'- CAC GTG GAC TGA GGA CTT CTC -5'



Código del ARN mensajero (ARNm)

5'- GUG CAC CUC ACU CCU GAA GAG -3'



Secuencia de aminoácidos

Val His Leu Thr Pro Glu Glu

Fragmento de la cadena beta de la hemoglobina falciforme (HbS, mutante)

Código de ADN

3'- CAC GTG GAC TGA GGA CAT CTC -5'



Código de ARNm

5'- GUG CAC CUC ACU CCU GUA GAG -3'



Secuencia de aminoácidos

Val His Leu Thr Pro Val Glu

Como puedes ver, la única diferencia entre los fragmentos de HbA y HbS está en el sexto codón mostrado aquí. Una mutación puntual en el ADN resulta en un cambio en el aminoácido número seis. En la HbA, el sexto aminoácido en la secuencia es ácido glutámico (Glu). En la hemoglobina de células falciformes, éste aminoácido es valina (Val). Los individuos con dos copias de la mutación (homocigotos) tienen la enfermedad de la anemia de células falciformes. Los individuos con una sola copia (heterocigotos) llevan el alelo mutado para la HbS, pero no muestran síntomas de la enfermedad.

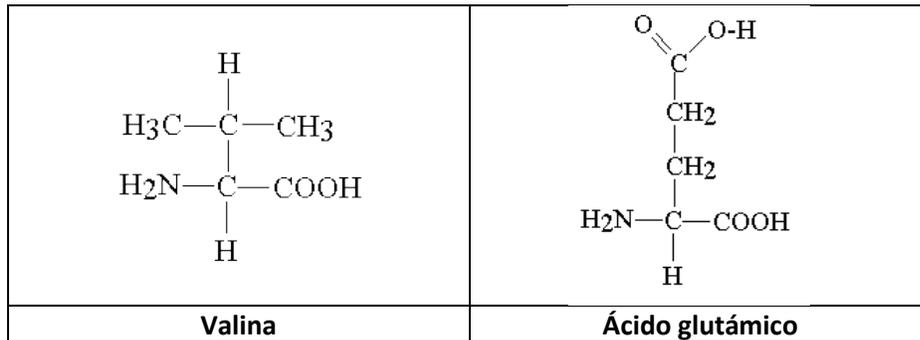


Figura 2. Las estructuras químicas de la valina y el ácido glutámico.

La valina es no polar (ver la Figura 2), por lo que no tiene extremos con cargas opuestas, y la describimos como hidrófoba, que literalmente significa "con miedo al agua". En cambio, el ácido glutámico tiene una carga negativa. El cambio en la carga de un aminoácido en la superficie de la molécula de HbS es lo que hace que la HbS se asocie con otras moléculas de HbS cuando están en el estado desoxigenado.

Cuando el grupo hemo de una molécula de Hb no

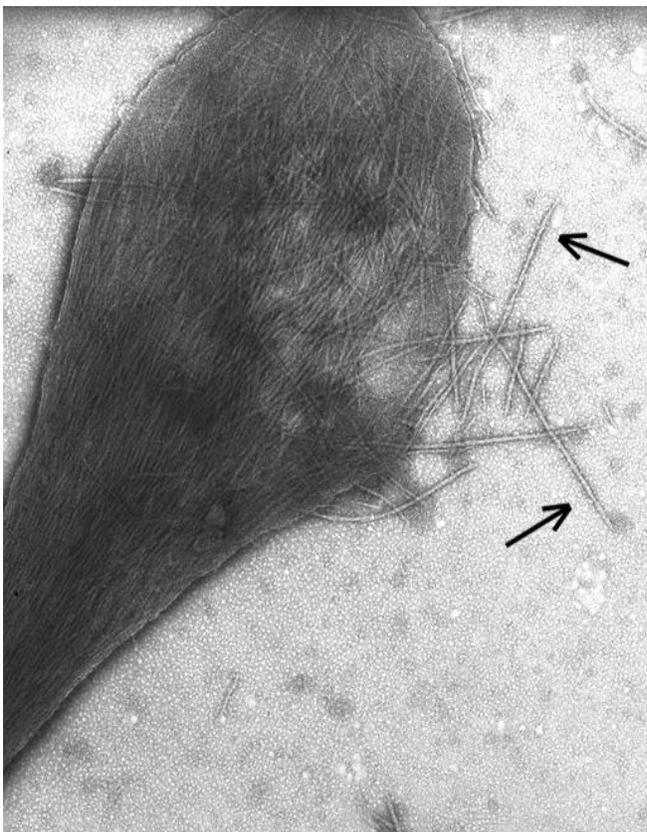


Figura 3. Glóbulo rojo falciforme lleno de fibras de hemoglobina falciforme. Varias fibras (flechas) se encuentran afuera de la célula. (Imagen cortesía de William Stokes y Robert Josephs. Basado en el trabajo de Thomas E. Wellems, Bridget Carragher, David Bluemke, Stanley Watowich, Leon Gross, Robert Vassar, Michael Potel y Robert Josephs.)

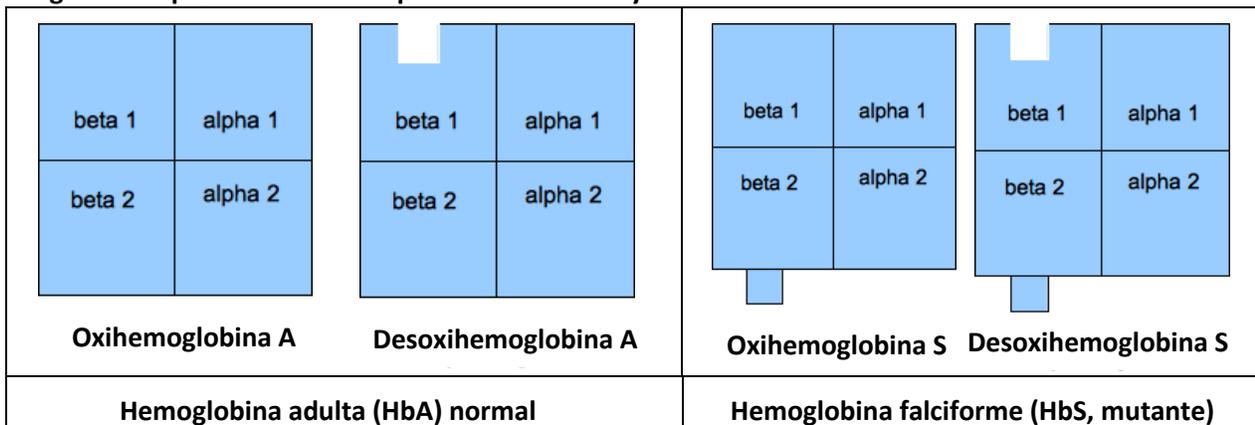
transporta oxígeno —lo que significa que la Hb está en un estado desoxigenado— tanto la HbA como la HbS adquieren formas tridimensionales ligeramente distintas que las formas oxigenadas. En las HbA y HbS desoxigenadas, un bolsillo hidrófobo se forma en la superficie de la proteína. Esta zona hidrófoba expuesta en una molécula de HbS interactúa con la región mutada que contiene la valina en otra molécula de HbS. Como resultado de esta interacción, las moléculas de HbS mutadas tienden a pegarse entre sí y producir fibras rígidas dentro de los glóbulos rojos (ver Figura 3). Estas fibras hacen que los glóbulos rojos se vuelvan falciformes. Los homocigotos tendrán muchas células falciformes cuando la sangre tenga poco oxígeno. Los heterocigotos también podrían tener algunas células falciformes, por ejemplo al hacer ejercicios vigorosos a grandes altitudes. En su mayoría, los glóbulos rojos de los

heterocigotos tienen apariencia normal. Debido a que la HbA no contiene la valina en su superficie, las fibras no se forman con la HbA.

En la **Figura 4**, la cuarta parte de cada cuadrado en cada uno de los cuatro modelos de Hb representa una cadena proteica. Recuerda que las cuatro cadenas proteicas (dos alfa y dos beta) conforman una sola molécula de Hb. La mutación en el sexto codón de la cadena beta está representada en las dos moléculas de HbS por una protuberancia cuadrada. Las muescas cuadradas en las cadenas beta de las moléculas de desoxihemoglobina HbA y HbS, representan el bolsillo hidrófobo que se forma cuando se libera el oxígeno.

A pesar de que ambas cadenas beta de una molécula de HbS tienen la mutación y por ende valina (o la protuberancia cuadrada) y ambas cadenas beta en las moléculas de HbS y HbA desoxigenadas tienen el bolsillo, solo una cadena beta de la molécula actuará como donante para la interacción, mientras que la otra cadena beta actuará como el aceptor. Por ende, mostramos a una cadena beta en cada molécula con la protuberancia, y a la otra con el bolsillo o muesca. Por supuesto, en la vida real las proteínas no se parecen en nada a esto. Son estructuras complejas y tridimensionales, con todo tipo de recovecos.

Figura 4. Representaciones esquemáticas de HbA y HbS.



Fuente: Las ilustraciones fueron adaptadas de la Dra. Ishita Mukerji. "Fiber Formation." About Sickle Cell Disease.
http://www.sicklecellinfo.net/fiber_formation.htm.

PARTE 2

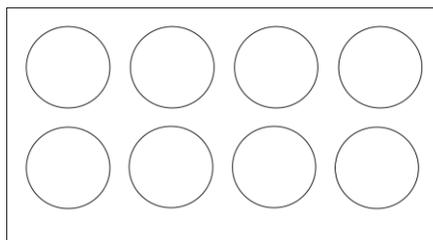
A continuación seguiremos explorando y utilizarás los siguientes materiales:

MATERIALES

- Tijeras
- cinta adhesiva
- copias de los cuatro tipos de moléculas de Hb
- ocho círculos de tela de mosquitero o panty, de preferencia elasticada (se recomienda cada uno con un diámetro de 15 centímetros)
- cuatro hojas de papel blanco

PROCEDIMIENTO

1. Organiza los círculos de tela de lycra (u otros tipos de tela que puedan estirarse) en cuatro grupos de dos cada uno. Los **círculos representan las membranas celulares de los glóbulos rojos**. (En la vida real, los glóbulos rojos tienen un diámetro de 6-8 micrómetros, ó 0.0006-0.0008 centímetros).



2. Recorta los modelos de los cuatro tipos de moléculas de Hb (ver páginas 11-12). Mantenlos ordenados por tipo:

oxihemoglobina A y desoxihemoglobina A, oxihemoglobina S y desoxihemoglobina S.

3. Construye un modelo del glóbulo rojo de la hemoglobina normal oxigenada siguiendo los siguientes pasos.

a. La oxihemoglobina A representa a la hemoglobina normal en un ambiente rico en oxígeno. Debido a que las moléculas de oxihemoglobina A no tienen muescas o protuberancias, las cuales pueden actuar como aceptores o donantes en la unión química, flotan libremente dentro del ambiente fluido del glóbulo rojo.

b. Coloca un círculo de tela de mosquitero en el centro de una hoja de papel en blanco en tu escritorio.

c. Organiza tus cuadrados de oxihemoglobina A encima del círculo de tela de mosquitero para simular el comportamiento de la hemoglobina dentro de los glóbulos rojos.

d. ¿Cabén todas las moléculas de hemoglobina dentro del círculo de 15 centímetros? (sí o no)

e. Si es así, continúa al paso 3f. Si no, estira el círculo sobre el escritorio para que se ajuste a la forma que hacen las moléculas de hemoglobina.

f. Para completar el modelo, coloca un segundo círculo de tela de mosquitero sobre el primero y estíralo para que tenga la misma forma. Si no tienes que estirarlo, déjalo como está. Traza el contorno del glóbulo rojo para grabar su silueta.

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

4. Ahora construye el modelo del glóbulo rojo de la hemoglobina normal desoxigenada.

a. La desoxihemoglobina A representa a la hemoglobina normal en un ambiente pobre en oxígeno. La falta de oxígeno provoca un cambio estructural en la proteína de la hemoglobina. Aparece un bolsillo hidrófobo en la cadena beta, que puede actuar como un aceptor en un enlace

químico. Representamos esto en el modelo de papel como una muesca. Sin embargo, como no hay donantes para el enlace químico, incluso con este bolsillo hidrófobo presente, la hemoglobina normal A estará flotando libremente dentro del ambiente fluido del glóbulo rojo.

b. Repite los pasos 3b-3f, basando tu trabajo en la información anterior.

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

5. Construye el modelo del glóbulo rojo de células falciformes (mutantes) con hemoglobina oxigenada siguiendo estos pasos:

a. La oxihemoglobina S representa a la hemoglobina mutante en un ambiente rico en oxígeno. Recuerda que la mutación reemplaza un aminoácido cargado negativamente (ácido glutámico) con un aminoácido no polar e hidrófobo (valina). Esta mutación está en la superficie de la proteína de la hemoglobina, y la representamos con la protuberancia en el modelo de papel. La protuberancia actúa como un donante en un enlace químico. Debido a que esta protuberancia no tiene un aceptor, en un ambiente rico en oxígeno la hemoglobina mutante permanece flotando libremente en el ambiente fluido del glóbulo rojo.

b. Repite los pasos 3b-3f, basando tu trabajo en la información anterior.

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

6. Por último, construye el modelo del glóbulo rojo de células falciformes (mutantes) con hemoglobina desoxigenada.

a. La desoxihemoglobina S representa a la hemoglobina mutante en un ambiente pobre en oxígeno. Un ambiente pobre en oxígeno hace que aparezca el bolsillo hidrófobo (muesca). Además, la hemoglobina mutada de células falciformes tiene una protuberancia de valina hidrófoba en la superficie. Gracias al ambiente acuoso en el glóbulo rojo, las regiones hidrófobas tienden a asociarse entre sí con el fin de escapar del agua. Un bolsillo hidrófobo puede actuar como un aceptor y la protuberancia hidrófoba puede actuar como donante en un enlace químico. Esto hace que las proteínas de la hemoglobina se asocien entre sí para formar fibras largas.

b. Repite los pasos 3b-3f, basando tu trabajo en la información anterior.

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

❖ 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.

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

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

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

5. Lee el siguiente pasaje y contesta las preguntas 5 y 6.

Durante el cortometraje, aprendiste que el parásito de la malaria pasa parte de su ciclo de vida dentro de los glóbulos rojos y que los individuos heterocigóticos para la enfermedad de células falciformes son algo resistentes a la malaria. Aunque los individuos heterocigóticos no tienen la enfermedad de células falciformes, algunos glóbulos rojos se vuelven falciformes cuando los niveles de oxígeno son bajos. Hay



muchas razones por las que los niveles de oxígeno pueden disminuir en la sangre. Uno de ellos es que el parásito de la malaria reduce la cantidad de oxígeno presente en los glóbulos rojos a medida que lleva a cabo su metabolismo. Por lo tanto, la infección con malaria puede hacer que los glóbulos rojos que tienen HbS se vuelvan falciformes.

Cuando el nivel de oxígeno es bajo, la formación de células falciformes se debe a que las membranas de los glóbulos rojos son muy elásticas. Normalmente, esta elasticidad es una característica positiva de las células sanguíneas. Permite a los glóbulos rojos que miden 8 micrómetros de diámetro pasar fácilmente a través de capilares que miden la mitad. Debido a su elasticidad, los glóbulos rojos cambian de forma cuando pasan a través de los capilares y luego retoman su forma normal cuando entran en vasos más grandes. Las células falciformes no pueden pasar a través de los capilares y por lo tanto pueden bloquear el flujo sanguíneo, causando los síntomas de la enfermedad de células falciformes. Además, el cuerpo detecta que los glóbulos rojos falciformes son deformes y los marca para su destrucción. Algunos son atacados y destruidos por los fagocitos. Otros se eliminan de la circulación y son destruidos en el bazo o el hígado.

Cuando el parásito de la malaria infecta los glóbulos rojos, envía proteínas llamadas moléculas de adhesión a la superficie de los glóbulos rojos. Estas moléculas de adhesión hacen que los glóbulos rojos se adhieran a las paredes capilares. Una de las consecuencias es que no todas las células infectadas llegan al bazo o al hígado para su eliminación. Muchas permanecen en los capilares, donde bloquean la circulación a los órganos vitales.

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

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.

❖ **EVALUACIÓN**

PREGUNTAS

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.

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

❖ **AUTORES**

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.



Modelos de hemoglobina
Hemoglobina adulta (HbA) normal

beta 1	alfa 1								
beta 2	alfa 2								
Oxihemoglobina A		Oxihemoglobina A		Oxihemoglobina A		Oxihemoglobina A		Oxihemoglobina A	

beta 1	alfa 1								
beta 2	alfa 2								
Oxihemoglobina A		Oxihemoglobina A		Oxihemoglobina A		Oxihemoglobina A		Oxihemoglobina A	

beta 1	alfa 1								
beta 2	alfa 2								
Desoxihemoglobina A		Desoxihemoglobina A		Desoxihemoglobina A		Desoxihemoglobina A		Desoxihemoglobina A	

beta 1	alfa 1								
beta 2	alfa 2								
Desoxihemoglobina A		Desoxihemoglobina A		Desoxihemoglobina A		Desoxihemoglobina A		Desoxihemoglobina A	

Modelos de hemoglobina
Hemoglobina falciforme (HbS, mutante)

