

Biología celular y genética

La licenciatura en Obstetricia como contexto de enseñanza y aprendizaje

Carolina Elena Rosenberg
Viviana Madrid (coordinadoras)

FACULTAD DE
CIENCIAS MÉDICAS

n
naturales


edulp
EDITORIAL DE LA UNLP



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE LA PLATA

BIOLOGÍA CELULAR Y GENÉTICA

LA LICENCIATURA EN OBSTETRICIA COMO CONTEXTO DE ENSEÑANZA Y APRENDIZAJE

Carolina Elena Rosenberg
Viviana Madrid
(coordinadoras)

Facultad de Ciencias Médicas



A nuestro alumnado de la Licenciatura en Obstetricia, que guía nuestra labor, y nos motiva a ser cada día mejores docentes y mejores personas, que nos compromete y nos permite fortalecer su continuidad en este recorrido educativo, colaborando para que se concrete su acceso a la formación universitaria como parte de sus proyectos de vida.

Agradecimientos

A la Editorial de la Universidad Nacional de La Plata, por generar el espacio para la publicación de este texto en la colección Libros de Cátedra, que potenciará nuestro trabajo como equipo docente y servirá de apoyo para la formación de las y los estudiantes de la Licenciatura en Obstetricia.

A la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata, por invitarnos a participar de la elaboración de este Libro de Cátedra, que fortalecerá los procesos de enseñanza y aprendizaje del estudiantado.

Índice

Introducción	7
<i>Carolina Elena Rosenberg</i>	
Capítulo 1	
Introducción a la biología celular	9
<i>Carolina Elena Rosenberg</i>	
Capítulo 2	
Componentes químicos de las células	18
<i>Claudia Luján Del Re</i>	
Capítulo 3	
Organismos procariotas y eucariotas. Virus	36
<i>Claudia Luján Del Re</i>	
Capítulo 4	
Membranas celulares y mecanismos de transporte	50
<i>Claudia Luján Del Re, Viviana Madrid y Valeria Ferretti</i>	
Capítulo 5	
Organización interna de la célula eucariota	65
<i>Viviana Madrid</i>	
Capítulo 6	
Los ácidos nucleicos	79
<i>Valeria Ferretti</i>	
Capítulo 7	
Mecanismos genéticos: replicación del ADN. El flujo de la información genética	96
<i>Valeria Ferretti</i>	
Capítulo 8	
El ciclo celular y la división de las células	118
<i>Valeria Ferretti</i>	
Capítulo 9	
Meiosis y gametogénesis. Fecundación	139
<i>Viviana Madrid</i>	

Capítulo 10

Introducción a la genética	148
<i>Carolina Elena Rosenberg</i>	

Capítulo 11

Genética humana	163
<i>Carolina Elena Rosenberg y Viviana Madrid</i>	

Capítulo 12

Integración de contenidos	177
<i>Viviana Madrid y Carolina Elena Rosenberg</i>	

Las autoras	185
--------------------	-----

Introducción

Al igual que otras actividades humanas, las ciencias son parte de la cultura, por lo cual deben ser estudiadas y comprendidas en el contexto en el cual se desarrollan. Las ciencias biológicas, en particular, consisten en un conjunto de conocimientos, aproximaciones parciales y provisionales que permiten comprender porciones de la naturaleza, incluyendo tanto los productos de la actividad científica, como los procesos que permitieron obtener esos saberes. Es importante entender al conocimiento científico como el resultado de un modo de producción social y colectivo que ocurre en un contexto determinado, que es influido por el entorno en que se desarrolla y en el que intervienen numerosos actores sociales. La biología celular y la genética son disciplinas que han tenido una enorme expansión en las últimas décadas, con importantes implicancias éticas, sanitarias, sociales, políticas y económicas. El ritmo actual de los avances científicos lleva a las y los docentes a poner el acento de la enseñanza de estas disciplinas, no sólo en los contenidos conceptuales, que podrían quedar rápidamente desactualizados, sino que es prioritario generar entusiasmo y curiosidad para estimular a los y las estudiantes a un desarrollo continuado de nuevos conocimientos. Para ello es imprescindible brindarles herramientas específicas que les permitan seleccionar críticamente diferentes fuentes bibliográficas, así como un entrenamiento básico para acceder a ellas. Es importante promover la alfabetización científica en las y los estudiantes, para que puedan ejercer la ciudadanía en una sociedad democrática, comprendiendo, experimentando y razonando, así como también interpretando cuestiones de interés social relacionadas con la ciencia y la tecnología, hechos científicos y su significado de manera reflexiva y tomar decisiones razonadas sobre ellas. Este libro de cátedra será un aporte de importancia para el estudiantado de la carrera, ya que hay escasa disponibilidad de bibliografía que aborde los contenidos desde un enfoque contextualizado y orientado a la Obstetricia. De manera adicional, este material bibliográfico ha sido producido desde una propuesta de enseñanza de la biología desde una perspectiva de géneros y derechos humanos, que incluye a la diversidad de personas, y promueve la construcción de conocimientos a partir de la problematización de los contenidos desde un enfoque crítico.

Este libro tiene el propósito de ofrecer herramientas que ayuden en la comprensión de las bases celulares, moleculares y genéticas de los diferentes procesos celulares y sus interacciones con otras células y el medio, y de las principales técnicas de biología celular y molecular con énfasis en su aplicación en el campo de las ciencias de la salud, particularmente en la Obstetricia. Se pretende, con este material bibliográfico, y de acuerdo con los lineamientos propuestos para esta Licenciatura, contribuir a una formación basada en los principios de integridad, ética, bioética, idoneidad, equidad, colaboración y solidaridad, aplicados a la asistencia, acompañamiento y cuidado de las personas gestantes y las familias, colaborando así en el mantenimiento y mejoramiento de la salud sexual y reproductiva de las personas y de la comunidad.

Se espera que esta publicación permita que las y los estudiantes comprendan la clasificación actual de los seres vivos, como una entre otras posibles, y los criterios que se han utilizado para establecer dicha clasificación; las similitudes y diferencias entre células procariotas y eucariotas;

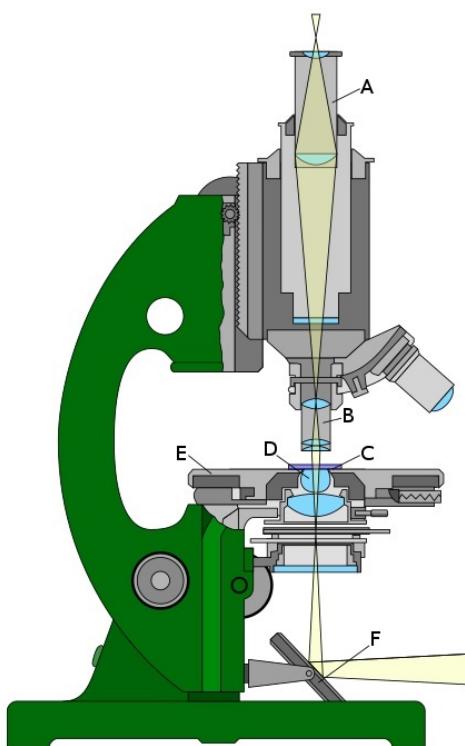
conozcan algunas enfermedades relacionadas con la gestación y el nacimiento causadas por virus y bacterias; interpreten la relación entre las estructuras de las células y sus funciones; entiendan los principales mecanismos moleculares involucrados en el funcionamiento celular, la dinámica y el control del ciclo celular de las células eucariotas y su relación con el desarrollo del cáncer; comprendan los fundamentos y las aplicaciones de las metodologías de estudio en biología celular y molecular; los principios de la genética mendeliana y su aplicación a la predicción, detección y tratamiento de diversas enfermedades genéticas y el uso de los principios genéticos básicos como herramientas para su manejo. Además, se promoverá el análisis crítico de las principales técnicas de manipulación genética y sus aplicaciones biotecnológicas.

CAPÍTULO 1

Introducción a la biología celular

Carolina Elena Rosenberg

Las células, unidades fundamentales de todos los seres vivos, son, por lo general, muy pequeñas como para ser observadas a simple vista. La rama de la biología que las estudia, llamada biología celular, pudo desarrollarse gracias a la invención del microscopio, en el siglo XVII. A partir de este momento y durante cientos de años, todo lo que se supo sobre las células se descubrió con este instrumento (Figura 1.1). Existen diversos tipos de microscopios desde la lupa, que está formada por un solo lente, hasta el microscopio electrónico. El primer microscopio creado en la historia fue el óptico y ha marcado un gran precedente especialmente en el campo de la biología y la medicina. Su invención y evolución fueron posibles gracias a los avances en la producción y perfeccionamiento de las lentes de cristal. A partir de su invención se han creado distintos tipos, con variadas funciones, composiciones y especialidades. En su composición se incluye un conjunto de elementos y lentes de manipulación de la luz que permite generar una imagen más aumentada de cualquier objeto. Su principio de funcionamiento se basa en la propiedad de algunos materiales que permiten cambiar la dirección de los rayos de luz. Con este fin, se fabrican lentes capaces de hacer converger o divergir los rayos de luz, generando así la imagen aumentada a partir de distintas lentes. Algunas de ellas, montadas en el objetivo del microscopio y otras en el ocular. La luz, entonces, es un elemento esencial para el funcionamiento del microscopio óptico, y es por este motivo que los microscopios ópticos vienen equipados con una fuente de luz y un condensador para focalizar un haz hacia la muestra. El máximo aumento que se puede alcanzar con este instrumento es de 1500X (es decir que la imagen se ve 1500 veces más grande de lo que es).

Figura 1.1*Microscopio óptico y sus partes. Microscopio óptico*

Nota. Descripción: A) ocular, B) objetivo, C) portador del objeto, D) lentes de la iluminación, E) sujeción del objeto, F) espejo de la iluminación. Tomado de Tomia - Trabajo propio, CC BY 2.5, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=3382974>

El primer trabajo en el que se reportaron observaciones microscópicas fue publicado por Robert Hooke en el año 1667, con el título *Micrographia*, y es en ese libro donde se reporta por primera vez a la palabra célula, término que desapareció con el tiempo y fue redescubierta un siglo después. Utilizando un microscopio que él mismo fabricó, observó un delgado corte de un trozo de corcho, dibujó y describió lo observado. Hooke eligió el término célula porque el tejido le recordaba las pequeñas habitaciones (celdas) en las que viven los monjes. Curiosamente, lo que Hooke observó no eran realmente células vivas, sino las paredes celulares que quedaron después de que murieran las células vegetales del corcho. Como dijimos, la palabra célula propuesta por Hooke desaparece en el tiempo inmediato y es redescubierta por Stefano G. Gallini y Jacob Fidelis Ackermann entre 1792 y 1793, es decir, más de un siglo después. En 1671, Nehemiah Grew y Marcelo Malpighi, al observar estructuras vegetales al microscopio, encontraron formaciones que llamaron utrículos o vesículas, que no eran otra cosa que las células vegetales. Por su parte, Anton Van Leeuwenhoek descubrió, con su propio microscopio de mano, seres unicelulares de vida libre como bacterias y protozoarios, y también observó espermatozoides; a todos ellos los llamó animáculos. Recién en 1838, con el trabajo de Schleiden y Schwann, vuelve a aparecer el término de célula, al mismo tiempo que se acepta la idea de la célula como unidad de vida. Es entonces, en la primera mitad del siglo XIX, cuando se genera el impacto teórico que

tuvo la primera gran generalización de la biología como ciencia, que permitió el desarrollo de una de sus grandes ramas y soporte, la biología celular.

Los datos históricos y todas las investigaciones científicas que se han llevado a cabo en diferentes épocas y lugares, han conducido a ampliar el conocimiento y entendimiento acerca del fascinante campo de la biología celular. El desarrollo de nuevas tecnologías, como es la microscopía electrónica fue y es de gran utilidad en la investigación científica, gracias a su gran poder de aumento. Mediante este tipo de microscopio es posible aumentar imágenes de muestras hasta niveles muy superiores a los del microscopio óptico. Para entender cómo funciona un microscopio electrónico es necesario definir algunos conceptos físicos. Uno de estos conceptos es la longitud de onda. Dada una onda periódica, la longitud de onda es la distancia entre dos ciclos consecutivos. En el caso de la luz visible, cada onda de un determinado color tiene una longitud de onda específica. Este concepto es importante en el campo de la microscopía óptica porque está relacionado con el máximo aumento que puede alcanzarse. El máximo aumento de un microscopio es proporcional a la longitud de onda del medio con el que se observa. A menores longitudes de onda, mayor resolución puede obtenerse. Por este motivo, el máximo aumento que se puede obtener con un microscopio óptico, como se mencionó, difícilmente supera los 1500 aumentos. El principio de funcionamiento de un microscopio electrónico se basa en utilizar electrones en lugar de luz visible. La longitud de onda con la que se mueve un electrón es inversamente proporcional a su velocidad. Esto significa que si los electrones son acelerados a altas velocidades pueden obtenerse longitudes de onda muy cortas. Un microscopio electrónico utiliza esta idea para observar las muestras. A un nivel muy básico, consiste en una fuente de electrones que son acelerados a gran velocidad. Estos electrones impactan con la muestra de modo equivalente a como la luz podría iluminarla. Algunos de estos electrones son reflejados por la muestra y otros la atraviesan. Mediante la detección de estos electrones es posible reconstruir una imagen de la muestra.

Para comenzar a comprender los alcances de la biología celular, nos preguntaremos cuáles son las propiedades fundamentales que caracterizan a todos los seres vivos y los distinguen de la materia inerte o no viva. La respuesta inicia con un hecho histórico en la biología, el establecimiento de la teoría celular. Este hecho ocurre a mediados del siglo XIX y marca una revolución en el pensamiento humano ya que afirma que todos los seres vivos están constituidos por células. El trabajo de tres científicos: Schleiden, Schwann y Virchow fueron confirmados por otros biólogos y contribuyeron en gran medida al desarrollo del concepto fundamental de la biología, la teoría celular, cuyos postulados son:

- Todos los seres vivos están constituidos por células.
- Las células son las unidades básicas de la estructura (organización) y función de los seres vivos.
- Todas las células proceden de otras células, es decir, se producen nuevas células a partir de células existentes.

Cada célula que forma nuestro organismo, puede crecer, reproducirse, procesar información, responder a estímulos y llevar a cabo una asombrosa variedad de reacciones químicas. Estas habilidades definen la vida.

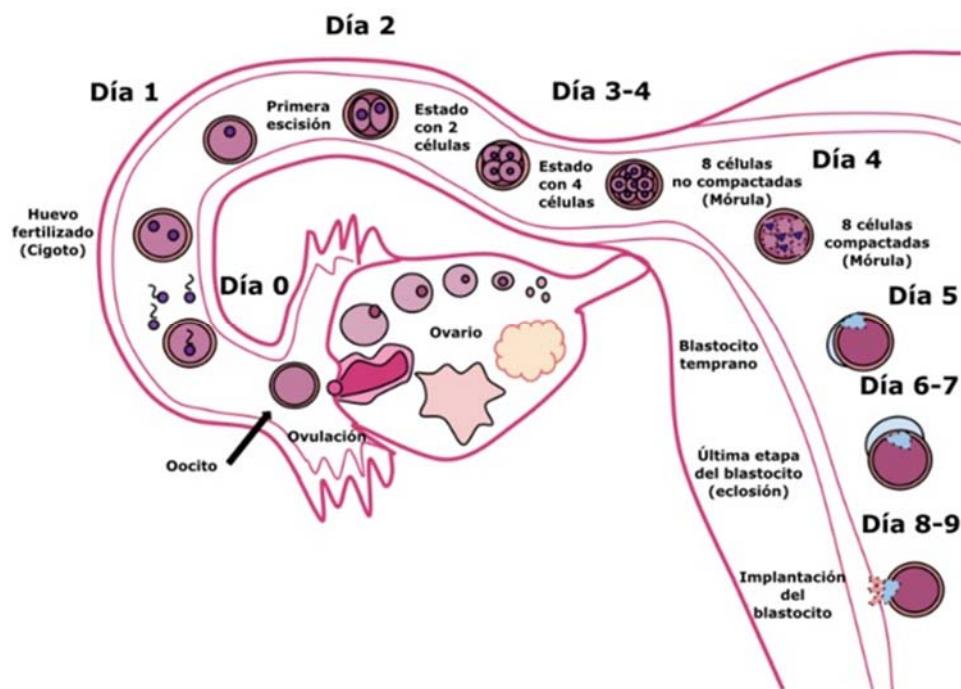
Como se dijo al inicio del capítulo, la célula es la unidad fundamental de la vida, es decir, la vida comienza en las células. Todos los organismos vivos están formados por células, de tal manera que ningún organismo puede ser considerado un ser vivo, si no contiene al menos una célula. La célula es la parte más pequeña que constituye a los seres vivientes, la unidad que caracteriza a los seres vivos, el principio o unidad fundamental para la organización y funcionamiento del organismo y en última instancia, de la vida.

Si las células son la unidad básica de la materia viviente, nada inferior a la célula puede ser considerado un ser vivo. Los virus, por ejemplo, son agregados supramoleculares, compuestos por información genética (en forma de ADN o de ARN) revestido, en general por proteínas, pero carecen de la capacidad de reproducirse por sí mismos. En cambio, se replican parasitando la maquinaria reproductiva de las células que invaden. Los virus son inertes e inactivos cuando están fuera de las células hospedadoras, pero ejercen un control nocivo una vez que ingresan. Si bien existen discrepancias al respecto, por lo general a los virus no se les considera seres vivos, debido a que no están formados por células y a que no pueden crecer o reproducirse por sí mismos. Los virus son estudiados por la biología porque producen numerosas enfermedades en los seres vivos. Algunas de estas enfermedades son: covid 19, varicela, gripe, sida, dengue, rabia, poliomielitis, hepatitis, resfrió común, entre otras.

La biología celular estudia las células y su constitución molecular y también la forma en que juntas y organizadas constituyen organismos muy complejos como el ser humano. Para comprender cómo funciona, se desarrolla y envejece el cuerpo humano y qué falla en caso de enfermedad, es necesario conocer la estructura y el funcionamiento de las células que lo integran.

En 1827, el médico alemán Karl von Baer descubrió que los animales crecen a partir de ovocitos provenientes de los ovarios y que la fecundación del ovocito por células espermáticas produce una cigota, una célula visualmente pequeña de 200 micrómetros (μm) de diámetro. Todo embrión humano también comienza como una cigota, en la cual están todas las instrucciones necesarias para construir el cuerpo, constituido por aproximadamente 100 billones de células. El desarrollo comienza con la división de la cigota en dos, cuatro y ocho células que forman el embrión en su fase más temprana (Figura 1.2).

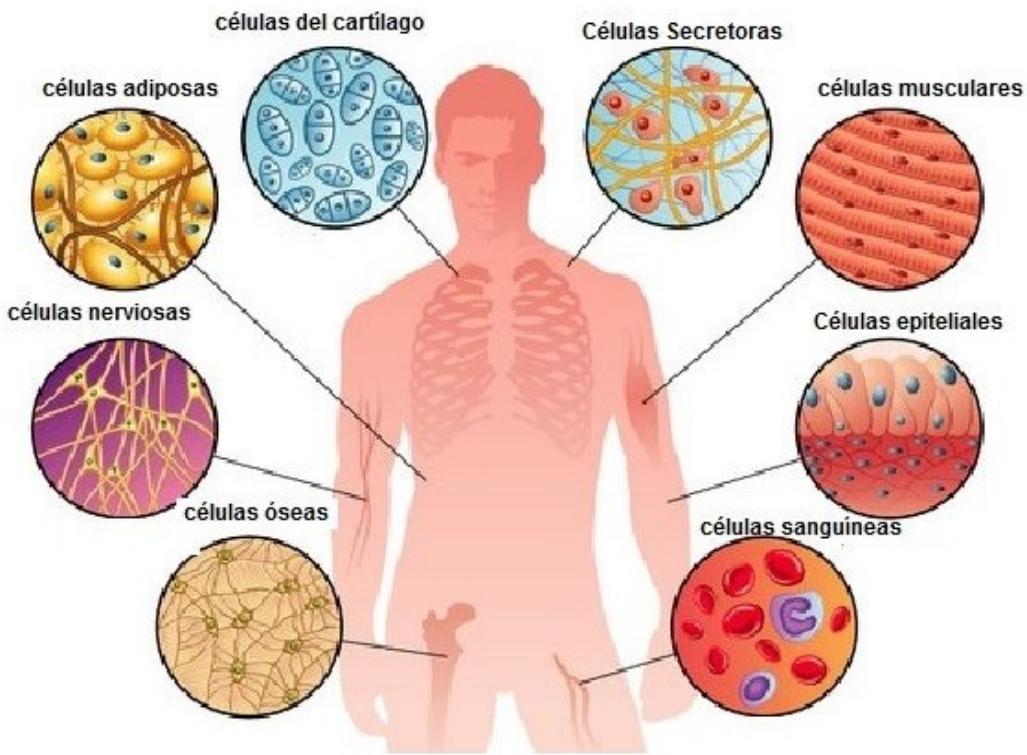
Figura 1.2



Nota. Diagrama de las primeras divisiones de la cigota (Ttrue12 De la traducción Ortisa, CC BY-SA 3.0 <<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0>>, via Wikimedia Commons)

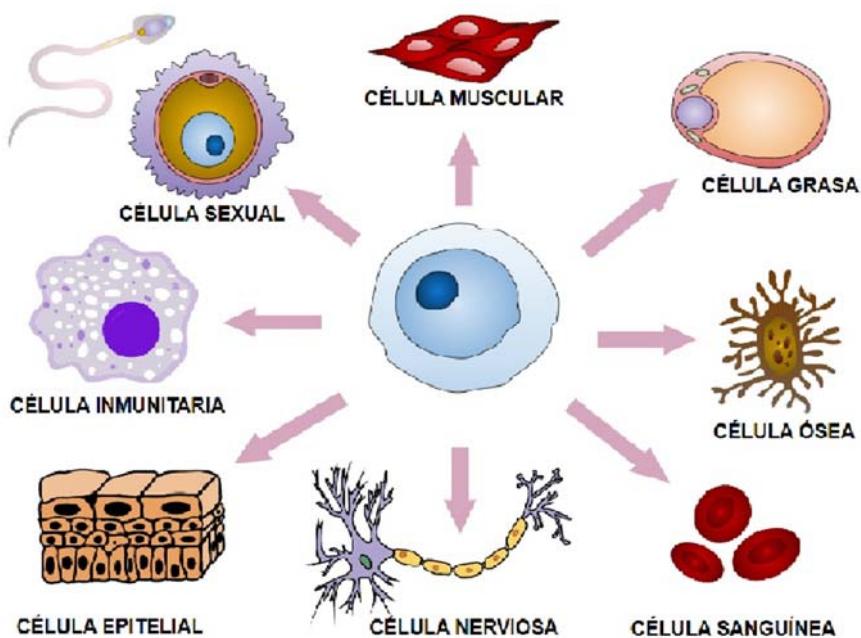
La continua proliferación celular y, luego la diferenciación en distintos tipos de células (Figuras 1.3 y 1.4), dan lugar a cada tejido de nuestro cuerpo. Una célula inicial resultante de la fecundación, genera cientos de diversas clases de células idénticas en su contenido genético, pero que difieren en función, forma, tamaño, color, movilidad y composición de la membrana plasmática. Los genes, en contacto e interacción con el entorno o ambiente celular, controlan la diferenciación y diversificación celular, para constituir diferentes clases de células, por ejemplo, musculares, dérmicas, óseas, neuronas, glóbulos rojos, glóbulos blancos, etc. Dando lugar a un nivel de organización de mayor complejidad, las células se organizan en tejidos, órganos y sistemas, que constituirán, de manera integrada y coordinada, un nuevo ser vivo.

Figura 1.3



Nota. Imágenes de distintas células humanas. (<https://culturacientifica.com/2018/02/25/cuántas-células-cuerpo-humano/>)

Figura 1.4



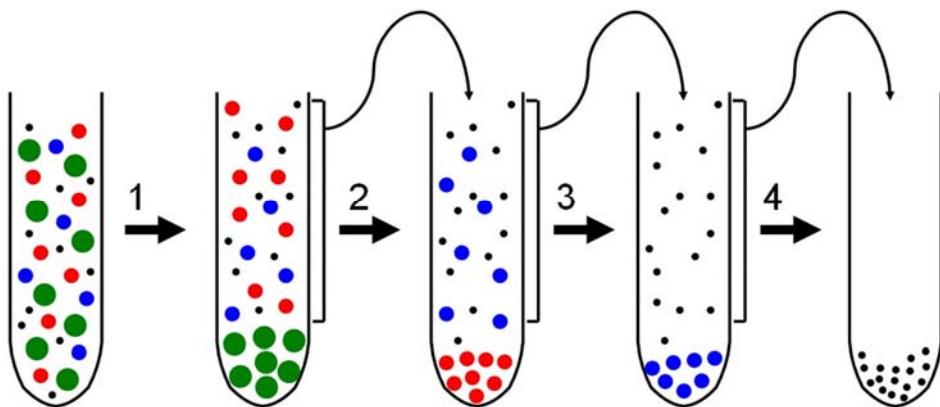
Nota. Imágenes de distintas células humanas. (Modificada de Commons File: Final stem cell differentiation (1).svg)

Al ser las células las unidades fundamentales de la vida, la biología celular puede ayudar a responder cómo funciona la vida (en términos biológicos). Además, esta rama de la biología puede proporcionar respuestas a múltiples interrogantes: ¿Cómo obtuvimos nuestras características? ¿Cómo es el desarrollo a partir de un solo ovocito fecundado? ¿Por qué enfermamos, envejecemos y morimos?

Actualmente la biología celular es una ciencia rica, integradora que reúne numerosas disciplinas como biología molecular, bioquímica, fisiología, biofísica, microscopía, genética, computación y biología del desarrollo. Cada uno de estos campos tiene su propio interés y estilo de experimentación. Su importancia en las carreras relacionadas con la salud, como es la Licenciatura en Obstetricia, es indiscutible, ya que sienta las bases para la comprensión del funcionamiento del cuerpo humano, y de los procesos patológicos que pudieran desarrollarse, tanto en las personas gestantes como en la vida fetal, e incluso aporta conocimientos que permiten el desarrollo de nuevos fármacos y tratamientos.

¿Cómo se estudian las células?

Como mencionamos, el microscopio electrónico es una herramienta potente para estudiar las estructuras celulares, pero tiene limitaciones, ya que los métodos utilizados para preparar las células para este instrumento las mata y pueden alterar su estructura. Para determinar las funciones de los componentes de las células se utilizan diversas técnicas bioquímicas, de biología molecular y genéticas. El fraccionamiento celular es una técnica que permite purificar diferentes partes de la célula de tal manera que se puedan estudiar mediante métodos físicos y químicos. Por lo general, las células se fraccionan tan suavemente como es posible y la mezcla, denominada extracto celular, se somete a una fuerza centrífuga en un instrumento llamado centrífuga. Las potentes ultracentrífugas pueden centrifugar a velocidades que superan las 100,000 revoluciones por minuto (rpm). La fuerza centrífuga separa el extracto en dos fracciones: un sedimento y un sobrenadante. El sedimento que se forma en el fondo del tubo contiene los materiales más pesados, los núcleos celulares. El sobrenadante es el líquido que queda por encima del sedimento y contiene las partículas menos densas o ligeras, moléculas disueltas e iones. Después de eliminar el sedimento, el sobrenadante se puede nuevamente centrifugar a mayor velocidad, es decir, cada vez a mayor número de revoluciones por minuto, para obtener un sedimento que contiene los sedimentos celulares más pesados como son las mitocondrias y los cloroplastos. Esta técnica se denomina centrifugación diferencial (Figura 1.5).

Figura 1.5

Nota. Dibujo que muestra la centrifugación diferencial. (Tomada de De Thomassione - Trabajo propio (Texto original: «selbst erstellt»), Dominio público, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=37665969>)

Las membranas y organelas de los sedimentos (precipitados) resuspendidos pueden purificarse adicionalmente mediante centrifugación en gradiente de densidad. En este procedimiento, el tubo de centrífuga se llena con una serie de soluciones de densidad decreciente. Por ejemplo, se pueden utilizar soluciones de sacarosa. La concentración de sacarosa es mayor en el fondo del tubo y disminuye gradualmente, de tal manera que la concentración menor está en la parte superior. El sedimento resuspendido se coloca en una capa sobre la parte superior del gradiente de densidad. Puesto que la densidad de las organelas es diferente, durante la centrifugación cada una migra y forma una banda en la posición del gradiente en la que su densidad iguale la de la solución de sacarosa. Las organelas purificadas se examinan mediante pruebas bioquímicas, de biología molecular y genéticas para determinar qué clase de proteínas y otras moléculas y macromoléculas los constituyen y se pueden realizar análisis de ARN y ADN para detectar si existen mutaciones. También se estudia la naturaleza de las reacciones químicas que tienen lugar dentro de las células, identificando metabolitos, enzimas, estudiando su participación en los distintos procesos químicos.

Aportes de mujeres al conocimiento de las células

Si reflexionamos sobre quiénes conformaron tradicionalmente la comunidad científica, notaremos que el conocimiento científico está sesgado por experiencias subjetivas. Que las mujeres hayamos sido históricamente “objeto de estudio” de la ciencia, pero no así sujetos protagonistas de ella, permite comprender el persistente androcentrismo (valores dominantes del sujeto varón adulto y propietario), en el campo científico y en su proceso de construcción de teorías. Los sujetos que no están en condiciones de elaborar conocimiento válido son quienes

no responden a esta clasificación (mujeres, disidencias, niñeces y personas racializadas) y, por consiguiente, a quienes se les atribuye capacidades de menor valor: subjetividad, sensibilidad, singularidad, narratividad. Estos se oponen (y siguiendo el mismo orden) a la objetividad, la racionalidad, la universalidad, y la abstracción, elementos centrales del pensamiento científico dominante (Maffía, 2006).

Si bien en la actualidad podemos encontrar una tendencia a valorizar y destacar la labor de mujeres y disidencias que hacen ciencia, históricamente al tratar cuestiones científicas se han invisibilizado los numerosos aportes hechos en este ámbito por brillantes científicas que ni siquiera eran citadas o merecedoras de un breve comentario. En campos tan fructíferos como el de la biología celular y molecular, los aportes femeninos añadieron fundamentos a la corriente que permitió profundizar, como nunca antes se había hecho, en procesos que tienen lugar en todos los organismos vivos como consecuencia de la interrelación de las moléculas que los componen, principalmente los ácidos nucleicos y las proteínas. La magnitud de los resultados obtenidos con este tipo de investigaciones, ha quedado reflejada en su influencia en especialidades biológicas tan distintas como el estudio de los microorganismos o el análisis de restos fósiles humanos.

Algunas de las mujeres que hicieron aportes fundamentales para el avance de este campo disciplinar fueron Rosalind Franklin (1921-1958), gracias a cuyas fotografías se pudo descubrir la estructura helicoidal del ADN, Martha Chase (1927-2013), quien descubrió en 1952, que el ADN es el material hereditario, y no las proteínas, Esther Lederberg (1922-2006), fue la primera persona en aislar el bacteriófago lambda, también llamado fago λ , un virus de ADN que infecta a *E. coli*, Grete Kellenberger (1919-2011), quien contribuyó al desarrollo temprano de la biología molecular, conocida por sus descubrimientos sobre la recombinación genética y el sistema de modificación de restricción del ADN, pionera en el análisis genético de bacteriófagos. Daisy Dussoix (1936-2014), una de las descubridoras de las enzimas de restricción durante sus estudios de doctorado, Barbara McClintock (1902-1990, descubridora de los genes móviles o trasposones, Tsuneko Okazaki (1933-), científica japonesa conocida por descubrir e investigar los fragmentos de Okazaki, junto con su marido Reiji Okazaki. Como dijimos antes, en la actualidad es mucho más frecuente ver reconocimientos a la labor científica de las mujeres, aunque aún existe una brecha en cuanto a los puestos jerárquicos en las cátedras y los organismos de financiación, que continúan siendo ocupados mayoritariamente por varones.

Referencias

- Angulo Rodríguez A, Galindo Uriarte, A, Avendaño Palazuelos, R y Pérez Angulo C. (2012). Biología celular. Universidad Autónoma de Sinaloa dirección General de Escuelas Preparatorias-Academia Estatal de Biología.
- Maffia, D. (2006). El vínculo crítico entre género y ciencia. CLEPSYDRA,pp. 37-57. UBA.

CAPÍTULO 2

Componentes químicos de las células

Claudia Luján Del Re

La bioquímica es la disciplina científica que estudia la composición química de los seres vivos; explicando y describiendo a nivel molecular las estructuras, mecanismos y procesos químicos compartidos por todos los seres vivos. La noción actual de que todos los seres vivos tienen un origen común, se fundamenta en la unidad bioquímica de la vida: todos los organismos tienen una composición química semejante y se rigen por las mismas leyes químicas y físicas.

Todos los organismos se encuentran constituidos por el mismo conjunto de elementos químicos (denominados **bioelementos**) y por moléculas orgánicas (constituidas esencialmente por carbono) que son sintetizadas exclusivamente por los seres vivos; de ahí su denominación de **biomoléculas**.

Bioelementos

Los bioelementos se presentan en proporciones diferentes y su abundancia se emplea como criterio para clasificarlos.

Los bioelementos más abundantes en las células son: el carbono (C) hidrógeno (H) oxígeno (O), nitrógeno (N), fósforo (P) y azufre (S) los cuales suelen denominarse **bioelementos primarios** porque representan el mayor porcentaje en la constitución de la misma. Estos bioelementos no son elementos químicos exclusivos de los seres vivos, ya que se encuentran en nuestro entorno; por ejemplo, el oxígeno y el carbono forman la molécula de dióxido de carbono (CO_2) presente en el aire, el hidrógeno y el oxígeno se unen químicamente conformando la molécula de agua (H_2O).

Hay otros elementos químicos que se hallan en menor proporción dentro de la célula y se denominan **bioelementos secundarios**: el sodio (Na), el potasio (K), el magnesio (Mg), el hierro (Fe). Se denominan **oligoelementos** a aquellos bioelementos que se encuentran en cantidades inferiores al 0,1% como por ejemplo el cobalto (Co), el litio (Li), yodo (I).

Cualquier bioelemento es indispensable para la sobrevida de la célula independientemente de su proporción.

Pequeñas y grandes moléculas

Los átomos de un elemento, pueden establecer uniones químicas con átomos del mismo bioelemento o de bioelementos diferentes, constituyendo moléculas como la molécula de agua (H_2O), o la molécula de oxígeno molecular (O_2).

Las moléculas recién nombradas no se encuentran exclusivamente formando parte de las células, en tanto, aquellas moléculas en las que predomina el carbono (como bioelemento mayoritario) son moléculas sintetizadas exclusivamente por los seres vivos y, por tanto, forman parte de su constitución química. A este último grupo de moléculas se las denomina **biomoléculas** y se caracterizan por presentar átomos de carbono unidos por uniones químicas de tipo covalente. Estos átomos de carbono se hallan unidos entre sí o bien a otros átomos de un bioelemento diferente (como hidrógeno, oxígeno, nitrógeno, fósforo y azufre). Las propiedades químicas de las biomoléculas están determinadas por una agrupación específica de átomos denominada **grupos funcionales**.

La molécula más abundante de la célula: el agua

El agua es la molécula más abundante de los seres vivos, representando en promedio el 70% del peso total del ser vivo. En algunos seres vivos esta molécula representa el 90% del peso total, por ejemplo, en un tomate o en una medusa; mientras en las semillas el contenido es menor (15%).

Estructura de la molécula de agua

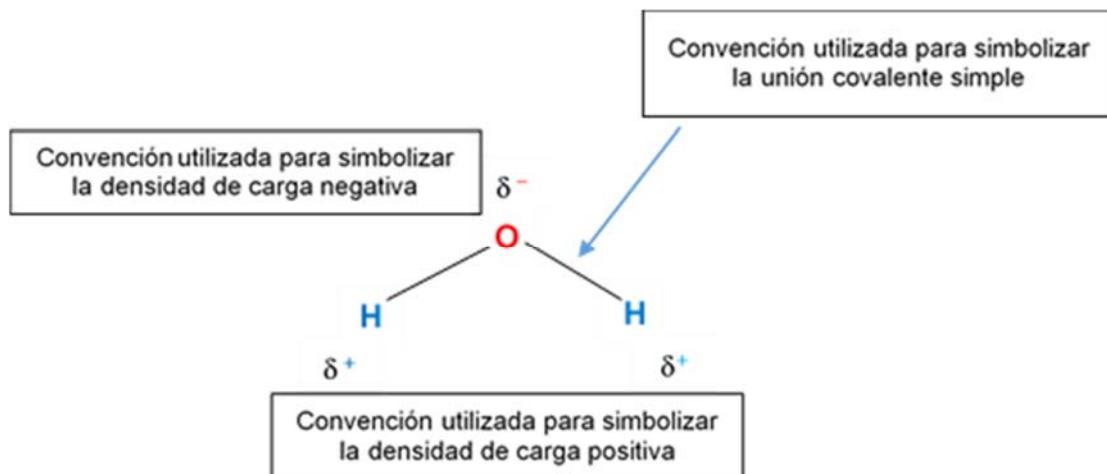
La molécula está constituida por dos átomos de hidrógeno cada uno unido a un átomo oxígeno a través de uniones covalentes simples (esto significa que cada hidrógeno comparte con el oxígeno el electrón de su último nivel de manera que ambos átomos resultan químicamente estables).

Si bien los electrones son compartidos, el núcleo del átomo de oxígeno (por la presencia de mayor cantidad de cargas positivas, debidas a la presencia de subpartículas atómicas denominadas protones) atrae hacia su núcleo el par de electrones que comparte con el hidrógeno. Esto genera que los electrones compartidos están más próximos al núcleo del átomo de oxígeno, respecto del núcleo del átomo de hidrógeno con quien comparte electrones. Así, los electrones compartidos se distribuyen asimétricamente respecto de ambos núcleos. Como los electrones son subpartículas atómicas con carga negativa, al estar más próximos al oxígeno; este átomo queda parcialmente con carga negativa mientras que el hidrógeno queda parcialmente positivo.

Esa atracción diferencial de los electrones compartidos entre los átomos de una molécula es la que determina que en una misma molécula se identifiquen **densidades de carga eléctrica** diferentes, dentro de una misma molécula (la densidad de carga se suele simbolizar utilizando los signos: + (que indica positivo) o – (que indica negativo) o se utiliza $\delta+$ (la letra delta con signo

positivo) o δ^- (la letra delta con signo negativo). Así, en la molécula de agua se pueden identificar polaridades diferenciales determinadas por las densidades de carga, por lo que se dice que la molécula de agua es una **molécula polar** (Figura 2.1).

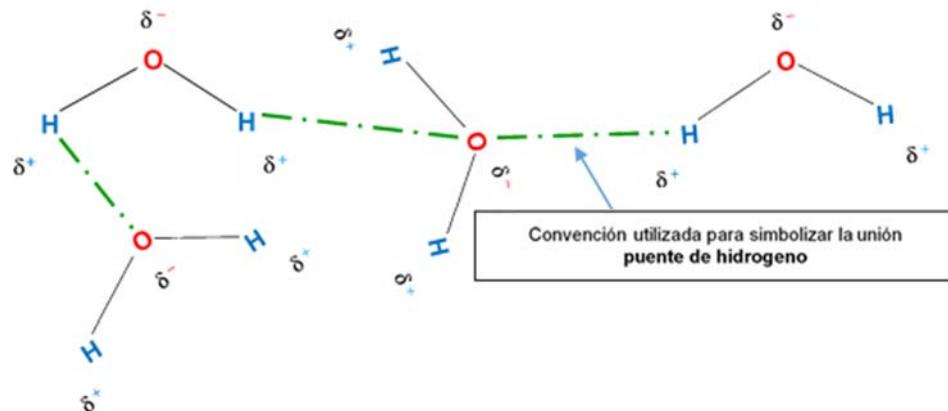
Figura 2.1



Nota. Fórmula desarrollada de la molécula de agua

Como resultado de estas zonas positivas y negativas, cada molécula de agua puede interaccionar con otras moléculas de agua, a través de uniones no covalentes llamadas **puentes de hidrógeno** (representadas en la Figura 2.2 por líneas de puntos). Estas uniones se establecen entre un átomo de hidrógeno con densidad de carga positiva que forma parte de una molécula de agua, con un átomo de oxígeno (con densidad de carga negativa de otra molécula de agua diferente).

Estas uniones que se dan entre moléculas próximas se denominan uniones intermoleculares, son uniones muy débiles (en comparación con las uniones covalentes) que se rompen y se vuelven a formar manteniendo unidas a las moléculas de agua. Si bien, individualmente son uniones débiles, la sumatoria de todas ellas es una unión fuerte que determina las características biológicas del agua. Son, por ejemplo, las implicadas en los cambios de estado físico que observamos en el agua: que el agua se presente como sólido, en estado líquido o gaseoso.

Figura 2.2

Nota. Representación esquemática que muestra las interacciones entre diferentes moléculas de agua a través de la unión puente de hidrógeno.

A diferencia de las moléculas de agua, existen **moléculas no polares** donde los electrones compartidos en la unión covalente se distribuyen simétricamente con respecto a cada uno de los átomos que establecen esa unión. Algunas moléculas no polares son el oxígeno molecular, el dióxido de carbono.

Funciones biológicas de las moléculas de agua

- Función disolvente. La polaridad de la molécula permite la interacción con moléculas que sean polares, aquellas sustancias polares podrán disolverse en el agua; en tanto que las moléculas no polares no podrán disolverse.
- Es un medio de reacción. Las reacciones biológicas tienen lugar en un medio acuoso, al mantener muchos compuestos de forma ionizada y por lo tanto permitiendo que las moléculas y los iones (partículas con cargas positivas o negativas) puedan reaccionar entre ellos.
- Función bioquímica. El agua participa en reacciones bioquímicas tanto como sustancia reactiva (necesaria para que se lleve a cabo la reacción). Por ejemplo, en las reacciones involucradas en el proceso de fotosíntesis, el agua interviene aportando hidrógenos. En otras reacciones, se obtiene agua como producto de reacción, como por ejemplo en la respiración u oxidación de la glucosa.

Biomoléculas¹

El agua representa el 70% del peso de una célula y el resto de las moléculas de una célula están representadas fundamentalmente por las biomoléculas (moléculas-compuestas

¹ Tanto pequeñas moléculas como macromoléculas se encuentran exclusivamente en las células o en los restos provenientes de seres vivos. Son producidas por el metabolismo celular y cumplen diferentes funciones biológicas, de ahí que reciban el nombre de **biomoléculas** o **moléculas biológicas**.

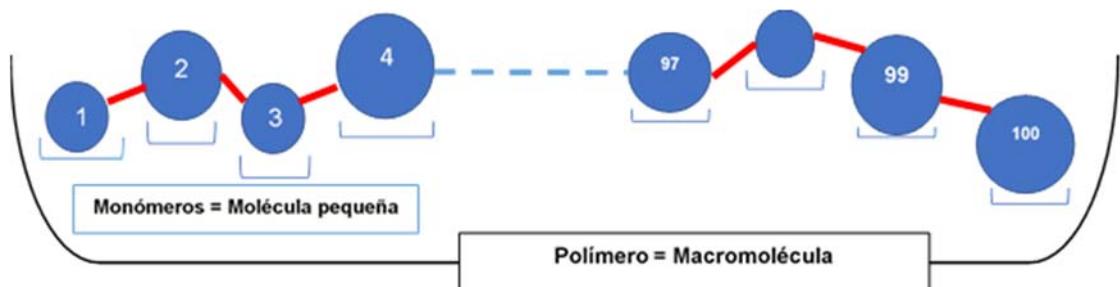
fundamentalmente por carbono). Tomando en cuenta el peso molecular que presentan las biomoléculas se las suele clasificar en dos categorías:

- La familia de las **pequeñas moléculas** carbonadas está formada por moléculas que contienen hasta 30 átomos de carbono y tienen una masa molecular que varía entre 100 (Da) y 1000 daltons (Da). El dalton (Da) es una unidad de masa atómica, que equivale a 1/12 de la masa de un átomo de C₁₂. (se toma como referencia la masa atómica de un átomo de carbono específico, aquel que tiene una masa relativa igual a 12). Dentro de esta categoría de pequeñas biomoléculas tenemos a los **azúcares**, los **ácidos grasos**, los **aminoácidos** y los **nucleótidos**.
- La mayor parte del peso seco de una célula está representado por las **proteínas**, **polisacáridos** y **ácidos nucleicos** considerados como **macromoléculas** (por su peso molecular elevado, el cual se considera mayor a 10.000 Da).

Las macromoléculas resultan de la unión repetitiva de alguno de los tipos de moléculas pequeñas (nombradas más arriba). Cada una de esas moléculas pequeñas que se repite puede ser considerada como una unidad de la macromolécula, entonces a cada una de esas unidades se la denomina monómero (del griego mono, 'uno', y mero, 'parte') y a la cadena resultante de la unión de estas subunidades se la denomina polímero. Las **macromoléculas son polímeros**.

Lo dicho podría representarse como se muestra en la Figura. 2.3, donde se utiliza un  para simbolizar una molécula pequeña (por ejemplo, un azúcar o un aminoácido). Para evitar dibujar cientos de estas imágenes  utilizamos una línea cortada . La unión covalente que se establece entre las moléculas pequeñas la simbolizamos con una línea llena .

Figura 2.3



Nota. Representación esquemática que utilizamos para explicar la relación entre monómeros y polímeros.

Azúcares y polisacáridos

Estas moléculas se agrupan bajo el nombre de carbohidratos o hidratos de carbono o glúcidos. Están constituidas por carbono, hidrógeno y oxígeno, unidos por uniones químicas de tipo covalente.

Pequeñas moléculas

- Los azúcares como la **glucosa**, **fructosa** y **ribosa** son pequeñas moléculas constituidas, las dos primeras por un total de seis átomos de carbono (clasificándose como hexosa), mientras que la ribosa está conformada por 5 átomos de carbono (se clasifica como pentosa). Estas pequeñas moléculas reciben el nombre de monosacáridos (Figura. 2.4) y son fuente de energía química (cuando en las reacciones químicas se rompen las uniones químicas entre los átomos de la molécula).
- En solución acuosa los monosacáridos de menos de cinco carbonos se encuentran en forma lineal, aquellos con cinco o más átomos de carbono se encuentran formando ciclos o anillos.
- El azúcar de mesa o azúcar de caña se conoce con el nombre de **sacarosa** y es un **disacárido**: resulta de la unión de dos monosacáridos diferentes: la glucosa y la fructosa. Las moléculas pequeñas formadas por la unión covalente entre 2 a 10 monosacáridos reciben la denominación de **oligosacáridos**.

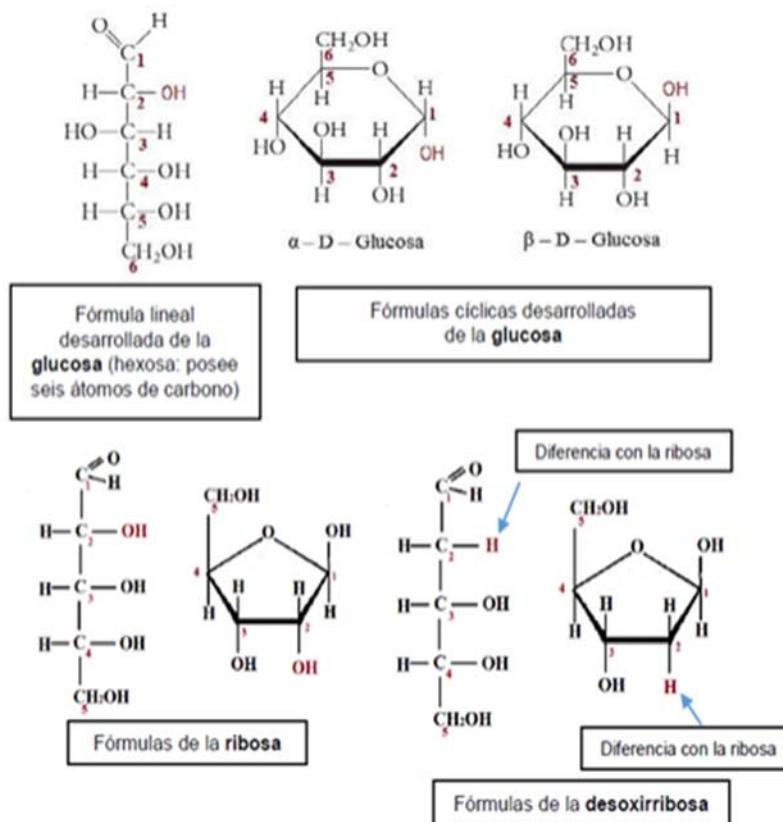


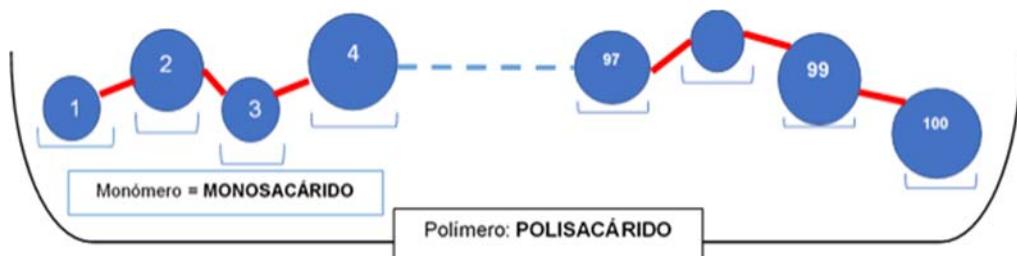
Figura 2.4

Nota. Fórmulas desarrolladas (lineales y cíclicas) de los monosacáridos: glucosa, ribosa y desoxirribosa. Extraída de: biología-geología.com

Polisacáridos

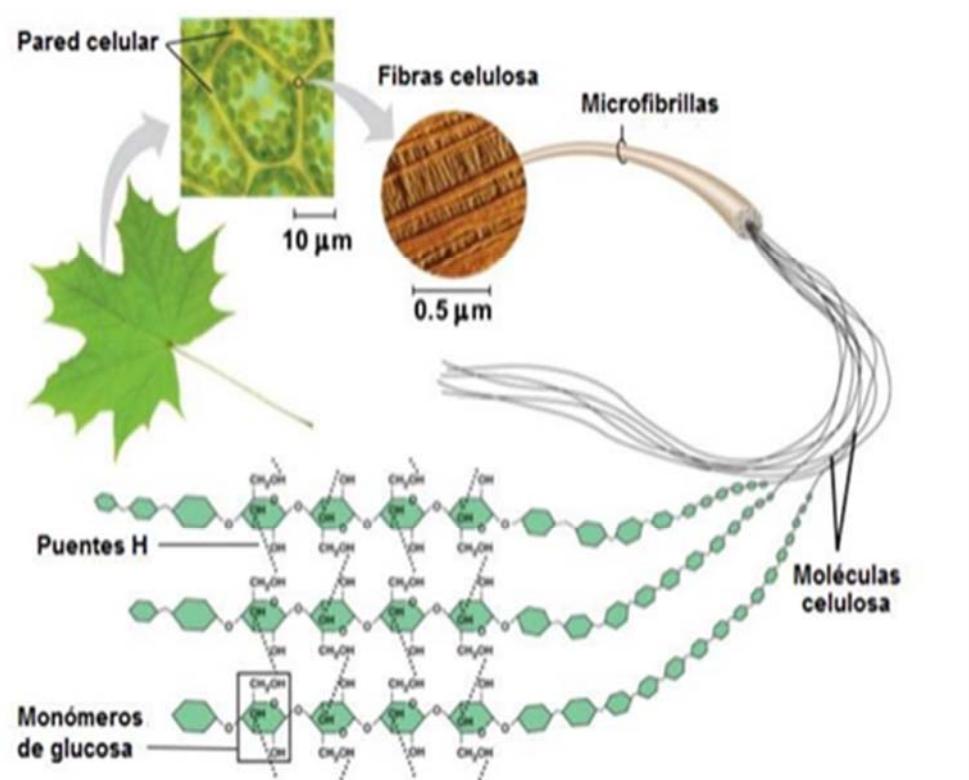
El glucógeno, el almidón y la celulosa, son **polisacáridos**, es decir **macromoléculas** formadas por unidades repetitivas de glucosa (ver Figura 2.5) cuya masa molecular es superior a los 10.000 Da.

- El **almidón** está constituido por una serie de unidades de glucosa que forman una cadena que adopta una forma helicoidal, presentándose de dos formas, una sin ramificaciones (amilosa) y otra con ramificaciones laterales (amilopectina). El almidón no se disuelve fácilmente en agua, de modo que se resiste a la hidrólisis. Esta estabilidad es un motivo por el cual el almidón se emplea para almacenar energía química en el interior acuoso y lleno de enzimas de las células vegetales, siendo la principal reserva energética en las plantas que la almacenan en sus raíces, tallos, hojas, frutos y semillas.
- El **glucógeno** es un polisacárido que presenta una estructura similar al almidón (pero mucho más ramificado) con funciones de reservorio de energía en animales. Cuando el nivel de azúcar en sangre desciende, las células hepáticas catabolizan el glucógeno y las subunidades liberadas de glucosa entran al torrente sanguíneo. Es particularmente abundante en hígado y músculos de animales activos, incluyendo los seres humanos.
- La **celulosa** es un polisacárido con función estructural en las plantas. Está constituida por cadenas de unidades de glucosa unidas entre sí. Las paredes de las células vegetales contienen largas fibras de celulosa. Muy pocos organismos (como las bacterias del rumen de las vacas) o las termitas pueden digerir este tipo de biomolécula. La orientación de los enlaces entre las glucosas es diferente al que se presentan en el almidón, las personas y otros animales pueden digerir el almidón y no a la celulosa, debido a la ausencia de una enzima que pueda catalizar la ruptura de este enlace. Sin embargo, el consumo de alimentos con celulosa aporta fibras a nuestra dieta, aunque no pueda digerirse (ver Figura 2.6).

Figura 2.5

Nota. Representación esquemática que utilizamos para explicar la relación entre monosacáridos y polisacáridos.

Figura 2.6

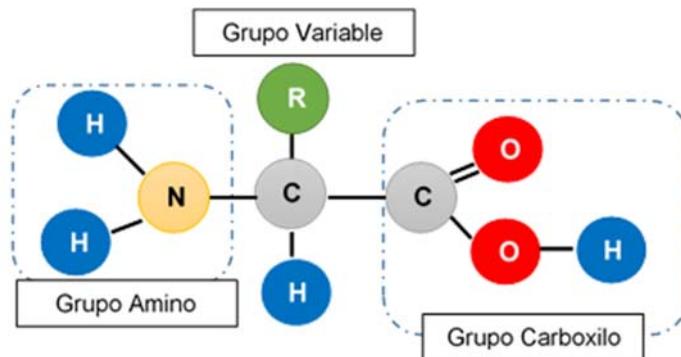


Nota. Imagen con diferentes escalas de representación. En ella se muestra a la celulosa (polímero) como componente presente en la pared celular de la célula eucariota vegetal (imagen tomada con microscopio). El polímero está conformado por monómeros de glucosa (nótese que las glucosas presentan orientaciones diferentes dentro del mismo polímero). Cada polímero se mantiene unido a otros polímeros de celulosa por uniones puente de hidrógeno. Imagen extraída de: lidiacionlaquimica.com.

Aminoácidos y proteínas

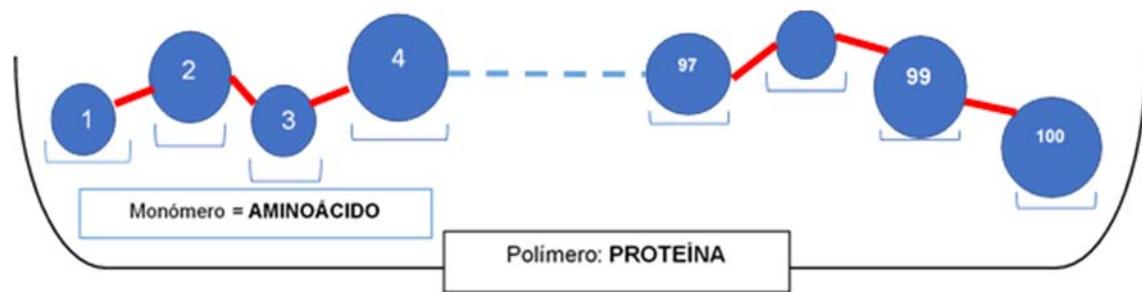
Estas moléculas son biomoléculas constituidas por carbono, hidrógeno, oxígeno, nitrógeno y azufre (unidos entre sí por uniones químicas de tipo covalente).

Las **proteínas** son polímeros de aminoácidos (Figura. 2.8) que contienen de 100 a 300 aminoácidos. Existen un total de veinte **aminoácidos** diferentes con una constitución general: presentan al menos un grupo funcional llamado amino (que contiene nitrógeno) y al menos un grupo funcional denominado carboxilo (Figura. 2.7). Ambos grupos se hallan unidos a un carbono denominado alfa, al cual se unen un hidrógeno y una porción que varía de un aminoácido a otro (denominada resto).

Figura 2.7

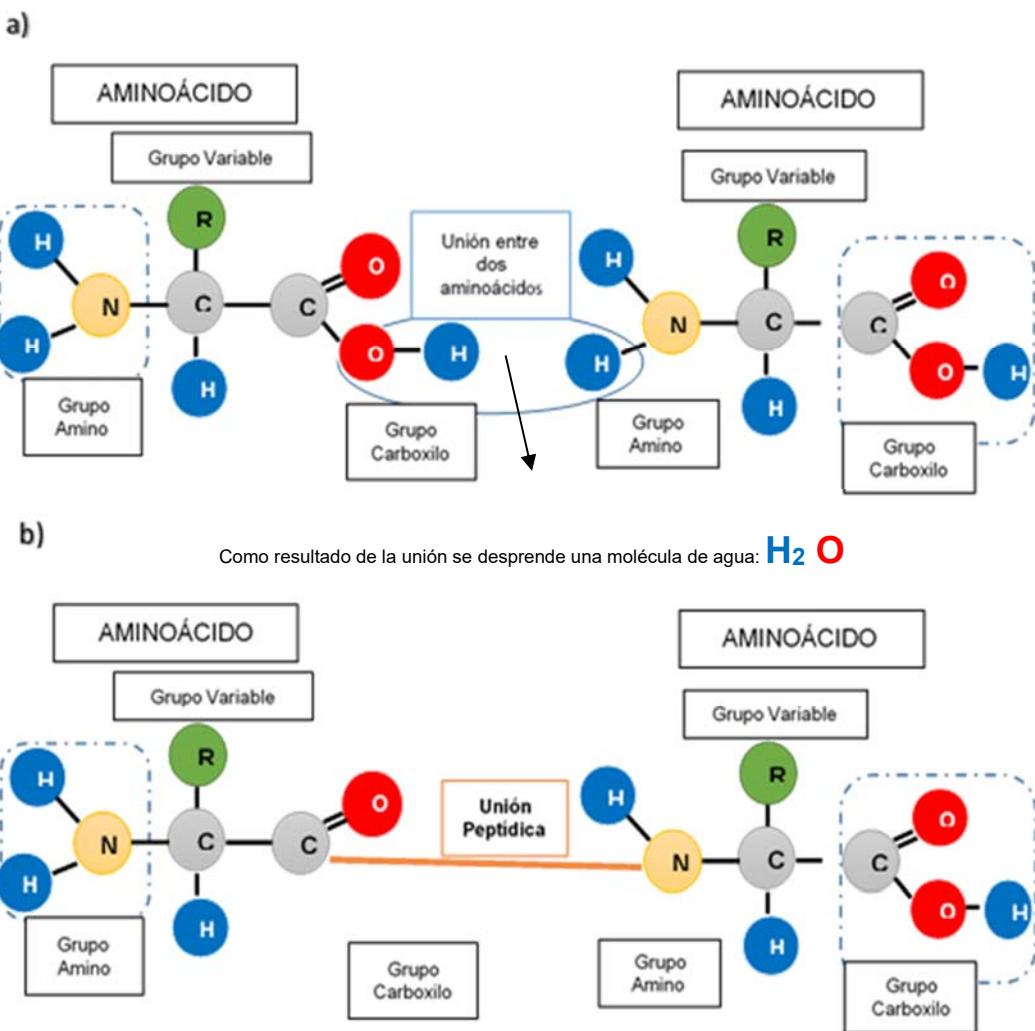
Nota. Estructura química generalizada de un aminoácido. En este caso para su representación utilizamos la modelización de la misma a través de barras y esferas.

En la formación de las proteínas los aminoácidos se unen entre sí por un enlace covalente llamado enlace peptídico que se forma por la unión entre el grupo hidroxilo de un aminoácido y el nitrógeno del grupo amino de otro aminoácido (Figura. 2.9). Las proteínas son las macromoléculas más versátiles de la materia viva: cada proteína está especializada en llevar a cabo una determinada función, la cual está íntimamente relacionada con su estructura.

Figura 2.8

Nota. Representación esquemática que utilizamos para explicar la relación entre aminoácidos y proteínas.

Figura 2.9



Nota. Representación con barra y esferas que muestra cómo se forma la unión peptídica entre dos aminoácidos generalizados. En (a) se representan dos aminoácidos, se señala con un óvalo los grupos funcionales de cada uno de los aminoácidos que intervienen en la formación de la unión peptídica. En (b) se esquematiza el enlace peptídico (se simboliza con una barra color naranja para denotar la unión covalente establecida).

Algunas funciones de las proteínas

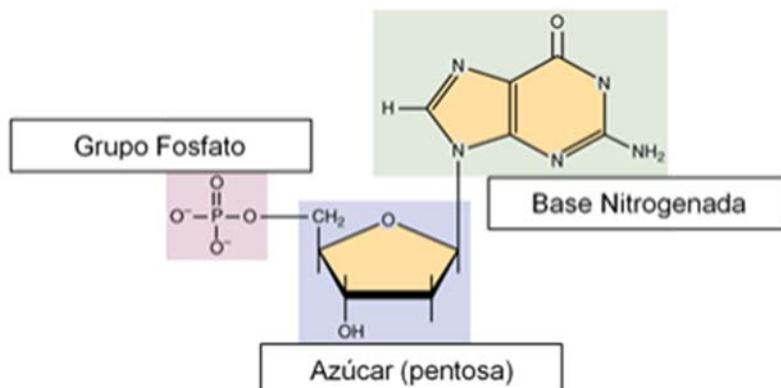
- **Catálisis:** casi todas las reacciones químicas dentro de una célula son realizadas por enzimas de naturaleza proteica, que modifican la velocidad con la que se lleva a cabo esa reacción. Un proceso, como la obtención de energía a partir de la glucosa, requiere el funcionamiento y coordinación de un gran número de enzimas y que ese proceso se desarrolle en un tiempo compatible con la vida de la célula.
- **Transporte:** el oxígeno que respiramos es transportado en la sangre al resto del organismo por una proteína llamada hemoglobina, presente en los eritrocitos.

- **Almacenamiento:** el hierro se almacena dentro del organismo en el hígado formando un complejo con una proteína llamada ferritina.
- **Movimiento:** las proteínas contráctiles como la actina y la miosina son fundamentales como componentes de los músculos.
- **Soporte y estructura:** el colágeno es una proteína que proporciona la propiedad de la tensión de la piel y huesos. La elastina es una proteína elástica que brinda a los tejidos, como arterias y pulmones, la capacidad de estirarse.
- **Respuesta inmunitaria:** el sistema inmunitario, el encargado de protegernos de organismos patógenos, está constituido por cientos de proteínas y requiere de la precisa interacción de éstas. Los anticuerpos y las interleuquinas son ejemplos de proteínas que participan en los mecanismos de la respuesta inmunitaria.

Nucleótidos y ácidos nucleicos

Estas biomoléculas están constituidas por carbono, hidrógeno, oxígeno, nitrógeno y fósforo (unidos entre sí por uniones químicas de tipo covalente).

Figura 2.10



Nota. Representación esquemática de la estructura general de un nucleótido. Fuente: <https://cnx.org/contents/FPtK1zmh@8.25:fEI3C8Ot@10/Preface>

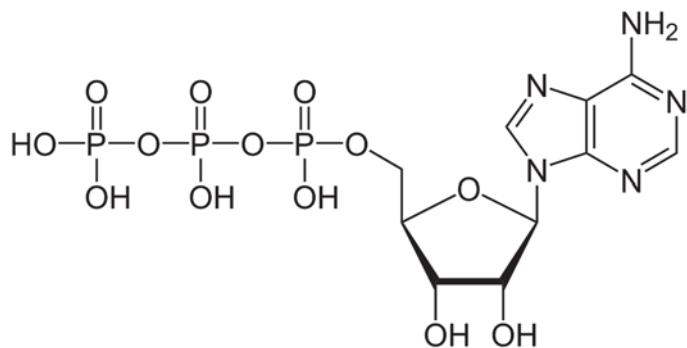
Los **nucleótidos** son moléculas pequeñas, son los monómeros constituyentes de los ácidos nucleicos (polímero). Cada nucleótido está formado por un **azúcar** de cinco carbonos (pentosa), un **grupo fosfato** y una **base nitrogenada** (ver Figura. 2.10).

El azúcar podrá ser ribosa en el caso de los nucleótidos constituyentes del ARN (ácido ribonucleico) o será desoxirribosa en un nucleótido del ADN (ácido desoxirribonucleico). Las bases nitrogenadas son moléculas cíclicas (que contienen además de carbono, nitrógeno). Estas moléculas pueden estar formadas por uno o dos anillos, aquellas bases formadas por dos anillos se denominan bases púricas (porque derivan de un compuesto llamado purina). Dentro de este

grupo encontramos: Adenina (A), y Guanina (G). Si poseen un solo ciclo, se denominan bases pirimídicas (derivadas de la pirimidina), como por ejemplo la Timina (T), Citosina (C), Uracilo (U).

No todos los nucleótidos se unen formando polímeros como los ácidos nucleicos, por ejemplo, la molécula de **ATP** o Adenosín trifosfato es un tipo de nucleótido (con tres grupos fosfatos) con función energética.

Figura 2.11



Nota. Fórmula estructural del trifosfato de adenosina (ATP). Fuente: [By NEUROtiker - Own work, Public Domain, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=2194476](https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=2194476)

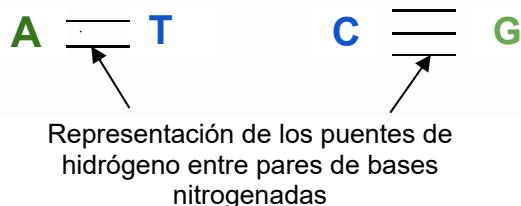
Ácidos nucleicos

El **ADN** y el **ARN** son **macromoléculas** donde los nucleótidos se unen entre sí por uniones covalentes de tipo fosfodiéster: esta unión se establece entre el grupo fosfato del carbono 5' de un nucleótido y el hidroxilo del carbono 3' de otro nucleótido. De este modo cada cadena polinucleotídica presenta dos extremos en donde se exponen grupos químicos libres, por un lado, el grupo fosfato en posición 5' del primer nucleótido y en el extremo opuesto, el grupo hidroxilo en posición 3' correspondiente al nucleótido terminal (ver Figura.2.10).

- Los nucleótidos del **ADN** contienen desoxirribosa unida a una de estas bases nitrogenadas: adenina, guanina, citosina o timina. El modelo propuesto por Watson y Crick, describe a la molécula del ADN como una doble hélice, enrollada sobre un eje; que cada diez pares de nucleótidos alcanza a dar un giro completo. La molécula está constituida por dos cadenas de desoxirribonucleótidos que se mantienen unidas entre sí por uniones puente de hidrógeno que se establecen entre bases nitrogenadas de cadenas opuestas. Cada uno de los nucleótidos de una cadena es complementario o interacciona con un nucleótido específico de la otra cadena. Si, por ejemplo, el nucleótido de una cadena presenta como base nitrogenada la guanina, el nucleótido complementario en la otra cadena será aquel que contenga citosina (con quien establece tres puentes de hidrógeno). En cambio, si el nucleótido contiene timina se complementará en la otra cadena con un nucleótido que contiene adenina (entre ambos se unen por dos puentes de hidrógeno). La complementariedad siempre se da entre una base púrica y una base pirimídica, esto permite que ambas cadenas guarden la misma distancia entre sí (puesto que una base conformada por dos anillos será complementaria

con una base que contiene un anillo). Esta complementariedad de bases se suele representar de esta manera:

Figura 2.12

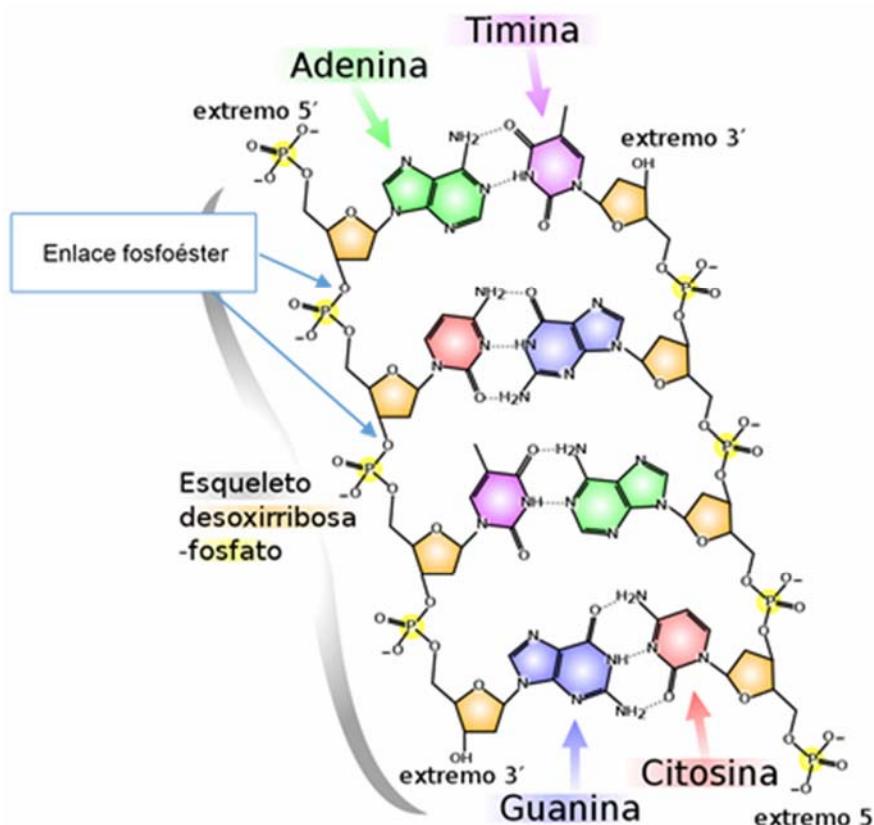


En color **verde** se simbolizaron las bases **púricas**: (A) adenina y (G) guanina.

En color **azul** se simbolizaron las bases pirimidínicas: (T) y citosina (C)

Nota. Representación esquemática de la complementariedad de bases en la molécula de ADN.

Figura 2.13



Nota. Representación esquemática de la estructura química del ADN: dos cadenas de nucleótidos unidas a través de las bases nitrogenadas por uniones puente de hidrógeno (aparecen como líneas punteadas).

Autoría: [miguel Sierra](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:DNA_chemical_structure_es.svg) https://commons.wikimedia.org/wiki/File:DNA_chemical_structure_es.svg

- En el **ARN** el azúcar que conforma cada ribonucleótido es la ribosa. El ARN consta de cuatro tipos de monómeros de nucleótidos, los cuales varían en su base nitrogenada:

uracilo, adenina, citosina y guanina. Las moléculas de ARN participan de la síntesis proteica.

Podemos diferenciar tres principales tipos de ARN:

- **ARN mensajero (ARNm):** es el que lleva la información sobre la secuencia de aminoácidos de la proteína desde el ADN hasta el ribosoma, lugar en que se sintetizan las proteínas de la célula. Es, por lo tanto, una molécula intermediaria entre el ADN y la proteína, y el apelativo de "mensajero", es del todo descriptivo. En los eucariotas, el ARNm se sintetiza en el núcleo celular y es procesado antes de acceder al citosol, donde se hallan los ribosomas, a través de los poros de la envoltura nuclear.
- **ARN de transferencia (ARNt):** son cortos polímeros de unos 80 nucleótidos, que aportan un aminoácido específico al polipéptido en crecimiento. Tienen un sitio específico para la fijación del aminoácido (extremo 3') y un anticodón formado por un triplete de nucleótidos que se une al codón complementario del ARNm mediante puentes de hidrógeno.
- **ARN ribosómico o ribosomal (ARNr):** se halla combinado con proteínas para formar los ribosomas, donde representa unas 2/3 partes de los mismos. En procariotas, la subunidad mayor del ribosoma contiene dos moléculas de ARNr y la subunidad menor, una. En los eucariotas, la subunidad mayor contiene tres moléculas de ARNr y la menor, una. En ambos casos, sobre el armazón constituido por los ARNm se asocian proteínas específicas. El ARNr es muy abundante y representa el 80 % del ARN hallado en el citoplasma de las células eucariotas. Algunos ARN ribosómicos son el componente catalítico de los ribosomas; se encargan de crear los enlaces peptídicos entre los aminoácidos del polipéptido en formación durante la síntesis de proteínas.

Lípidos

Estas moléculas están constituidas por átomos de carbono, hidrógeno y en menor medida oxígeno, aunque pueden presentar también otros como azufre, fósforo y nitrógeno (unidos entre sí por uniones químicas de tipo covalente).

Se consideran lípidos² aquellas moléculas orgánicas que son insolubles en agua y solubles en solventes orgánicos no polares, como cloroformo, éter y benceno. Aquí se reúne a un grupo muy heterogéneo de biomoléculas que incluye a:

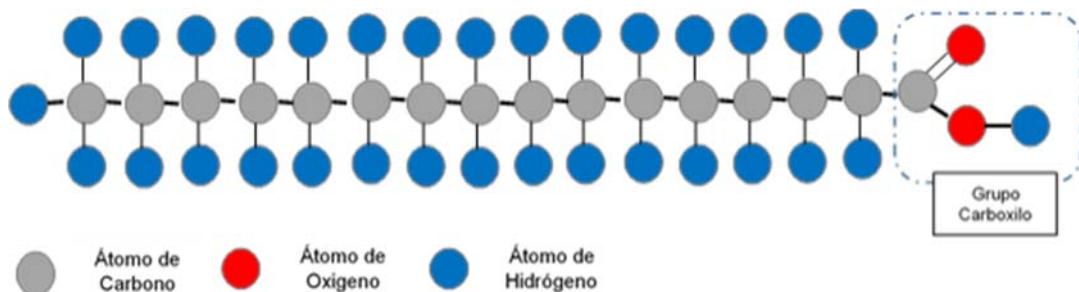
- **Ácidos grasos** presentan en su constitución siempre un número par de carbonos, los carbonos se unen entre sí por enlaces covalentes (simples o doble). Tomando como referencia la unión covalente entre los carbonos de los ácidos grasos, podemos decir que aquellas cadenas de carbono que presentan uniones covalentes simples se denominan ácidos grasos saturados. Los que presentan al menos enlace covalente doble se denominan insaturados. El ácido esteárico es un ácido graso saturado, mientras que el ácido oleico es insaturado.

² Los lípidos son biomoléculas que no presentan la capacidad de formar polímeros por lo que **no son consideradas macromoléculas**.

La degradación de los ácidos grasos le aporta a una célula una cantidad de energía (6 veces mayor) que la energía que puede desprender de la degradación de la glucosa. La presencia de uno u otro tipo de enlace junto con el número de carbonos de esa molécula determinan el estado físico de esa molécula a temperatura ambiente. Los ácidos grasos son insolubles en agua y forman parte de la composición de las moléculas de triglicéridos y fosfolípidos.

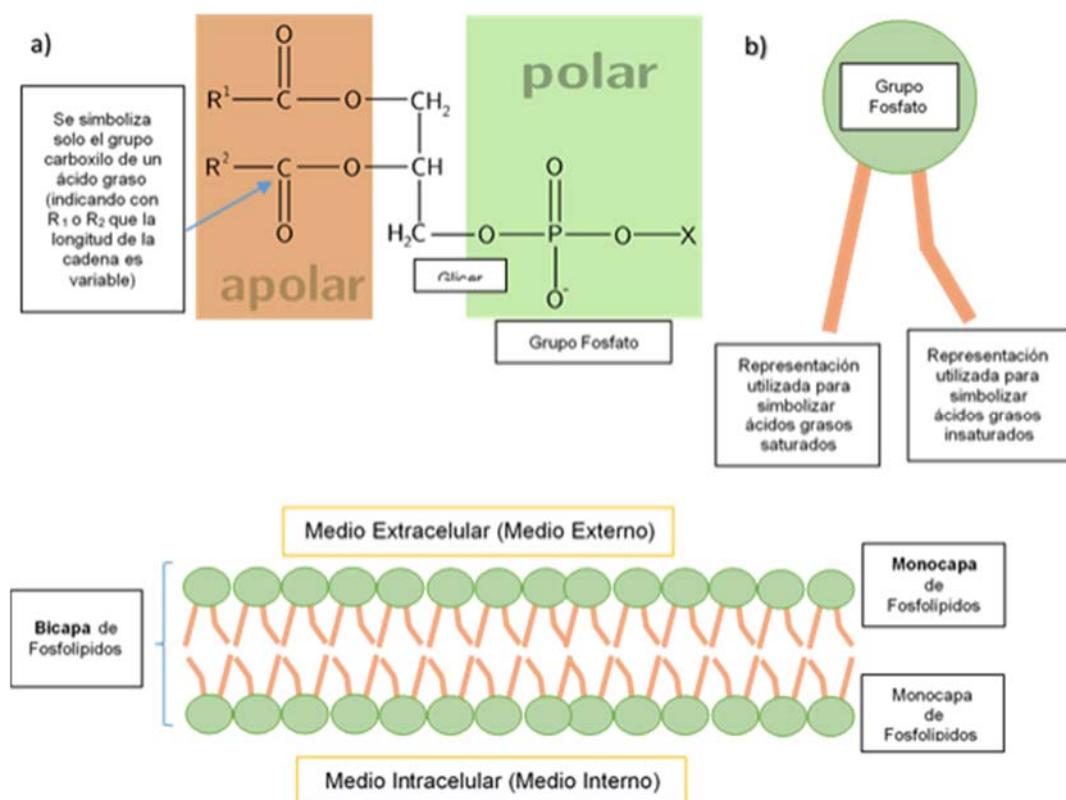
- Los **triglicéridos** son moléculas pequeñas constituidas por un alcohol llamado glicerol, los cuales se unen covalentemente con tres moléculas de ácidos grasos (que pueden ser iguales o diferentes entre sí, presentar o no enlaces dobles o simples).
Las grasas son un tipo de triglicérido, presente en las células animales o sus productos (carnes, leche, crema) que a temperatura ambiente se presentan sólidas porque están constituidas por ácidos grasos saturados (son aquellos que presentan enlaces covalentes simples, como se representa en la Figura 2.14).
Los aceites, de naturaleza vegetal, son líquidos porque están constituidos por ácidos grasos insaturados (enlaces covalentes dobles).
Los triglicéridos, también son insoluble en agua. Cuando la célula requiere energía se rompen los enlaces que unen los ácidos grasos al glicerol participando de reacciones metabólicas que liberan energía.
- Los **fosfolípidos** son moléculas pequeñas constituidas por glicerol, dos ácidos grasos y un grupo fosfato. Este tipo de lípido es el componente mayoritario de las membranas celulares tanto en células procariotas como eucariotas.
Estas moléculas como el resto de los lípidos tienen una porción de la misma que es insoluble en agua (la porción constituida por las dos cadenas de ácidos grasos); pero el resto de la molécula formada por el glicerol y el fosfato son solubles en agua. Al grupo fosfato suele unirse un grupo funcional polar que le otorga características propias y da nombre al fosfolípido.
En una misma molécula de fosfolípido encontramos una región soluble o hidrofilia y una región insoluble o hidrofobia. Las moléculas con esta característica: poseer una región polar, soluble en agua (hidrofílica) y una región no polar, insoluble en agua (o hidrofóbica) se denominan moléculas **anfipáticas**.
- **Esteroides:** Son un grupo de lípidos derivados del ciclopentanoperhidrofenantreno. En este grupo, tenemos diferentes compuestos de importancia fisiológica como el colesterol (un componente importante de las lipoproteínas que circulan en la sangre).
El colesterol (Figura 2.16) es una molécula cíclica, es un componente importante de las membranas celulares animales (no de las vegetales), especialmente abundante en determinados órganos, como cerebro, hígado y riñón. El colesterol es precursor de muchas otras moléculas como las hormonas esteroides, la vitamina D y las sales biliares (Figura 2.17).

Figura 2.14

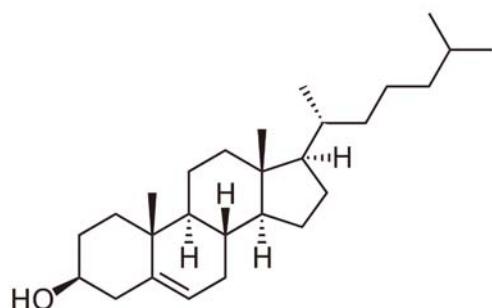


Nota. Representación de la estructura química del ácido palmítico (ácido graso formado por 16 átomos de carbono unidos por enlaces covalentes simples: ácido graso saturado).

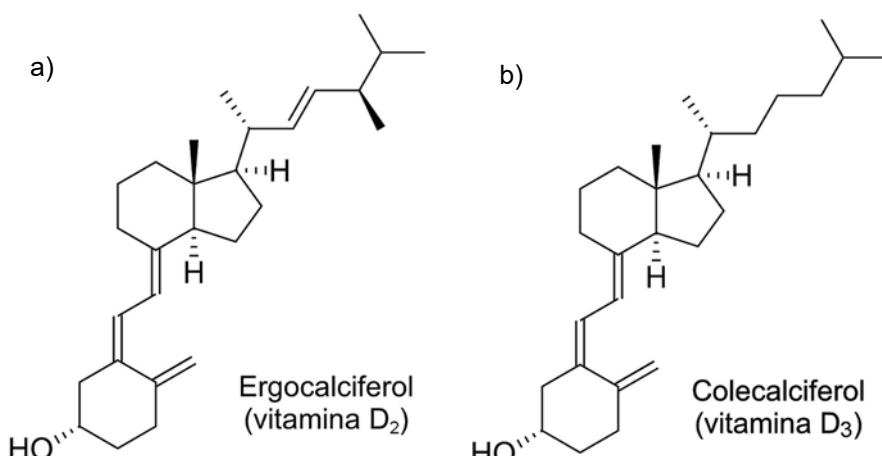
Figura 2.15



Nota. Representación de un fosfolípido. En (a) se muestra la estructura química de generalizada para un fosfolípido. La autoría de la imagen (a) corresponde a) Lennert B, fuente: <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=409308> (b) Representación artística de un fosfolípido (c) su disposición en la bicapa lipídica en las membranas celulares.

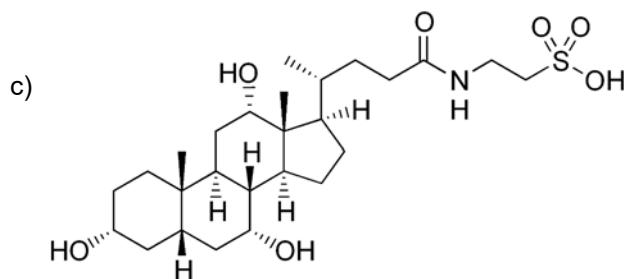
Figura 2.16

Nota. Fórmula desarrollada del colesterol. Fuente: IDe BorisTM - Trabajo propio, Dominio público, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=645994>

Figura 2.17

Fuente: De Calvero - Modificado de WIKIMEDIA COMMONS
File:Ergocalciferol.svg, CC BY-SA 4.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=73285697>

Fuente: De Calvero - Modificado de WIKIMEDIA COMMONS
File:Cholecalciferol.svg, CC BY-SA 4.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=73285850>



Fuente: De Edgar181 - Trabajo propio, Dominio público, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=6989178>

Nota. Fórmulas desarrolladas de los derivados del colesterol. (a) y (b) vitamina D, (c) ácido taurocólico (se origina a partir del ácido cólico, uno de los ácidos biliares).

Referencias

- Alberts, B.; Johnson, A.; Lewis, J.; Raff, M.; Roberts, K.; Walter, P. (2016) *Biología molecular de la célula*. Barcelona: Ediciones Omega S.A.
- Audesirk, G.; Audesirk, T. y Byers, B. (2016). *Biología. La vida en la tierra con fisiología*. México: Editorial Pearson
- Blanco A. (2017). *Química Biológica*. Buenos Aires: El Ateneo.
- Curtis, H; Barnes, S; Schnek, A; Massarini, A. (2016). *Introducción a la Biología en contexto social*. Argentina: Ed. Médica Panamericana.
- Enríquez M, y Partida J (2016). Ácidos nucleicos. *Biología Molecular. Fundamentos y aplicaciones en las ciencias de la salud*. México McGraw Hill.
- Lehnninger, A.L., D.L. Nelson y M.M. Cox. (2001). *Principios de Bioquímica*. España: Omega
- MnKee, T y McKee, J.R (2016) *Bioquímica. Las bases moleculares de la vida*. McGraw Hill
- Starr C; Tagart R. Biología. (2008). *La unidad y la diversidad de la vida*. Thomson Editores.

CAPÍTULO 3

Organismos procariotas y eucariotas. Virus

Claudia Luján Del Re

Clasificaciones y criterios de clasificación

Seguramente a diario separas y ordenas los productos alimenticios perecederos de aquellos que no lo son, o los productos de limpieza y cosmética de los comestibles. ¿Te preguntaste qué te llevó a realizar esta secuencia de pasos? Otras personas como vos también lo hicieron y lo siguen haciendo: algunos separan y organizan lo presente en el ámbito domiciliario, otro en el ámbito laboral y otros lo hacen con la diversidad de seres vivos conocidos en cada época.

Por ejemplo, Aristóteles (350 a.C) observó sistemáticamente y recopiló datos sobre características macroscópicas de diferentes animales y con los conocimientos de esa época, construyó un procedimiento que le permitió diferenciar vertebrados de invertebrados (él se refirió a los primeros como enaima y a los segundos como anaima). ¿Qué tomaba en cuenta Aristóteles para establecer esa diferenciación? Tomaba en cuenta las similitudes y diferencias macroscópicas: como la apariencia y estructuras de esos animales (no sólo externas, sino también internas). Como verás esta forma de organizar los animales observados en ese momento, es un ordenamiento artificial; es una construcción teórica realizada en ese momento histórico por Aristóteles. Esa forma de clasificar a los animales fueron el marco de referencia que condicionaron la interpretación y la observación de los animales durante la Edad Media y el Renacimiento.

Volvamos a la pregunta inicial ¿Te preguntaste qué te llevó a realizar esta secuencia de pasos que te permite separar y ordenar? Sin darte cuenta realizaste procedimientos que te llevaron a **clasificar**: reconociste diferencias y similitudes, estableciste agrupaciones en función de esas características que reconociste y seleccionaste criterios que te permitieron por ejemplo guardar primero aquellos comestibles que necesitan refrigeración de aquellos que se mantienen a temperatura ambiente.

Las **clasificaciones** son construcciones teóricas formuladas por la comunidad científica para ordenar la diversidad natural en clases o grupos según un criterio de clasificación. Estas clasificaciones plantean un **ordenamiento artificial**, esos grupos o clases son **construcciones mentales** desarrolladas por las personas que hacen ciencia para organizar la información disponible en un periodo determinado.

Pero ¿qué es un criterio de clasificación? Un **criterio de clasificación** es el atributo o característica que se tendrá en cuenta para separar en grupos o clases. Algunos criterios utilizados en biología pueden ser morfológicos, fisiológicos, citológicos y químicos.

A partir de lo expresado conviene entonces hacer algunas aclaraciones:

- propondremos diferentes clasificaciones ¿en qué difieren de otras clasificaciones presentes en otros textos? La diferencia radica en el criterio de clasificación que tomaremos como referencia al organizar los grupos que mencionamos. Será importante entonces que comiences a prestar atención a las clasificaciones propuestas por diferentes autores y a qué criterio utilizaron al establecer dicha clasificación.
- optamos por un esquema clasificatorio, lo que no significa que sea el único; sino el que seleccionamos para ordenar el conocimiento en este libro (en función de nuestros fines).

¿Dibujamos lo que observamos?

Las personas expresamos lo que sentimos, lo que vemos, lo que queremos decir a través de diferentes lenguajes y la ciencia como emprendimiento humano, no está exenta de ello. Las personas que hacen ciencia, tanto en los procesos de investigación como en los de comunicación de la misma, se han valido de representaciones no verbales como: las ilustraciones científicas, las fotografías o los dibujos.

Algunas aclaraciones:

- Algunas imágenes que aparecerán en este texto o en aquellos que usarán durante su formación, fueron obtenidas utilizando alguna **técnica** o algún **instrumento** que permite la observación. Por ejemplo, cuando leemos en la referencia de una imagen que se utilizó una tinción como la de Gram o que esa imagen fue obtenida por microscopía de barrido. Podríamos decir entonces, que esas representaciones visuales (no verbales) son **representaciones** de tipo **instrumental** (Galagovsky y Adúriz Bravo, 2001).
- Los dibujos que hemos visto sobre anatomía humana de Leonardo da Vinci o las ilustraciones y descripciones realizadas por Robert Hooke en Micrografía o las imágenes que presentamos en este libro; también son representaciones visuales (no verbales); pero a diferencia de las anteriores son **representaciones** de tipo **artísticas** (Galagovsky y Adúriz Bravo, 2001).

Estas representaciones artísticas están atravesadas por: los intereses investigativos y por el conocimiento que tenga esa persona que observa y por los instrumentos disponibles para esa observación. Por eso, no todo lo que se observa se representa en un dibujo; ni todo lo que se dibuja se ve como tal si se compara una representación artística con una instrumental.

Las representaciones artísticas sobre las células son recursos que nos permiten explicar: esa diversidad de formas celulares, las diferencias entre diferentes tipos celulares (en relación con los componentes intracelulares y extracelulares) o la organización de un determinado tipo celular. Son manifestaciones artísticas, **no son la entidad real**. Este tipo de representación fueron las que primeramente ilustraron los textos.

Tipos celulares conocidos hasta el momento

Como se desprende de la teoría celular, independientemente del ser vivo al que hagamos referencia, todos ellos están constituidos por una o más células. Esta proposición permite diferenciar y caracterizar aquello que tuvo o tiene vida de aquello que es inerte (no tiene, ni tuvo vida).

Nuestra intención ahora es describir la organización de una célula, para ello podríamos separar (mentalmente) a esa célula que queremos describir del resto de los componentes que la rodean, por ejemplo, del resto de las células que componen un tejido o que forman una colonia.

Entonces, vamos a pensar a esa célula como un **sistema** que posee un medio interno (llamado **citoplasma**) que se encuentra separada del medio externo por una membrana, **la membrana plasmática o celular**. En este caso de estudio, la célula tiene una membrana celular que delimita claramente el medio intracelular del medio extracelular, es decir, existe una estructura observable mediante técnicas e instrumentos que nos permite describir a este sistema que vamos a estudiar.

A los sistemas biológicos y no biológicos se los suele clasificar (tomando en cuenta como criterio de clasificación si el sistema intercambia o no materia y energía con el medio externo) en sistemas aislados, cerrados y abiertos. De acuerdo a esta clasificación, la célula intercambia tanto materia como energía con el medio extracelular, se la considera un **sistema abierto**. La célula sintetiza azúcares, proteínas o moléculas de ADN y como producto de algunas reacciones químicas se genera por ejemplo dióxido de carbono: CO_2 . Para algunos tipos de células, la permanencia de ese dióxido de carbono en su interior ocasiona su muerte. Por ejemplo, para las células de nuestro cuerpo el dióxido de carbono (CO_2) debe ser eliminado de cada una de nuestras células. Es ese dióxido de carbono el que se elimina de nuestro cuerpo al momento de exhalar el aire durante la respiración externa.

Cada célula a pesar de intercambiar constantemente materia y energía con el medio extracelular, mantiene una **composición química interna constante**; que difiere del medio externo (lo cual posibilita ese intercambio). Ese medio interno puede mantenerse estable dentro de cierto rango, compatible con la vida de ese tipo de célula.

A nivel celular ocurren reacciones químicas vinculadas tanto con la transformación de la energía como de la materia, el conjunto de esas reacciones fisicoquímicas constituyen el **metabolismo celular**. El metabolismo celular ocurre en todas las células, sin embargo, los procesos de transformación de la energía y de síntesis y degradación de la materia difieren de un tipo celular a otro. Sostener el metabolismo celular, la integridad celular, autorregularse y autoperpetuarse en el tiempo implica que la célula también intercambie información. Ese intercambio de información puede darse entre:

- La célula y el medio extracelular. Las células a nivel de la membrana plasmática poseen receptores celulares, que les permiten “sensar” cambios en la composición química de ese medio externo. Otros receptores celulares permiten la comunicación entre células cercanas entre sí o de órganos diferentes.
- El intercambio de información puede darse entre células, por ejemplo, durante la fecundación o a nivel de la división celular (proceso de meiosis) o el intercambio de

información puede darse en el interior de la célula, por ejemplo entre estructuras celulares diferentes. Los seres vivos se caracterizan por poseer un tipo de información: la **información genética** contenida en el **material genético o ADN (ácido desoxirribonucleico)**. Las **moléculas de ADN** determinan que una célula se perpetúe en el tiempo, generación tras generación (autoperpetuación); pero además, de ella depende la autorregulación de la célula y por tanto la integridad celular.

Teniendo en cuenta cómo es la estructura (la organización de los componentes celulares) se han clasificado a las células en dos tipos celulares: célula **procariota** y célula **eucariota**. En ambos tipos celulares se pueden reconocer tres componentes:

- Definiendo los límites de la célula se describe la **membrana plasmática o celular**, que **determina** que la célula exista como una entidad diferente de su entorno; actúa como una **barrera selectiva** ya que condiciona el intercambio de sustancias (materia) el medio interno y el medio externo.
- El **citoplasma** representa el medio interno o intracelular y está contenido por la membrana celular, que lo separa del medio externo o extracelular.

En la célula procariota la membrana plasmática delimita un único compartimiento celular, mientras que el citoplasma de la célula eucariota está subdividido en compartimentos delimitados por membranas intracelulares que son funcionalmente diferentes. Cada compartimiento, llamado **orgánulo u organela** realiza el mismo tipo de función en las diferentes células eucariotas. Estos orgánulos a los que hacemos referencia son: las mitocondrias, los cloroplastos, el complejo de Golgi, los retículos endoplasmáticos (liso y rugoso), las diferentes vesículas, los peroxisomas, los lisosomas, los diferentes plástidos (por ejemplo, los cloroplastos).

El desarrollo de un orgánulo en detrimento de otro, está vinculado con la especialización con el estado de esa célula. Estos orgánulos están relacionados con el citoesqueleto (en el citoplasma), determinando en algunos casos su ubicación en posiciones características dentro del citoplasma. Es posible observar al microscopio la presencia de los retículos endoplasmáticos en proximidad con el núcleo.

- Ambos tipos de células tienen **material genético o ADN**. En la célula eucariota el ADN tiene una disposición lineal y está asociado a proteínas, mientras que en la célula procariota el ADN tiene una disposición circular (los extremos de la molécula están unidos).

Eucariota (eu, en griego significa “verdadero” y karyon, significa “núcleo”) el uso de este término da cuenta de la existencia de una doble membrana llamada **envoltura nuclear** que delimita y separa el **núcleo** de los demás componentes celulares. En ese núcleo se encuentran dispuestas las moléculas de ADN en una célula eucariota

En la célula procariota, la envoltura nuclear (y el núcleo) están ausentes; por tanto, la única molécula de ADN circular se encuentra ubicada en una región definida del citoplasma denominada **nucleoide** (que significa “semejante al núcleo” “o especie de núcleo”). De hecho, la palabra procariota deriva del griego pro que significa “antes de” y karyon que significa “núcleo”.

La bacteria más estudiada en las investigaciones biológicas

Las bacterias son seres vivos **unicelulares** (formados por una única célula) de tipo procariota. Son organismos microscópicos con un tamaño de 0.1 a 5 ó más μm (micrómetros) de longitud, que pueden presentar diferentes **formas** (morfologías):

- Las bacterias con forma esférica o redondeada se denominan cocos, (del latín *coccus*, esférico). A veces, no se observan formas esféricas perfectas, sino ovoides u ovales. Dentro de este grupo se encuentran los gonococos, como *Neisseria gonorrhoeae*, bacteria causante de la gonorrea. Esta enfermedad puede transmitirla la persona gestante al feto si se adquiere la infección durante la gestación puede originar un aborto espontáneo o un parto prematuro. Si no se trata, el feto puede infectarse en el momento del parto al pasar por el cuello del útero y adquirir la enfermedad.
- Los bacilos, son bacterias descritas por los microbiólogos con forma de “bastones” los cuales pueden parecer bastones cortos o largos, con extremos redondeados, puntiagudos o rectos.

Ejemplo de bacterias con esta forma son los *Bacilos de Doderlein*, los cuales fueron identificados por primera vez en 1894 por el médico alemán A. Doderlein, al estudiar una muestra de secreción vaginal. Estas bacterias, son las bacterias que predominan normalmente en la microbiota vaginal, encontrándose de 10 a 100 millones por gramo de fluido. Producen y liberan agua oxigenada (H_2O_2) y ácido láctico, estos productos liberados por estas bacterias impiden el desarrollo de otras formas bacterianas y de hongos (impidiendo la colonización de la microbiota vaginal). En la vaginosis bacteriana existe un desequilibrio de la microbiota permanente, que implica un descenso de los bacilos de Doderlein. La vaginosis bacteriana se caracteriza por un flujo blanquecino grisáceo, homogéneo, maloliente y excesivo. No suele existir inflamación vulvar ni vaginal.

- Los vibriones son microorganismos que presentan una curvatura en su célula, en tanto los espirilos (del latín *spira*, espiral), son bacterias que presentan varias curvaturas en su célula y tienen forma de “S” retorcida.

T. pallidum pallidum (*T. pallidum*) es una bacteria de forma espiralada con alta movilidad. Esta variedad de espiroqueta es el agente patógeno de la sífilis que puede ser transmitida por vía transplacentaria (sífilis congénita), por contacto sexual o no sexual, cuando una persona presenta lesiones en las fases primaria y secundaria de esta enfermedad.

El análisis y descripción de la morfología bacteriana es un criterio de clasificación que ha permitido agruparlas en: espirilos, vibriones, bacilos y cocos. Desde el punto de vista microbiológico no solo interesa la forma de las mismas sino también la disposición espacial que adoptan. Esta disposición está dada por los planos en los que se divide cada célula bacteriana.

Entre esas agrupaciones tenemos:

- las bacterias en forma de coco, pueden presentarse como cocos aislados, individuales (son monococos) o estar unidas de a dos (diplococos) o esos cocos pueden agruparse

formando cadenas de diferentes longitudes (estreptococos) o agruparse en racimos (esta agrupación se denomina estafilococos).

Streptococcus agalactiae, es el microorganismo más frecuentemente involucrado en infección neonatal por transmisión vertical: persona gestante - feto. La prevención de la infección neonatal precoz consiste en la identificación de personas gestantes portadoras de este estreptococo mediante un cultivo obtenido de exudado vaginorrectal, el cual de realizarse en las 35-37 semanas de gestación y la administración de profilaxis antibiótica intraparto.

- Los bacilos al igual que los cocos, pueden presentarse aislados (monobacilos), dispuestos de a pares diplobacilos, unidas por sus extremos, estreptobacilos.

Dentro del variado espectro bacteriano, el foco de atención de los biólogos moleculares ha sido la bacteria *Escherichia coli* (*E. coli*), esto se ha debido a que:

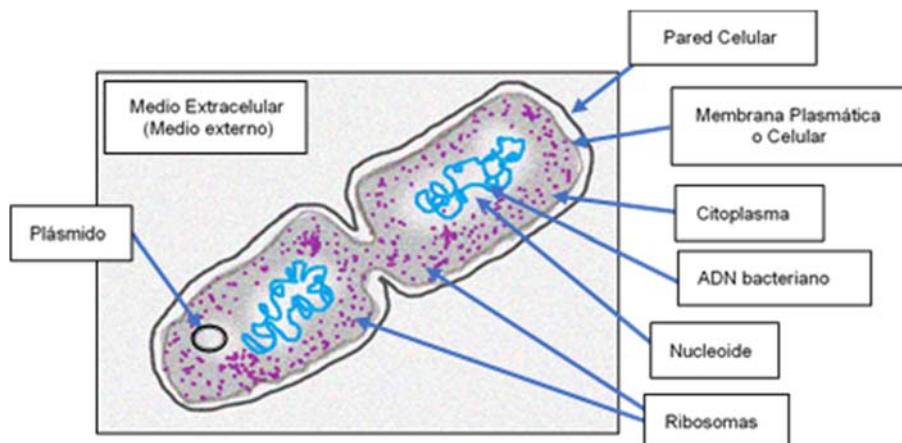
- resulta fácil encontrarla, ya que coloniza tempranamente el intestino de los animales homeotermos y forma parte de la microbiota intestinal de mamíferos (es posible aislarla prácticamente de cualquier persona); pero también es frecuente encontrarla en alimentos, agua y plantas. Hay descritos grupos de *E. Coli* patógenos que producen por ejemplo cuadros de diarrea.
- Son fáciles de cultivar y reproducir en el laboratorio. Crecen rápidamente en muchos nutrientes diferentes (por lo que su producción puede ser a escala industrial). Una sola bacteria *E. coli* a 37 °C se puede dividir una vez cada 20 minutos; repitiendo este proceso durante 11 horas se obtiene una colonia con casi diez mil millones de individuos.

Lo anterior son algunas de las razones por las que *E. coli* ha sido un organismo procariota modelo en los estudios científicos. Desde su descubrimiento en 1884 por el microbiólogo y pediatra alemán Theodor Escherich hasta el momento, los microbiólogos se han centrado en conocer y analizar el metabolismo, división y fisiología de este bacilo (ver Figura 3.1).

Figura 3.1

Nota. Esta imagen fue obtenida por James D. Jamieson, utilizando microscopía electrónica de transmisión (aumento original x12.000) En el centro de la imagen se observa una bacteria E.coli en división. Las regiones más claras corresponden al nucleoide –sitio de localización del material genético en la célula procariota. James D. Jamieson (2012) CIL:37254, Escherichia coli. CIL. Dataset. <https://doi.org/doi:10.7295/W9CIL37254>

Con fines explicativos la imagen anterior la representaremos de forma artística, de modo que permita describir otros aspectos aún no mencionados de esta bacteria.

Figura 3.2

Nota. Esta imagen artística es una reinterpretación de la imagen (3.1). En la misma se representa la organización de algunos de los componentes celulares presentes en E. coli (no se presentan a escala). E. coli es un bacilo que mide 1 μm de longitud por 0.35 μm de ancho (aunque esto puede variar dependiendo de la cepa bacteriana).

Por fuera de la membrana plasmática o celular se encuentra la **pared celular** que le otorga rigidez a la célula, protege su contenido, funciona como mediadora en todas sus relaciones con

el entorno. La pared celular no es una estructura exclusiva de las bacterias –también se encuentra en las células eucariotas de plantas y hongos. La constitución química de esta pared varía según el ser vivo al que hagamos referencia (ver cuadro 3.1). En el caso de *E.coli* la pared celular está constituida fundamentalmente por un tipo de hidrato de carbono llamado peptidoglucano o mureína. Las eucariotas de plantas poseen una pared celular cuyo componente fundamental es también un hidrato de carbono, denominado celulosa (ver el apartado referido a biomoléculas, polisacáridos).

En el citoplasma se encuentran **ribosomas**, estructuras vinculadas con la síntesis de proteínas; que están constituidos por ARN_r y proteínas. En las bacterias estas estructuras a veces se hallan unidas a una molécula de ARN_m conformando un polisoma o polirribosoma.

Los ribosomas están formados por dos subunidades (denominadas mayor y menor), los ribosomas en procariotas tienen un coeficiente de sedimentación de 70 S mientras que en las células eucariotas ese coeficiente de sedimentación de los ribosomas es de 80 S (S simboliza a las unidades Svedberg, que indican la velocidad con que sedimentan estas partículas cuando son centrifugadas en el laboratorio). Separado físicamente del ADN bacteriano suelen aparecer otra molécula de ADN (también circular) -que se replica de forma independiente del ADN bacteriano y que se vincula por ejemplo con la resistencia bacteriana a los antibióticos. Esta molécula de ADN se conoce con el nombre de **plásmido**.

Otras estructuras presentes en *E.coli*:

- Por fuera de la pared celular, poseen una estructura denominada **cápsula** que les permite protegerse contra la deshidratación y contra el ataque de células fagocíticas del sistema inmune de un hospedador (no fue representada en la Figura 3.2).
- Algunas especies tienen **flagelos** (que son estructuras vinculadas con el desplazamiento) y **las fimbrias** están vinculadas con la adhesión a superficies. Un tipo de **pili** (especializado) está implicado en el traspaso del plásmido de una célula a otra. Este flagelo bacteriano tiene una composición química diferente al flagelo presente en células eucariotas (por ejemplo, en un espermatozoide). El flagelo bacteriano está constituido por una proteína llamada flagelina, en tanto el flagelo en células eucariotas está constituido por una proteína llamada proteína tubulina (que conforma los microtúbulos, los cuales constituyen el flagelo). El flagelo bacteriano está ubicado por fuera de la membrana plasmática y tiene un movimiento rotatorio, en las células eucariotas el flagelo se inserta a través de los cuerpos basales a la membrana plasmática y tiene un movimiento de flexión.

Cuadro 3.1

Característica analizada	Modelo de célula Prokariota	Modelo de célula Eucariota
Tamaño	1 a 10 μm de diámetro	10 y 30 μm .
Núcleo	No posee	Presentan un núcleo (limitado por la envoltura nuclear)
Material genético	1 molécula de ADN circular (ubicado en el nucleoide)	Más de 1 cromosoma lineal (ubicados en el núcleo)
ADN extranuclear	Plásmido (ADN circular)	ADN circular presente en mitocondrias y cloroplastos (célula vegetal)
Compartimientos intracelulares delimitados por membranas	Ninguno	Varios intracelulares (limitados por membranas): núcleo -mitocondrias – vesículas – lisosomas – cloroplastos - retículos endoplasmáticos (liso y rugoso)–Aparato de Golgi - vacuolas
Ribosomas	Más pequeños (70s). Subunidad mayor 50 S Sub unidad menor 30 S	Más grandes (80s). Subunidad mayor 60 S Sub unidad menor 40 S
Pared celular	Compuestas de mureína, ácido teicoico, entre otros.	En plantas (de celulosa), en hongos (de quitina)
Flagelo	Constituido por flagelina Movimiento rotatorio Por fuera de la membrana celular	Constituido por tubulina Movimiento de flexión Insertado en la membrana celular o plasmática

Nota. En el siguiente cuadro se sintetizan algunas similitudes y diferencias entre la célula procariota (de una bacteria tipo como E.coli) y una célula eucariota generalizada.

Clasificaciones biológicas

El tipo de célula es uno de los criterios que tiene en cuenta la comunidad científica al momento de organizar en grupos o categorías la diversidad de seres vivos conocidos. Tomando este criterio de clasificación conjuntamente con el tipo de nutrición y el número de células que conforman a un ser vivo, Robert Whittaker (1924-1980) propuso en 1969 una clasificación general de los seres vivos en cinco categorías llamadas reinos: distingue así al reino Monera (que reunía a todas las bacterias), el Reino Protista (conformado por protozoos), el Reino Fungi (que agrupa a los hongos), y los Reinos Animalia y Plantae.

En 1978, el mismo Robert Whittaker conjuntamente con Lynn Margulis proponen una modificación de la clasificación anterior al incluir a las algas dentro del reino Protista. Con esta modificación el antiguo reino Protista pasó a denominarse Protocista. Hasta este tiempo la categoría más abarcativa era el reino (ver Cuadro 3.2).

Los nuevos métodos de análisis molecular de las proteínas, ADN y ARN (ácido ribonucleico) han permitido comparar y establecer nuevas relaciones evolutivas entre seres vivos. El análisis

del ARN (particularmente de un tipo de ARN, el ARN ribosomal (ARNr) condujo a Carl Woese y su equipo de trabajo a demostrar que los seres vivos que eran clasificados en el reino monera, genéricamente llamadas bacterias, tenían un origen evolutivo diferente. A partir de este hallazgo, este microbiólogo estadounidense propone en 1990 una nueva categoría de clasificación llamada Dominio, diferenciando así tres dominios: Dominio Eukarya (que reúne a todos los seres vivos formados por células eucariotas, sean estos unicelulares o pluricelulares) y los Dominios Bacteria y Archaea (reúne a todos los organismos con célula procariote tanto unicelulares como coloniales).

Cuadro 3.2

Comparación de las categorías jerárquicas propuestas en cada sistema clasificatorio

Robert Whittaker (1969)	Whittaker - Lynn Margulis (1978)	Carl Woese (1990)
Reino <u>Monera</u> (bacterias, por ejemplo: <u>Escherichia coli</u> – <u>Bacillus</u> – <u>Thermofilum</u> – <u>Sulfolobus</u>)	<p>Reino <u>Monera</u> (bacterias):</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Escherichia coli</u> - <u>Neisseria gonorrhoeae</u> - <u>Streptococcus agalactiae</u> <p>- <u>Thermofilum</u></p> <p>- <u>Sulfolobus</u></p>	DOMINIO BACTERIA
Reino <u>Protista</u> (protozoos)	Reino <u>Protocista</u> (protozoos, algas, mohos del limo y otros organismos acuáticos)	DOMINIO EUKARYA
Reino <u>Fungi</u> (hongos y líquenes)	Reino <u>Fungi</u>	
Reino <u>Plantae</u> (musgos, helechos, plantas con y sin flores)	Reino <u>Plantae</u>	
Reino <u>Animalia</u> (invertebrados y vertebrados)	Reino <u>Animalia</u>	

En el **Dominio Bacteria** se encuentran organismos con célula de tipo procariota, aquí se hallan todos los procariotas conocidos causantes de enfermedades (bacterias patógenas) así como formas no patógenas como: *Azotobacter*, una bacteria fijadora de nitrógeno en estado libre o las cianobacterias que son microorganismos procariotas que en sus procesos metabólicos generan oxígeno molecular (O_2). A este grupo también pertenecen todas las bacterias que mencione hasta el momento y que fueron descritas tomando como organismo modelo a la bacteria *E. coli*.

El **Dominio Archaea** está conformado por organismo procariotas, que antes de los estudios de Carl Woese (finales de los 1960) eran considerados bacterias, hoy se sabe que están evolutivamente más relacionados con los seres vivos que pertenecen al dominio Eukarya (con célula de tipo eucariota) que, con las bacterias, que son procariotas.

Algunas características de estos organismos procariotas son:

- Son de tamaño microscópico, presentan formas parecidas a las bacterias (cocos y bacilos) pero hay formas irregulares y aquí se encuentra el primer microorganismo cuadrado (*Haloquadratum walsbyi*) una arquea descubierta en 1980 en la Península del Sinai.
- Presentan una estructura similar a las bacterias: ADN circular, membrana plasmática, pared celular, citoplasma y ribosomas. Sin embargo, la pared celular no presenta peptidoglucanos (como en las bacterias) y la membrana celular de las arqueas presenta fosfolípidos que contienen hidrocarburos de cadena muy larga y ramificada, unidos al glicerol por una unión de tipo éter. En las bacterias, los fosfolípidos presentes en la membrana celular presentan ácidos grasos unidos al glicerol por uniones de tipo éster).
- Las arqueas no realizan fotosíntesis y hasta el momento no se conocen formas patógenas. En el intestino de las personas y los rumiantes hay una arquea metanógena: *Methanobrevibacter smithii*, está presentes en grandes cantidades y contribuyen a digerir el alimento –generando gas metano. Las arqueas son de gran importancia biotecnológica: son utilizadas para producir biogás, depuración de aguas y disolventes orgánicos.

El **Dominio Eukarya** agrupa a organismos poseedores de una o más células de tipo **eucariota**. Aquí presentamos una explicación escueta sobre este tipo celular dado que en los capítulos siguientes se describirá con mayor detalle. Algunas consideraciones sobre la célula eucariota:

- Hay células eucariotas que son visibles a simple vista, como la yema de un huevo de ave o reptil que puede medir más de 10 centímetros (decenas de miles de μm) pero la mayoría son microscópicas.
- Al igual que en los dominios anteriores las células eucariotas presentan formas variadas asociadas al medio extracelular en el que se encuentran o en el cual se desplazan, a la presencia o no de pared celular y a la función que cumplen.
- Este tipo celular presenta una envoltura nuclear de doble membrana que delimita un compartimento llamado núcleo. Ese núcleo no siempre es único, los hepatocitos son células binucleadas mientras que las células musculares esqueléticas son multinucleadas y los glóbulos rojos son anucleados, en la etapa final de su diferenciación.
- En este dominio las células eucariotas pueden presentar una pared celular, como es el caso de las células que conforman a una planta o a los hongos o a las algas. Las paredes celulares de hongos y algas están constituidas por un hidrato de carbono (un polisacárido denominado quitina), mientras que la pared de las células vegetales posee en su constitución celulosa. Los mencionados hidratos de carbono no se encuentran en la pared celular de las bacterias. Las células presentes en animales carecen de pared.

- Otra particularidad, si se quiere establecer una diferenciación con los otros dominios es que el material genético o ADN además de ser lineal, se encuentra asociado a proteínas constituyendo la cromatina, que presenta diferentes grados de enrollamiento, el máximo nivel de compactación corresponde al cromosoma.
- En las células eucariotas también encontramos ADN extranuclear, las mitocondrias y los cloroplastos (estructuras membranosas presentes en organismos fotosintéticos) presentan ADN circular (como el bacteriano) pero de mayor tamaño (mayor número de pares de bases de nucleótidos).
- El citoplasma de las células eucariota presenta un sistema de filamentos proteicos denominado **citoesqueleto**, que le permiten a la célula mantener su morfología celular, reordenar sus componentes internos luego de dividirse o traspasar por ejemplo la pared de un vaso sanguíneo y participar en el mecanismo de la coagulación (en el caso de las plaquetas) o poder fagocitar un microorganismo patógeno que invadió una célula (como es el caso de los macrófagos). El citoesqueleto permite el anclaje de las organelas y el movimiento de estas dentro del citoplasma.
- Las células eucariotas presentan un flagelo insertado en la membrana celular (el cual se detalla en el capítulo 5). Además de esta estructura se pueden encontrar **cílios o cilias** que al igual que el flagelo es de naturaleza proteica.

¿Y los virus?

Como ya se mencionó en el capítulo 1, las características utilizadas para clasificar los seres vivos (presencia y tipo de células, nutrición, tipo de reproducción) no están presentes en los virus, de ahí que no sean considerados seres vivos.

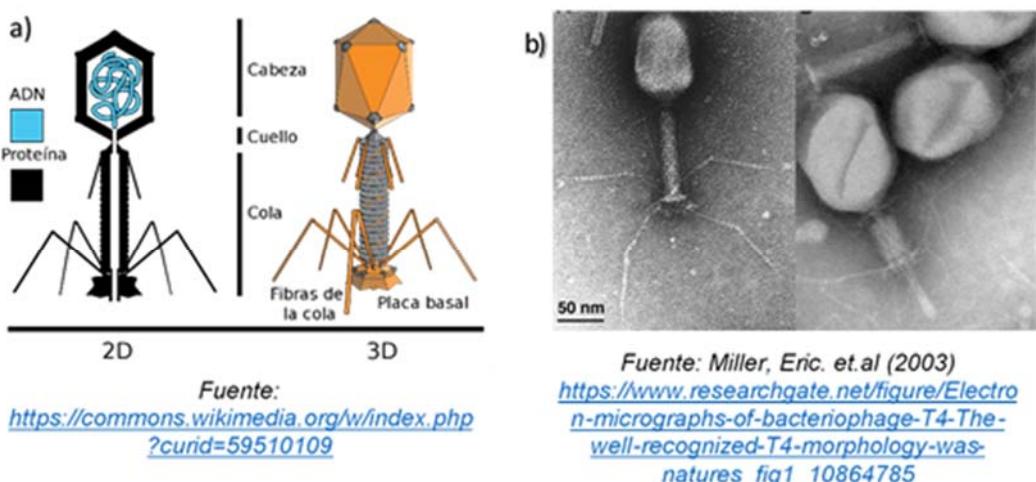
Los virus son *parásitos intracelulares obligados* que están formados por **un ácido nucleico**, DNA o RNA, (si tiene ADN no tendrá ARN y viceversa), de cadena simple o doble, encerrado en una **cápside proteica**, en algunos casos rodeada por una **envoltura lipoproteica**.

Las proteínas de la cápside pueden tomar distintas formas. La cápside puede estar rodeada por capas adicionales o tener otras estructuras proteicas complejas unidas a ella.

Algunos virus poseen, además, una envoltura lipídica, proveniente de la célula infectada, en la que están insertadas proteínas virales.

Las proteínas de la cápside o las proteínas de envoltura determinan la especificidad de un virus; una célula puede ser infectada por un virus si la proteína viral puede "encajar" en uno de los receptores específicos de la membrana celular de ese tipo de célula.

Las primeras imágenes de virus se obtuvieron recién en 1931 (con la invención de la microscopía electrónica), los virus son unas 100 veces más pequeños que las bacterias y presentan una gran diversidad morfológica. En la Figura 3.3 se muestra la morfología de un bacteriófago, un virus que infecta exclusivamente a las bacterias.

Figura 3.3

Nota. (a) Dibujo esquemático de la estructura de un tipo de virus (bacteriófago). (b) Micrografías electrónicas del bacteriófago T4

La rubéola es una enfermedad que se transmite por aire y es causada por el virus *Rubivirus rubellae* (es un virus con ARN que se replica en los ganglios linfáticos del cuello). Esta enfermedad de tipo eruptiva aparece por lo general en la infancia. Cuando afecta a personas gestantes en las 20 primeras semanas de embarazo existe un alto riesgo de que el embrión desarrolle el síndrome de rubéola congénita, asociado con la aparición de defectos congénitos, como pérdida de visión y ceguera, pérdida de audición, patologías cardíacas, discapacidad cognitiva y parálisis cerebral o dificultades a la hora de empezar a caminar. Con posterioridad a las 20 semanas de embarazo (al encontrarse el feto prácticamente desarrollado) los riesgos anteriores disminuyen.

La inmunización se logra con la administración de la vacuna triple viral, que protege no solo contra la rubéola, sino contra el sarampión y las paperas. La vacuna no se debe administrar durante el embarazo ni en los tres meses anteriores a la concepción.

Referencias

- Alberts, B.; Johnson, A.; Lewis, J.; Raff, M.; Roberts, K.; Walter, P. (2016) *Biología molecular de la célula*. Barcelona: Ediciones Omega S.A.
- Audesirk, G.; Audesirk, T. y Byers, B. (2016). *Biología. La vida en la tierra con fisiología*. México: Editorial Pearson
- Curtis, H; Barnes, S; Schnek, A; Massarini, A. (2016). *Introducción a la Biología en contexto social*. Argentina: Ed. Médica Panamericana.
- Di Bartolomeo, S., Gentile, M., Priore, G., Valle, S., & Di Bella, A. (2005). *Streptococcus agalactiae en embarazadas: Prevalencia en el Hospital Nacional Alejandro Posadas*. *Revista argentina de microbiología*, 37(3), 142-144.

Recuperado en 07 de abril de 2023, de:

http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-75412005000300007&lng=es&tlng=es

Ospina Quintero, Natalia, Galagovsky Lydia La célula modelizada: una reflexión necesaria en el ámbito de la enseñanza. (2017). *Revista Química Viva*, 16(2), 41-63 [fecha de Consulta 9 de Abril de 2023]. ISSN: Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=86352507006>

Starr C; Tagart R. Biología. (2008). La unidad y la diversidad de la vida. International Thomson Editores.

CAPÍTULO 4

Membranas celulares y mecanismos de transporte

Claudia Luján Del Re, Viviana Madrid y Valeria Ferretti

Membranas celulares

Las membranas celulares son estructuras fundamentales para la integridad de las células porque no solo establecen los límites físicos de la célula y de los compartimentos intracelulares, sino que están involucradas en múltiples funciones.

Como ya mencionamos en el capítulo 2, en una célula (independientemente del tipo celular) existe siempre una **membrana plasmática o celular**.

En las células eucariotas, dentro de la célula también se encuentran membranas como las que constituyen la **envoltura nuclear** o aquella membrana que delimita a los **organoides** u **organelas**, como los retículos endoplasmáticos (liso y rugoso), el complejo de Golgi (dictiosoma), vesículas, vacuolas, peroxisomas, mitocondrias y plástidos.

Si bien las membranas celulares mencionadas presentan diferencias, asociadas con la estructura y la función específica del compartimento al que se haga referencia, todas ellas están constituidas por moléculas lipídicas y proteicas, que se hallan unidas por interacciones no covalentes. Todas las membranas celulares son estructuras dinámicas: las moléculas que las constituyen son capaces de desplazarse (en el interior de la membrana de la que forman parte) y las membranas celulares se van modificando, acompañando el crecimiento, la diferenciación y la actividad celular.

Algunas funciones asociadas a las membranas celulares son:

- **Delimitar compartimentos.** La membrana plasmática demarca los límites de cualquier tipo celular y las membranas celulares ubicadas al interior de la célula encierran espacios (compartimentos subcelulares o intracelulares)

La formación de estos compartimentos separados por membranas permite que en esos sitios se realicen actividades específicas y que dichas actividades se regulen independientemente de otras actividades celulares.

- De lo anterior se desprende que las membranas celulares se constituyen en una barrera física que permite a cada compartimento poseer una composición química diferencial con respecto al medio circundante. Lo mencionado conlleva a que dentro de los compartimentos se concentren de modo diferencial moléculas y partículas con carga (llamados iones), los cuales pueden tener carga positiva (y se denominan cationes) o

carga negativa (aniones), que permitan establecer gradientes de concentración entre el compartimento y el exterior de ese compartimento. Estos gradientes son los que determinan el movimiento de las sustancias a través de esta barrera, que permite la entrada y salida de determinadas sustancias en determinados momentos de la actividad celular, de ahí que las membranas posean una **permeabilidad selectiva**. Por ejemplo, la membrana plasmática permite que en el interior de la célula se concentren azúcares y aminoácidos o la membrana que delimita el retículo endoplasmático liso (llamado retículo sarcoplasmático) en las células musculares, permite que en este sitio se concentre calcio, luego, el ingreso y la salida del calcio en el retículo se produce en cada ciclo de contracción muscular.

Atribuir a las membranas el carácter de “barreras” es para significar que están separando, encerrando un espacio físico. Si recuperamos la idea que las células son sistemas abiertos que intercambian materia y energía con el medio extracelular, debemos pensar entonces que las membranas tienen una función de **transporte de diferentes moléculas** de un lado de la membrana al otro. En las células eucariotas, esa capacidad de transporte permite la conversión energética dentro de las membranas de los cloroplastos y las mitocondrias (como se verá en el capítulo 5).

- La membrana plasmática interviene en el **reconocimiento celular** enviando señales al interior de la célula o a otras células. Esto es posible porque la membrana plasmática (y también las membranas intracelulares) poseen moléculas (**receptores celulares**) que se combinan con otras moléculas específicas (llamadas ligandos) y generan una señal que estimula o inhibe las actividades celulares. Por ejemplo, las señales recibidas a nivel de la membrana del retículo sarcoplasmático provoca la liberación de calcio, o la unión de un ligando a la membrana plasmática de una célula podría inducir la muerte de esa célula o la división celular. Este reconocimiento celular cobra importancia en los seres vivos multicelulares permitiendo la **interacción entre células** contiguas o distantes y con los componentes del medio extracelular. En la membrana plasmática se encuentran moléculas que permiten: la adhesión de las células al componente extracelular (permitiendo por ejemplo que las plaquetas formen una estructura temporal que permita detener el sangrado) y aquellas moléculas que establecen uniones directas entre dos células contiguas (por ejemplo, la unión entre células epiteliales).

En este capítulo haremos particular referencia a una membrana: la **membrana plasmática** haciendo hincapié en su composición, organización y la función vinculada al transporte de sustancias.

Membrana Plasmática

Modelo explicativo actual

El conocimiento sobre la composición y organización de las membranas celulares surge recién a comienzos del siglo XX, la formulación de la teoría celular se hizo sin el conocimiento de la existencia de las mismas.

El espesor, que tiene esta estructura: 6 a 10 nm (1nm=10⁻⁹m), imposibilita su observación al microscopio óptico convencional (con el cual es posible apreciar solo, y no siempre, el contorno de la membrana; pero nunca se podrá distinguir su ultra estructura).

Recién en 1950, se pudieron observar con nitidez las primeras muestras biológicas con el microscopio electrónico (aunque el microscopio electrónico ya había aparecido en 1930). En 1950 se podía reconocer un patrón común a todas las membranas de las células y en todas las células que se habían estudiado: la observación de las mismas podía describirse por la existencia de tres zonas: dos líneas oscuras, separadas por una zona clara. Se propuso entonces un **modelo explicativo** conocido como **unidad de membrana**, donde las zonas oscuras estarían constituidas por proteínas y la zona central (más clara) estaría constituida por lípidos (esta explicación fue formulada en 1960 por J.D. Robertson).

La explicación actual de la composición y organización de los componentes de las membranas celulares se inicia con las experiencias realizadas a fines de 1960 y que dieron lugar a un nuevo **modelo explicativo** conocido como **modelo de mosaico fluido**: que, a diferencia de los modelos previos, enfatiza el comportamiento de los lípidos dentro de esa membrana y las proteínas dispuestas a modo de “mosaico” (de forma discontinua entre los lípidos). Lo que aporta este nuevo modelo, es que las membranas celulares son estructuras dinámicas en las que sus componentes pueden establecer interacciones transitorias entre sí. Este nuevo modelo fue propuesto en 1972 por S.J. Singer y G. Nicolson y es el que utilizaremos para la descripción posterior.

Todas las membranas celulares a las que hicimos referencia tienen una composición química semejante, lo que varía es la proporción de sus componentes entre las células y los componentes celulares; sin embargo, todas ellas están constituidas por **lípidos, proteínas y glúcidos**. Por ejemplo, la membrana mitocondrial interna tiene una proporción proteína/lípido mucho mayor si se compara con la membrana plasmática de un glóbulo rojo, esto se relaciona con las funciones asociadas a esas membranas. Como se verá más adelante (capítulo 5), a la membrana mitocondrial interna están asociados complejos proteicos vinculados con el transporte de electrones; así la composición de proteínas respecto de lípidos es mucho mayor.

Los **lípidos** se disponen en una doble capa (**bicapa lipídica**) relativamente impermeable a las moléculas hidrofóbicas (recordar la propiedad de los lípidos, tratada en el capítulo 2), esto solo es observable con microscopía electrónica y técnicas especializadas. Esta disposición en bicapa tiene que ver con las moléculas lipídicas que constituyen las membranas celulares que son **anfipáticas**, tienen una porción hidrofílica y otra hidrofóbica en la misma molécula, por consiguiente, las membranas forman estructuras continuas (se debe tener presente que el

componente más abundante es el agua tanto en el medio intracelular como extracelular, salvo en algunos tejidos como el óseo).

Los lípidos que predominan en las membranas son: los **fosfolípidos**, los **glucolípidos** y el **colesterol**, éste último exclusivo de membranas de células de animales, y cuya concentración varía mucho de un tipo de membrana a otro; hay membranas donde el colesterol constituye hasta el 50% del total de los lípidos. Contrariamente, las células vegetales y bacterianas carecen de colesterol.

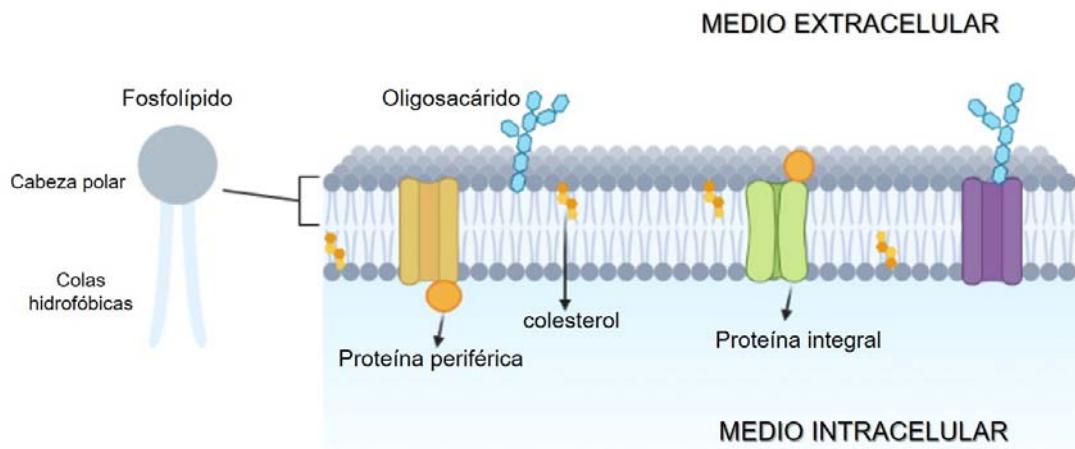
Según este modelo explicativo las moléculas de **proteínas** le otorgan ese carácter de “mosaico” porque se incorporan a la estructura de la bicapa de fosfolípidos atravesándola (tienen porciones llamadas dominios que pueden ser intracelulares y extracelulares). Estos dominios están vinculados con funciones como el transporte de sustancias, el reconocimiento celular. Estas proteínas se las denominó **proteínas integrales de membrana** (ver Figura 4.1)

Con posterioridad se reconocieron y se incorporaron al modelo explicativo otro tipo de proteínas llamadas **proteínas periféricas de membrana**.

Las **proteínas integrales** se dividen en dos grupos: las transmembrana y las unidas covalentemente a moléculas que forman parte de la membrana. Estas proteínas pueden extraerse de la membrana utilizando detergentes fuertes; pero el tipo de interacciones que establecen determinan que al ser extraídas se rompa la membrana plasmática.

Las **proteínas periféricas**, no atraviesan totalmente el interior hidrofóbico de la bicapa lipídica y están unidas a una u otra cara de la membrana plasmática por interacciones no covalentes, en su mayoría unidas a las proteínas integrales, por ejemplo, atracciones electrostáticas (estas uniones se establecen cuando existen cargas eléctricas diferentes, polos eléctricos positivos son atraídos por polos eléctricos negativos y los polos con igual polaridad se repelen entre sí). Estas asociaciones son más lábiles y las proteínas pueden abandonar la membrana con cierta facilidad. Estas proteínas pueden ser extraídas de la membrana con facilidad, utilizando por ejemplo soluciones salinas que interfieren con estas interacciones débiles sin provocar la ruptura de la membrana plasmática.

Figura 4.1



Nota. Representación artística que muestra la composición y organización de una membrana plasmática generalizada.

Las representaciones artísticas referidas a membranas plasmáticas parecerían mostrar que la presencia de proteínas es menor a los fosfolípidos, sin embargo, una membrana plasmática tipo tiene hasta un 50 % del peso de proteínas.

El carácter “**fluido**” de este modelo se propuso a partir de experiencias posteriores usando técnicas de resonancia magnética, donde H.M. McConnell y D. Chapman demostraron que tanto los lípidos como proteínas podían moverse lateralmente en la bicapa por difusión. Las técnicas actuales han demostrado que los desplazamientos de una capa de fosfolípidos a la otra son infrecuentes.

El modelo propuesto originalmente por S.J. Singer y G. Nicolson (1972) se ha modificado en función de los nuevos datos experimentales y al momento se han encontrado que los movimientos de los lípidos y las proteínas no son al azar, sino que presentan restricciones relacionados con: con las interacciones que se establecen temporalmente entre las moléculas entre sí dentro de la membrana, con el medio extracelular y con el medio intracelular (citoesqueleto). Estas restricciones hacen que en las membranas se formen agregados de moléculas (llamados dominios) que varían de posición y en el tiempo según las necesidades funcionales de las células.

Otro de los componentes de las membranas son los **glúcidos** que generalmente se unen covalentemente a los lípidos (formando glucolípidos) y a las proteínas (glicoproteínas). Los glucolípidos presentes en las membranas celulares son los gangliósidos y cerebrósidos.

Los glúcidos de los glucolípidos y las glicoproteínas (son mayormente oligosacáridos) y se ubican en la cara extracelular de la membrana plasmática formando el glicocálix (en células como las plaquetas, leucocitos, células de la mucosa intestinal). Los glúcidos que forman parte de los glucolípidos de la membrana plasmática de los glóbulos rojos o eritrocitos determinan el tipo de grupo sanguíneo de una persona.

Características asociadas a la membrana plasmática

- **Asimetría** estructural y funcional: la superficie de la membrana en relación con el medio extracelular es homogénea, uniforme. Lo que sugiere que el glicocálix y las porciones hidrófobas de las proteínas no se extienden más allá de las cabezas hidrofílicas de los fosfolípidos. Si se compara esta superficie con la cara de la membrana plasmática en relación con el citoplasma, se presenta una región con irregularidades, que aparecen en relación con los dominios intracelulares que forman las proteínas. Por otro lado, como ya mencionamos el glucocalix está presente sobre la superficie externa de la membrana (en relación con el medio extracelular). Las moléculas que intervienen en el reconocimiento celular se ubican casi exclusivamente en la cara expuesta hacia el medio extracelular. La composición lipídica de las dos monocapas de fosfolípidos es diferencial, por ejemplo, en los glóbulos rojos humanos las moléculas que contienen fosfatidiletanolamina y fosfatidilserina se ubican en la monocapa en relación con el medio

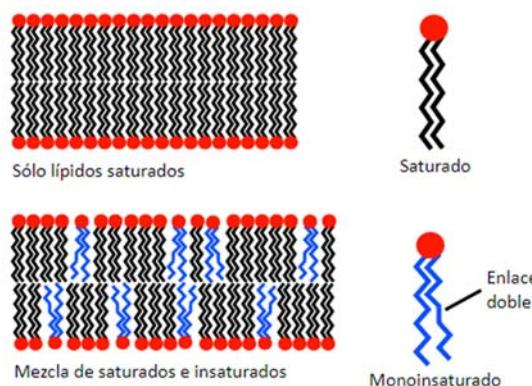
intracelular. La presencia de cargas negativas en la fosfatidilserina genera cargas negativas hacia el interior de la membrana plasmática (esto es de vital importancia en la excitabilidad celular). El fosfolípido fosfatidil inositol está localizado en la monocapa interna de fosfolípidos, que por señales extracelulares se escinde; una de las moléculas derivadas actúa como mensajero intracelular. La composición lipídica diferencial, provoca por ejemplo que a partir de la capa citosólica se formen vesículas hacia el citosol (esto tendría que ver con la capacidad de curvarse hacia el lado citosólico). Se cree que el colesterol tiene una distribución en partes iguales en relación con ambas monocapas, distribuyéndose el grupo polar (hidroxilo: OH) en relación con las cabezas polares de los fosfolípidos.

- **Fluidez** de la membrana: para que este intercambio selectivo de moléculas ocurra es necesario que la membrana biológica mantenga un estado de fluidez óptimo. A temperaturas fisiológicas la bicapa lipídica se comporta como una estructura fluida. Sin embargo, esta fluidez desciende cuando baja la temperatura. Cuando esto ocurre la saturación de los ácidos grasos hace que los fosfolípidos se agrupen en conjuntos más compactos, lo cual le confiere mayor rigidez a la bicapa (ver Figura 4.2).

Por otro lado, la composición de los ácidos grasos que conforman los fosfolípidos de membrana también influye en su fluidez. La presencia de dobles enlaces de tipo “cis” en las membranas biológicas provoca en los ácidos grasos un quiebre en la dirección de las colas hidrocarbonadas generando espacios entre las colas vecinas de ácidos grasos que da por resultado una menor interacción entre ellas resultando una membrana de menor rigidez o mayor fluidez. Similar efecto lo aportan colas más cortas intercaladas entre largas colas hidrocarbonadas.

De este modo frente a una temperatura baja, la presencia de ácidos grasos de cadenas cortas y la presencia de insaturaciones (dobles enlaces) de tipo “cis” le conferirá a la célula mayor posibilidad de supervivencia. El colesterol produce efectos similares actuando en ambos extremos de fluidez; cuando la temperatura es alta: el colesterol le da mayor rigidez a la membrana, cuando la temperatura es baja: el colesterol aumenta la fluidez de la membrana porque impide el empaquetamiento de los ácidos grasos.

Figura 4.2



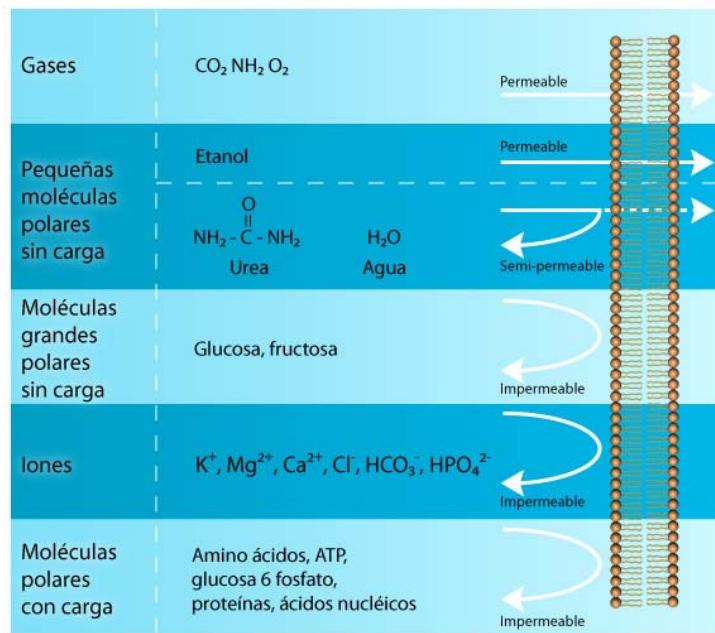
Nota. Esquema que muestra cómo los lípidos con insaturaciones “cis” alteran el empaquetamiento de una bicapa lipídica y conducen a una estructura más abierta y fluida.

Tomado de:

https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/0/08/Lipid_unsaturation_effect_es.svg

- **Permeabilidad selectiva** esta propiedad asegura la integridad celular, a la vez que regula el tránsito de sustancias de manera selectiva hacia el interior y el exterior de ésta. Sin ella, los sistemas vivos serían incapaces de mantener la composición y la organización que los caracteriza y de la que depende su existencia. Del mismo modo, y retomando lo desarrollado al comienzo de este capítulo las membranas que rodean a las mitocondrias y el núcleo regulan el tránsito de materiales entre los distintos compartimentos celulares manteniendo los ambientes químicos especializados necesarios en el cumplimiento de sus funciones. Esta propiedad de regular el pasaje de sustancias a través de ella depende tanto de la composición y la distribución de los componentes de la membrana (fundamentalmente los fosfolípidos y las proteínas) como de las propiedades físicas y químicas de las sustancias que se intercambian.

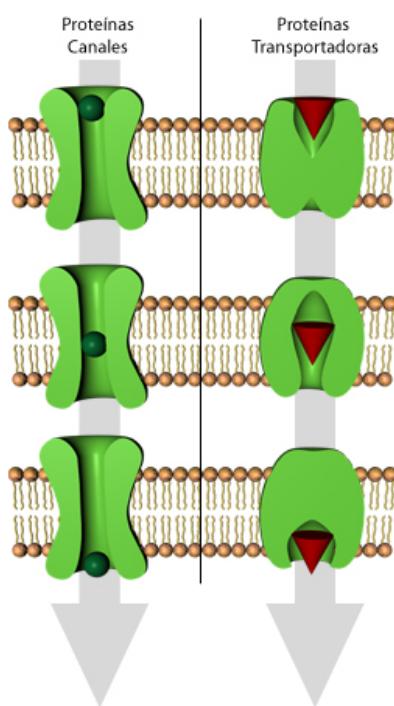
Según cómo se combinen estas propiedades, determinadas sustancias pueden atravesarla libremente o no. Como puede observarse en la Figura 4.3, únicamente atravesarán la membrana las moléculas no polares (O_2 , CO_2 , N_2) o pequeñas moléculas polares sin carga. Por ejemplo, aquellas moléculas no polares (oxígeno, dióxido de carbono) o polares pequeñas como el agua podrán pasar por la membrana sin necesidad de ser ayudados por transportadores de membrana o proteínas canal. Sin embargo, aquellas moléculas que presentan carga neta como los iones o son polares y de gran tamaño como la glucosa o la urea necesitan de la participación de proteínas transportadoras o proteínas que forman canales.

Figura 4.3

Nota. Permeabilidad de las membranas biológicas según la naturaleza de la molécula a transportar. Tomado de: http://www.wikillerato.org/images/4/41/Permeabilidad_membrana.jpg

De alguna manera, la estrategia de estos transportes mediados por proteínas es cubrir a las moléculas para que no tengan contacto directo con el espacio intramembrana no polar de las membranas biológicas. Si bien ambos tipos de proteínas funcionan en respuesta a estímulos, los canales funcionan como compuertas que se abren y cierran permitiendo la entrada o salida de moléculas, mientras que las proteínas transportadoras responden a cambios en su estructura tridimensional que les permiten recibir la molécula a transportar a un lado de la membrana en un estado conformacional y luego liberarla al otro lado cambiando su estado conformacional (Figura 4.4).

Figura 4.4



Nota. Proteínas que median el transporte a través de las membranas celulares. A la izquierda canales proteicos. A la derecha proteínas transportadoras o “carriers” Tomado de: <http://www.wikillerato.org/Imagen:TiposProteinasTransportadoras.jpg.html>

Transporte a través de la membrana

Además de la permeabilidad de la membrana, otros factores inciden en el sentido y la velocidad del pasaje de las sustancias. Aquí es necesario abordar un nuevo concepto y es el de gradiente de concentración, que hace referencia a una diferencia gradual de concentración.

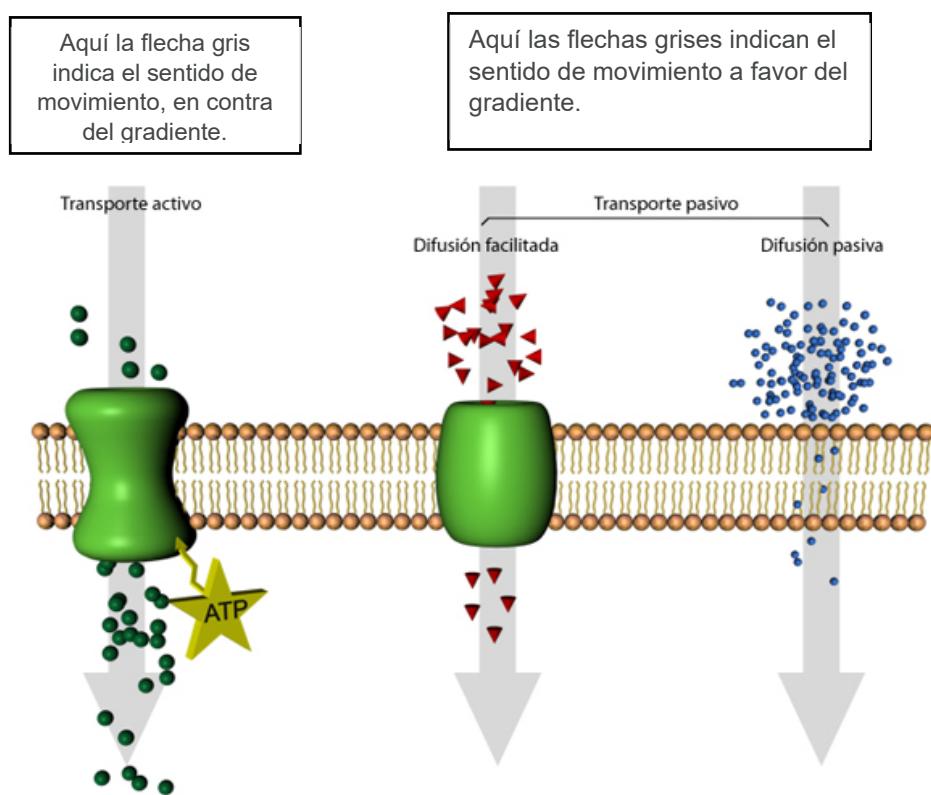
Suponiendo la existencia de un gradiente o diferencia de concentración determinado entre ambos lados de la membrana celular, una molécula que intente moverse a favor del gradiente (que intente moverse y atravesar la membrana desde el espacio de mayor concentración hacia el espacio de menor concentración de esa sustancia), no requerirá aporte de energía, sin embargo, aquella molécula que se mueva en contra del gradiente de concentración (que intente moverse y atravesar la membrana desde el espacio de mayor concentración hacia el espacio de menor concentración) necesitará aporte de energía.

Los transportes de moléculas **a favor del gradiente de concentración** son llamados **transportes pasivos** y dependiendo de la utilización o no de proteínas transportadoras o proteínas canal se clasifican en **difusión simple** o **difusión facilitada**. (Figura 4.5)

- **Difusión simple:** es utilizado por moléculas no polares o polares muy pequeñas que traspasan libremente la membrana.

- **Difusión facilitada:** corresponde al transporte mediado por proteínas. Por ejemplo, el ión sodio (Na^+) cuando entra a las células donde la concentración es baja respecto al medio extracelular, se mueve desde un lugar de mayor concentración de sodio a un espacio de menor concentración (sin aporte de energía) y lo hace utilizando proteínas ya que su carga neta positiva le impide atravesar la membrana celular por sí solo. Se tuvieron en cuenta aquí la naturaleza de la molécula a transportar y el sentido de movimiento con respecto al gradiente de concentración.

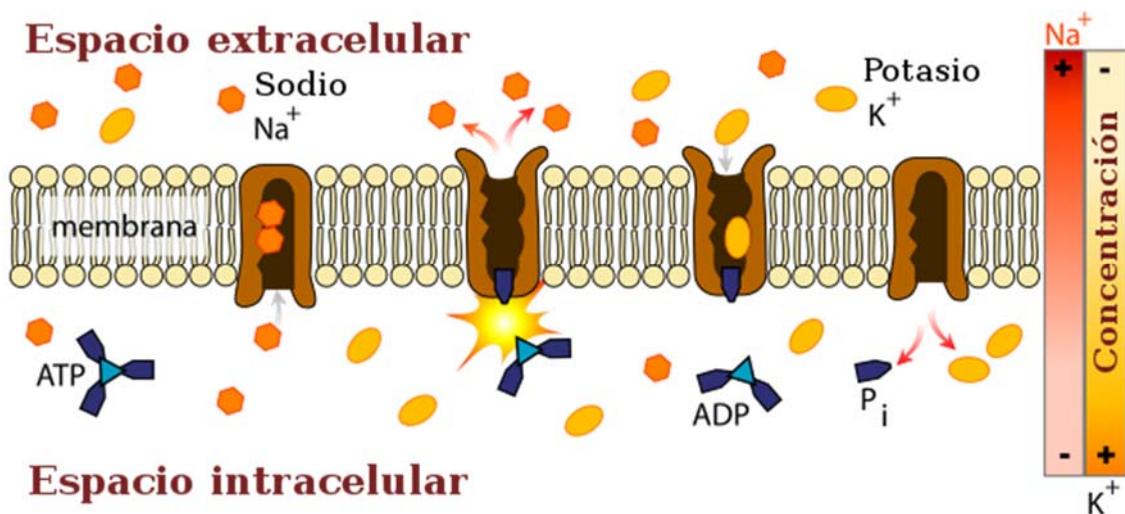
Figura 4.5



Nota. Representación esquemática de los transportes pasivos (difusión simple y difusión facilitada) y del transporte activo primario. Se indica con flecha gris el sentido de movimiento de las moléculas. Tomado de: <http://www.wikillerato.org/images/d/dc/TiposTransporteMembrana.jpg>

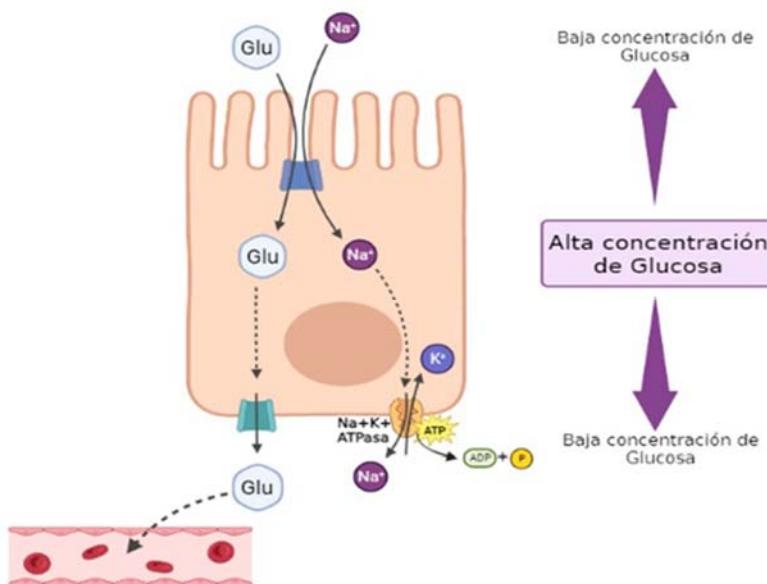
Cuando el transporte de moléculas es **en contra del gradiente de concentración** se necesita aporte de energía. A este tipo de transporte se lo denomina **transporte activo**. Por ejemplo, el Na^+ sale desde nuestras células, donde como dijimos anteriormente la concentración es baja, al medio extracelular, en contra de su gradiente concentración y lo hace con la participación de las proteínas de transporte y con un aporte constante de energía que proviene de la hidrólisis de la molécula de ATP. La ruptura de los enlaces fosfato del ATP libera energía que impulsa a este transporte activo. Todos los transportes activos que utilizan como fuente de energía la hidrólisis del ATP se denominan **transportes activos primarios** (ver Figura 4.6)

Figura 4.6



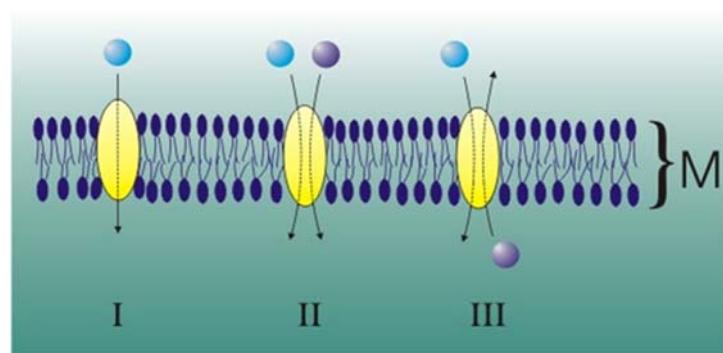
Nota. Ejemplo de transporte activo primario: funcionamiento de la bomba Na^+/K^+ Tomado de: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Scheme_sodium-potassium_pump-es.svg

Existe también un **transporte activo secundario** en cuyo caso la energía está asociada a la disipación del gradiente de concentración de un ion a través de la membrana. Es el caso, por ejemplo, del transporte de Glucosa y Na^+ desde la luz del intestino al citoplasma de las células del epitelio intestinal (Figura 4.7). Este proceso de absorción de glucosa se realiza, siendo la concentración de glucosa mayor en el interior de la célula, en contra de su gradiente de concentración. La glucosa atravesará la membrana a través de una proteína transportadora en un cotransporte, es decir, junto al Na^+ . La energía para el movimiento de la glucosa en contra de su gradiente de concentración es aportada por la energía potencial eléctrica asociada a la disipación del gradiente de concentración de Na^+ generado, a su vez, por la bomba de sodio-potasio. Es decir, el Na^+ es transportado a favor de su gradiente de concentración gracias a que en otra parte de la misma célula existe una bomba de Na^+/K^+ que está exportando el Na^+ hacia fuera de la célula.

Figura 4.7

Nota. Ejemplo de transporte activo secundario. Transporte de glucosa en una célula epitelial intestinal.

Un párrafo más arriba mencionamos al cotransporte del Na⁺ y la glucosa para referirnos al pasaje en simultáneo de dos moléculas o iones. Ahora bien, aquí podemos diferenciar dos tipos de **cotransporte**: cuando el sentido de transporte de ambos es el mismo se denomina **simpporte** mientras que cuando las dos moléculas o iones atraviesan la membrana al mismo tiempo, pero en sentidos opuestos, hablamos de **antiporte**. Por último, cuando se transporta una única molécula o ión se denomina **uniporte** (Figura 4.8).

Figura 4.8

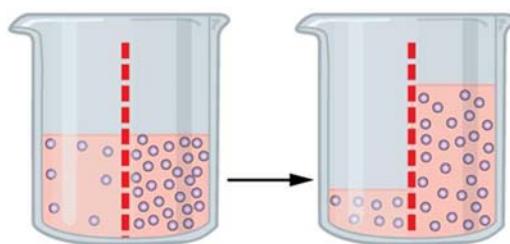
Nota. Tipos de transporte: Uniporte (I), simporte (II) y antiporte (III). M: membrana celular. Tomado de: <https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/c/ca/TransportProteine.png>

Una vez clasificados los transportes en activos y pasivos, merece particular atención estudiar el **pasaje de agua** a través de las membranas biológicas. A este proceso se lo denomina

ósmosis y es el pasaje de moléculas de agua desde el compartimento más diluido hacia el compartimento más concentrado a través de una membrana semipermeable. (Figura 4.9).

Por lo tanto y tal como se desprende de la definición, es necesario que exista un gradiente de concentración de solutos a través de la membrana que impulse al agua a atravesarla, en tendencia a equilibrar las concentraciones a ambos lados de la misma, más allá de que esto no siempre ocurra.

Figura 4.9



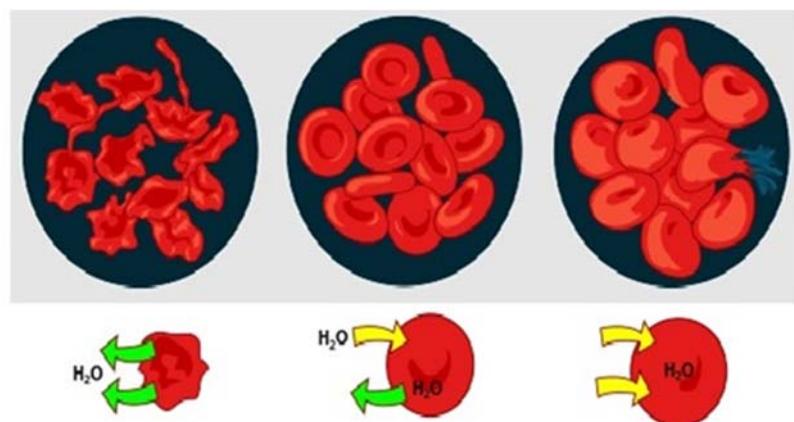
Nota. Ósmosis: Observar en el recipiente de la derecha los cambios de volúmenes a consecuencia del pasaje de agua desde la solución más diluida a la más concentrada. Tomado de:

https://commons.wikimedia.org/wiki/File:0307_Osmosis.jpg#/media/File:0307_Osmosis_cleane

En Biología y en el ámbito de la salud suele ser de utilidad hablar de tonicidad para estudiar la capacidad de una solución extracelular para impulsar el flujo de agua a través de las membranas celulares y a consecuencia de ello estudiar los posibles cambios en el volumen celular.

Por ejemplo, una solución será hipertónica para una célula si su concentración de solutos es mayor que la del interior de la célula, y los solutos no pueden atravesar la membrana. Si una célula se coloca en una solución hipertónica, habrá un flujo neto de agua desde la célula hacia afuera de la misma, y ésta perderá volumen. Si la concentración de solutos fuera de la célula es menor que la del interior de la célula, y los solutos no pueden atravesar la membrana, entonces esa solución es hipotónica con respecto a la célula. Si una célula se coloca en una solución hipotónica, habrá un flujo neto de agua hacia dentro de la célula, y ésta aumentará su volumen y hasta puede lisarse (romperse). Por último, si la concentración de solutos dentro de la célula es igual al que hay dentro de la célula, y los solutos no pueden atravesar la membrana, entonces esa solución es isotónica con respecto a la célula. Si una célula se coloca en una solución isotónica, no habrá un flujo neto de agua hacia dentro o fuera de la célula, y el volumen de la célula seguirá igual (Figura 4.10).

Figura 4.10



Nota. Representación de una suspensión de glóbulos rojos en soluciones de diferente tonicidad. De izquierda a derecha: solución hipertónica, isotónica e hipotónica. Se muestra con flechas verdes la salida de las moléculas de agua y con flechas amarillas la entrada de moléculas de agua a la célula para cada tipo de solución. Nótense los cambios en el volumen de los glóbulos rojos representados.

Modificado de: https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/7/76/Osmotic_pressure_on_blood_cells_diagram.svg

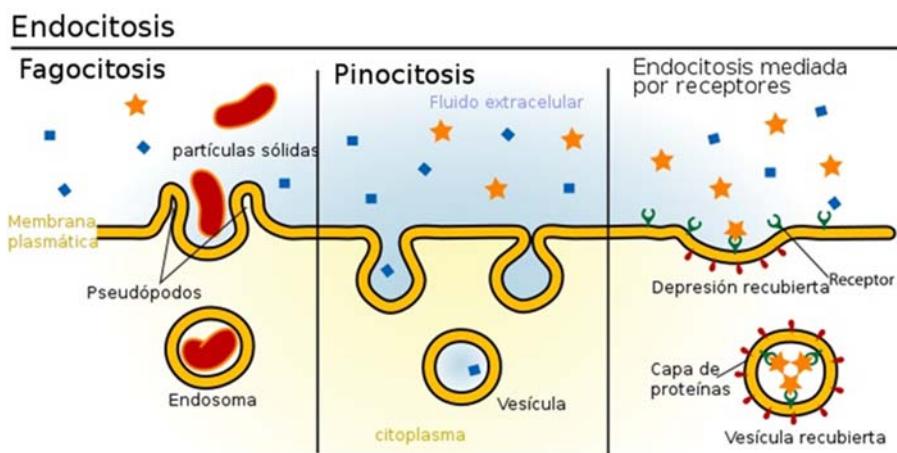
Otro tipo de transporte involucra a las moléculas grandes como las proteínas y los polisacáridos, así como otras partículas de gran tamaño que no pueden atravesar la membrana celular, ni siquiera mediadas por proteínas de transporte.

En estos casos, el transporte a través de la membrana se produce por procesos completamente diferentes que implican la **formación de vesículas y necesitan aporte de energía**. Se trata de la **endocitosis** y la **exocitosis**, procesos también llamados **transporte en masa** (Figura 4.11).

- La **endocitosis** es el proceso por el cual partículas de gran tamaño ingresan en la célula. En este proceso, una porción de la membrana plasmática se repliega generando una pequeña depresión en su lado externo. La depresión se profundiza rodeando a la sustancia que va a ingresar en la célula junto con una porción del material del medio extracelular. A continuación, los extremos libres de la membrana se unen y se forma una vesícula intracelular, llamada endosoma, dentro de la cual se encuentra el material internalizado. Éste puede ser una macromolécula o un microorganismo en cuyo caso el mecanismo se denomina **fagocitosis** y las vesículas de gran tamaño que se forman se denominan fagosomas, este material que ingresa por endocitosis es degradado en los lisosomas como ya se desarrollará en el capítulo 5. Del mismo modo ingresan por endocitosis partículas suspendidas en un líquido y a este tipo de endocitosis se denomina **pinocitosis**. Otras veces requiere del reconocimiento previo por parte de una proteína de membrana (receptor de membrana). Este es el caso de los virus como el SARS-COV2 o el virus del Dengue que ingresan por este tipo de endocitosis mediada por receptor.
- Por el contrario, la **exocitosis** es el mecanismo mediante el cual las células expulsan partículas o sustancias al medio extracelular. El material que se va a exportar es envuelto en vesículas intracelulares. Estas vesículas se fusionan desde el lado interno de la

membrana plasmática y su contenido se libera al exterior. Por medio de este proceso se exportan neurotransmisores, enzimas digestivas y hormonas como la insulina en respuesta a una señal o estímulo de origen externo y también la producción de virus listos para infectar a nuevas células vecinas durante una infección viral.

Figura 4.11



Nota. Diferentes procesos de endocitosis. De izquierda a derecha: fagocitosis, pinocitosis y endocitosis mediada por receptor. Tomada de:

https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/3/39/Tipos_de_endocitosis.svg

Referencias

- Alberts, B.; Johnson, A.; Lewis, J.; Raff, M.; Roberts, K.; Walter, P. (2016) *Biología molecular de la célula*. Barcelona: Ediciones Omega S.A.
- Curtis, H; Barnes, S.; Schnek, A.; Massarini, A. (2022). *Biología: en contexto social*. 8^a edición. Ed. Médica Panamericana S.A. CABA.
- Jimenez, L. (2003) *Biología celular y molecular*. México. Pearson Educación
- Megías M, Molist P, Pombal MA. (2019). *Atlas de histología vegetal y animal. La célula*. Recuperado de : <http://mmeigias.webs.uvigo.es/5-celulas/1-introduccion.php>

CAPÍTULO 5

Organización interna de la célula eucariota

Viviana Madrid

Como ya se ha mencionado en el capítulo 3, además de presentar núcleo, las células eucariotas presentan otros compartimentos delimitados por membrana. Estos compartimentos también denominados organelas permiten organizar las funciones celulares. Poseen además una red estructurada y compleja de filamentos que constituyen el esqueleto celular responsable de la organización interna de la célula, entre otras funciones.

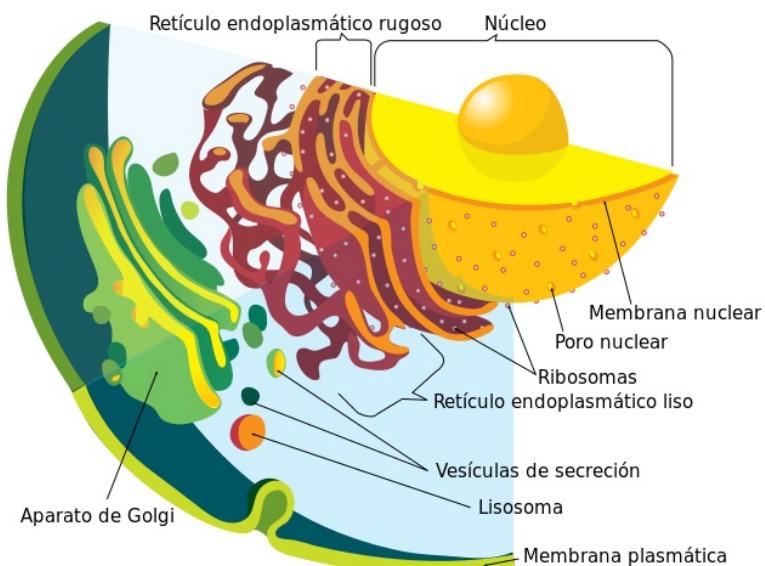
El sistema de endomembranas

El retículo endoplasmático (liso y rugoso), el aparato de Golgi y los lisosomas, se relacionan funcionalmente. Contribuyen conjuntamente a la síntesis, modificación, transporte y exportación de glicoproteínas. Estas organelas están interconectadas a través de vesículas de transporte y en conjunto conforman el sistema de endomembranas (Figura 5.1). Las vesículas mencionadas brotan primero de la membrana de un compartimento u organela llamado donante y viajan por el citosol en busca de otro compartimento llamado receptor con cuya membrana se fusiona, por tanto, el contenido del compartimento donante se transfiere a la membrana y/o al interior del compartimento receptor. La membrana plasmática, es considerada por algunos autores parte del sistema endomembranoso ya que también se relaciona con las organelas del sistema. Por ejemplo, al momento de secretar una proteína, la membrana de la vesícula que transporta las proteínas y la membrana plasmática deben fusionarse. Por otra parte, la membrana nuclear, si bien se continúa en el retículo endoplasmático rugoso, no se relaciona funcionalmente, de manera directa, con las organelas del sistema de endomembranas.

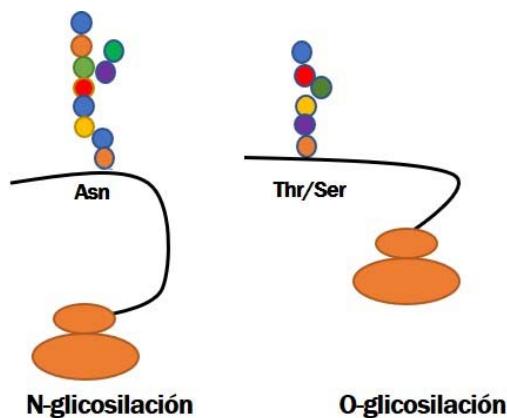
El retículo endoplasmático (RE) es una red extensa de sacos aplanados limitados por una membrana llamados cisternas y constituye un continuo con la membrana nuclear. Es posible distinguir al retículo endoplasmático liso (REL) que se caracteriza por carecer de ribosomas adheridos y al retículo endoplasmático rugoso (RER) que, por el contrario, en su cara citosólica presenta ribosomas (Figura 5.1). Si bien todas las proteínas inician su síntesis en los ribosomas libres del citosol, en los ribosomas unidos al RER continúa la síntesis de ciertas proteínas, aquellas que tienen como destino final la membrana plasmática, aquellas que formarán parte de las organelas que componen el sistema de endomembranas y, las proteínas que serán secretadas. De esta manera, y a modo de ejemplo, podemos mencionar a las células plasmáticas, un tipo de células que forman parte de nuestro sistema inmunitario y que contienen

una cantidad distingüible de RER debido a que sintetizan y secretan grandes cantidades de anticuerpos que deben llegar al sistema circulatorio. En el RER se dan algunos procesos necesarios para que el péptido que ha iniciado su síntesis en el citosol (como lo hacen todas las proteínas celulares) pero que haya terminado su síntesis proteica en esta organela, adquiera funcionalidad. Por ejemplo, dentro del RER las proteínas son N-glicosiladas. En este proceso se transfiere un oligosacárido preformado al grupo amino, (NH_2 , por eso se llama N-glicosilación) de un residuo del aminoácido Asparagina del péptido recién sintetizado (Figura 5.2). Además, en el RER se encuentra la enzima disulfuro isomerasa, capaz de establecer enlaces puente disulfuro y enzimas que colaboran para el correcto plegamiento de la proteína recién sintetizada de manera que adquiera su estructura tridimensional más estable y funcional.

Figura 5.1

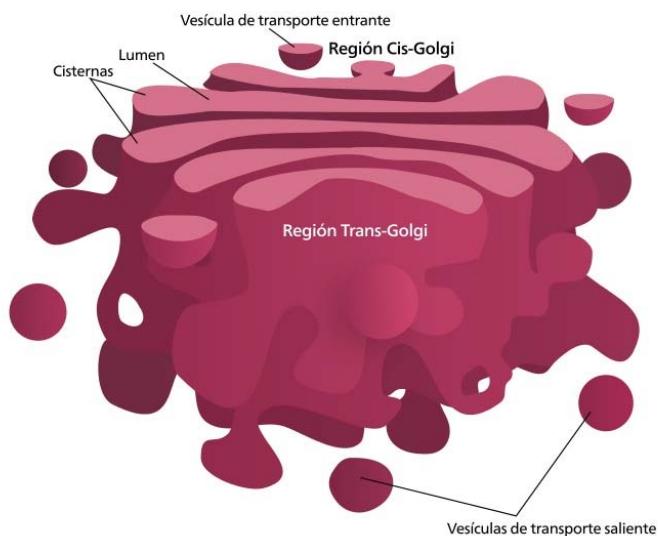


Nota. Sistema de endomembranas de una célula eucariota. Tomado de: https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/f/f3/Endomembrane_system_diagram_es.svg

Figura 5.2

Nota. Representación esquemática del proceso de glicosilación de proteínas. Izquierda: N-glicosilación. Derecha: O-glicosilación. Las esferas apiladas de colores representan un oligosacárido.

Varios minutos después de que las proteínas terminan de sintetizarse en el RER (rugoso), la mayor parte de ellas, abandona el orgánulo dentro de vesículas pequeñas de transporte limitadas por membrana. Estas vesículas, que no están revestidas con ribosomas, brotan de regiones específicas del RER y transportan las proteínas a otro orgánulo limitado por membrana, **el complejo (o aparato) de Golgi**. Reconstrucciones tridimensionales de secciones seriadas de un complejo de Golgi revelan que este orgánulo está conformado por una serie de vesículas o sacos (cisternas) aplanados limitados por membrana, rodeados por un cierto número de vesículas limitadas por membranas más o menos esféricas. La pila de cisternas del Golgi tiene tres regiones definidas: cis, intermedia y trans (Figura 5.3).

Figura 5.3

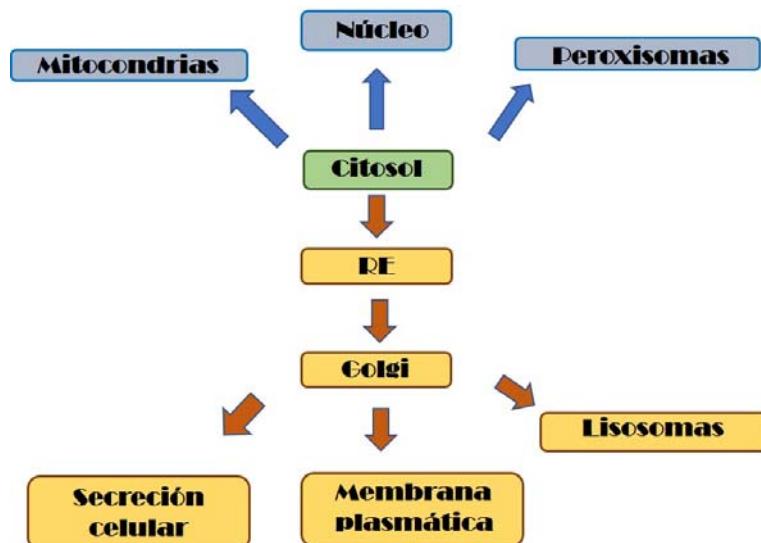
Nota. Estructura del aparato de Golgi. Se observa una vesícula entrante en la región cis y vesículas de transporte salientes desde la región trans. Tomado de:

https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/f/f5/Golgi_apparatus_%28borderless_version%29-es.svg

Las proteínas que llegan a esta organela avanzan desde la región cis a la medial y luego a la trans. Dentro de cada región se localizan distintas enzimas que modifican a las proteínas. Por ejemplo, en su paso por este orgánulo las proteínas son sulfatadas (agregado de grupo SO_4^{2-}), fosforiladas (adición de fosfato) u O-glicosiladas. En este proceso de glicosilación se agrega un oligosacárido preformado al grupo OH de un residuo de Treonina o Serina de la proteína que se está modificando. Nótese la diferencia con el proceso de N-glicosilación descrito en el RER (Figura 5.2). Además, en el Golgi se recorta el oligosacárido proveniente de la N-glicosilación en el RER, se glicosilan lípidos y se sintetizan polisacáridos de la matriz extracelular. Finalmente, en esta organela las proteínas son clasificadas y empaquetadas en vesículas y de este modo están listas para ser dirigidas a su destino final, saliendo en vesículas desde la cara trans hacia el exterior de la célula o a diversas localizaciones internas como los lisosomas o cualquier otra organela que forma parte del sistema de endomembranas o son incorporados a la membrana plasmática. Resumiendo entonces las proteínas que comienzan su síntesis en el citosol y cuyo destino final sea alguna de las organelas que forman parte del sistema de endomembranas (RE, Golgi, lisosomas), la membrana plasmática o sean glicoproteínas de exportación que serán secretadas de la células, todas ellas, terminan su síntesis proteica en los ribosomas adheridos al RE. Proteínas que tengan como destino final los peroxisomas, las mitocondrias, el núcleo o simplemente sean residentes del citosol iniciarán y terminarán su síntesis en los ribosomas libres del citosol, sin pasar por el sistema de endomembranas. En la Figura 5.4 pueden observarse las

diferentes rutas que toma una proteína luego de iniciar su síntesis en el citosol. Vale aclarar en este punto que la presencia de una secuencia de aminoácidos específica, generalmente situada en el extremo amino o carboxilo de la proteína (péptido señal) o una región (región señal) conformada luego del plegamiento de la proteína serán quienes indiquen el destino celular.

Figura 5.4



Nota. Tránsito intracelular de las proteínas. En anaranjado se muestran los posibles destinos de las proteínas que continúan su síntesis en los ribosomas adheridos al Retículo endoplasmático.

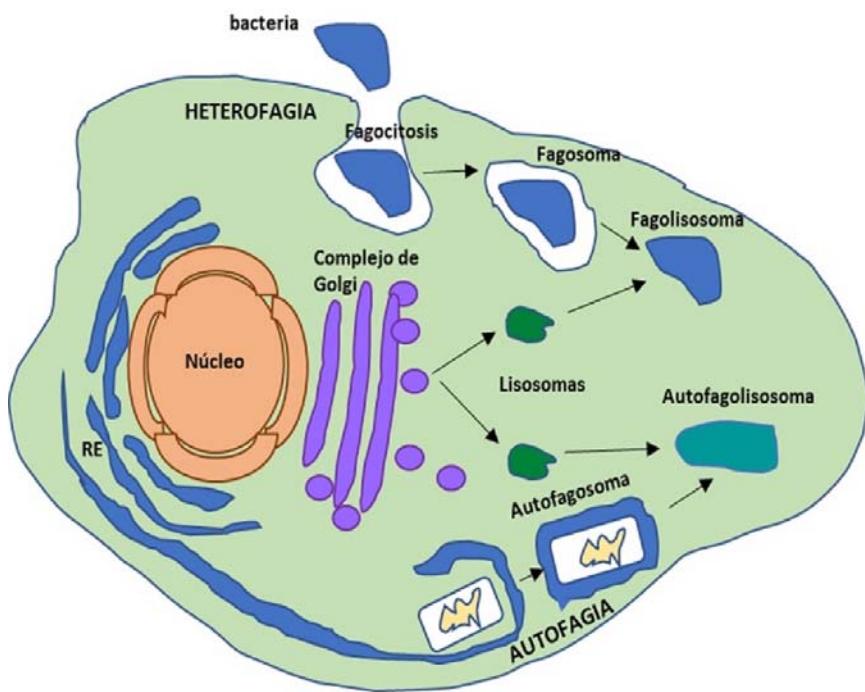
El retículo endoplasmático liso (REL) es la porción del RE que, como se ha mencionado, carece de ribosomas adheridos a su membrana (Figura 5.1). Está involucrado en el metabolismo lipídico, como la síntesis de ácidos grasos y fosfolípidos. Aunque muchas células tienen muy poco REL, este orgánulo abunda en otras como, por ejemplo, los hepatocitos. Las enzimas del REL de las células del hígado detoxifican (modifican determinadas moléculas para que dejen de ser tóxicas para la célula) y las convierten en sustancias químicas liposolubles, como algunos pesticidas, fármacos y carcinógenos, y los convierten en productos químicamente conjugados con mayor hidrosolubilidad para que puedan ser fácilmente excretados por orina. Altas dosis de estos compuestos dan como resultado un aumento de tamaño y número de REL en las células del hígado. Una familia de proteínas, la Citocromo P450, está involucrada en la detoxificación de diversas moléculas que podrían ser tóxicas para la célula y nuestros tejidos. Además de participar en el metabolismo lipídico y la detoxificación de sustancias liposolubles, el REL se encuentra muy desarrollado en algunos tipos celulares como las células musculares donde funciona como depósito de Ca^{+2} , catión necesario para que ocurra la contracción muscular.

Por último y como ya se mencionó anteriormente, **los lisosomas** también forman parte del sistema de endomembranas. En la figura 5.4 puede observarse de qué manera se vincula dentro del sistema endomembranoso. Estos orgánulos pequeños están especializados en la degradación de macromoléculas como lípidos, azúcares, ácidos nucleicos y proteínas, aunque las proteínas citosólicas y nucleares no son casi nunca degradadas en los lisosomas sino más

bien en los proteasomas, grandes complejos enzimáticos multiproteicos ubicados en el citosol. Los lisosomas contienen enzimas degradativas que funcionan óptimamente en un medio ácido (pH cercano a 4,5), mientras su acción está inhibida en el medio casi neutro del citoplasma. Así, en el caso accidental que un lisosoma libere sus enzimas al citosol, donde el pH se encuentra entre 7.0 y 7.3, causaría escasa degradación de los componentes citosólicos. Para crear este ambiente de pH bajo, las proteínas localizadas en la membrana lisosómica bombean iones hidrógeno al interior del lisosoma utilizando la energía obtenida a partir de la hidrólisis de ATP. Los lisosomas se forman a partir de las vesículas de transporte originadas en la red trans del Golgi que contiene las hidrolasas ácidas. En este primer momento esta organela no alcanza el grado de acidez necesario para el funcionamiento óptimo de las enzimas hidrolíticas por lo cual algunos autores lo llaman lisosoma primario, sin embargo, cuando su pH alcanza el valor óptimo, este lisosoma también llamado secundario, está listo para funcionar fusionándose con vesículas que contienen el material a degradar. Estos materiales pueden llegar al lisosoma desde el exterior de la célula por endocitosis, son recubiertos por membrana y forman de esta manera vesículas que se denominan endosomas. Estas vesículas se fusionan finalmente con los lisosomas maduros para formar un fagolisosoma. Este proceso se denomina heterofagia. Los lisosomas también reciben orgánulos envejecidos o defectuosos, componentes que se han vuelto obsoletos para la célula o el organismo. El proceso por el cual un orgánulo envejecido es degradado en un lisosoma se denomina autofagia ("comerse a uno mismo"). La organela envejecida y recubierta de membrana (autofagosoma) se fusiona con el lisosoma para formar el autofagolisosoma donde finalmente se degradará (Figura 5.5).

Podrían citarse diversidad de ejemplos para visualizar la actividad lisosomal, sin embargo, el funcionamiento de células especializadas como los neutrófilos y macrófagos, componentes de la sangre que forman parte de nuestro sistema inmunitario, representan un ejemplo práctico. Estas células actúan como centinelas que nos defienden de moléculas "extrañas" para nuestro organismo. Por ejemplo, actúan frente a microorganismos no habituales que ingresan a nuestro cuerpo. Una vez que los neutrófilos o macrófagos toman contacto con el microorganismo, lo fagocitan y una vez dentro de la célula y formado el fagosoma (material a degradar rodeado de membrana) se fusiona con un lisosoma maduro para que las enzimas hidrolíticas degraden al microorganismo en cuestión.

Alteraciones a nivel de los genes que contienen información para sintetizar las enzimas lisosomales son responsables de más de 30 enfermedades humanas diferentes que se denominan enfermedades de depósito lisosómico, ya que el material que no puede ser degradado por las enzimas defectuosas se acumula en esta organela. La enfermedad de Gaucher, por ejemplo, se debe a la mutación del gen que codifica una enzima lisosómica requerida para la degradación de glicolípidos y esto provoca su acumulación dentro de la organela.

Figura 5.5

Nota. Vías de degradación en las cuales participan los lisosomas. La Autofagia y la Heterofagia

Los peroxisomas

Los peroxisomas son orgánulos pequeños, que no pertenecen al sistema de endomembranas y que contienen enzimas implicadas en reacciones oxidativas, llamadas oxidadas. Diversos sustratos de naturaleza hidrofílica, como el etanol y el metanol, son metabolizados, oxidados y transformados, dentro de los peroxisomas. Producto de las reacciones de oxidación se produce peróxido de hidrógeno también conocido como agua oxigenada (H_2O_2) que, acumulado, es nocivo para la célula. Por este motivo, si bien este metabolito es utilizado por el peroxisoma para llevar adelante las reacciones de peroxidación, la enzima catalasa, alojada en los propios peroxisomas, descompone el peróxido de hidrógeno convirtiéndolo en agua y oxígeno o bien, utilizándolo para oxidar otros compuestos.

Reacciones que ocurren dentro del peroxisoma, donde R representa a sustancias orgánicas:

- Reacción de oxidación de un compuesto hidrosoluble con producción de peróxido de hidrógeno: $RH_2 + O_2 \rightarrow R + H_2O_2$
- Reacción de oxidación utilizando el peróxido de hidrógeno:

$$H_2O_2 + RH_2 \rightarrow R + 2H_2O$$
- Reacción de degradación del peróxido de hidrógeno por actividad de la enzima catalasa:

$$2H_2O_2 \rightarrow O_2 + 2H_2O$$

Además de proporcionar un compartimento para las reacciones de oxidación, los peroxisomas intervienen en la biosíntesis de ácidos biliares, derivados del colesterol que facilitan la digestión

de las grasas. Por último, en las células animales, los ácidos grasos de cadena larga son oxidados en los peroxisomas, para ser utilizados luego como fuente de energía.

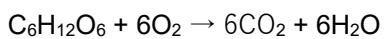
Las mitocondrias

Las mitocondrias están delimitadas por dos membranas: una membrana externa y una más interna que se encuentra plegada, formando crestas que constituyen superficies de trabajo en las que ocurren las reacciones químicas asociadas a la respiración celular (Figura 5.6). El espacio interno que delimitan las crestas se denomina matriz mitocondrial y contiene ADN, enzimas, coenzimas, ribosomas, agua, fosfatos y otras moléculas implicadas en la respiración celular. Esta organela presenta vestigios de su vida como organismo independiente. Se divide por fisión binaria como las bacterias, los ribosomas alojados dentro de la matriz son similares a los ribosomas procariotas y poseen un pequeño cromosoma circular que codifica algunas de sus proteínas. En relación al ADN mitocondrial, en el capítulo 10, se hará referencia a su utilización en la determinación de filiación materna cuya bandera la lleva en nuestro país la agrupación Abuelas de Plaza de Mayo para la identificación de hijas e hijos de personas desaparecidas durante la dictadura militar de Argentina de 1976.

En las mitocondrias se lleva a cabo la respiración celular, es decir, el proceso mediante el cual las células obtienen energía útil. Las células almacenan energía en forma de energía química contenida en los enlaces de ciertas macromoléculas especiales como lo son el almidón en las plantas y el glucógeno en bacterias y animales. En cierto sentido, estas reservas energéticas funcionan como el dinero depositado en un banco y pueden disponer de estos recursos en cualquier momento mediante la activación de ciertas vías metabólicas degradativas o catabólicas por medio de las cuales estas macromoléculas son degradadas y transformadas en compuestos de bajo peso molecular, como por ejemplo la glucosa. Las mitocondrias constituyen el lugar físico en el que las moléculas orgánicas obtenidas del exterior por los organismos heterótrofos, o sintetizadas por los organismos autótrofos, se degradan al combinarse con el oxígeno. Como producto de esta degradación se obtiene dióxido de carbono y agua, y se libera energía que se almacena en forma de energía química, en los enlaces de moléculas de ATP. La molécula de ATP está constituida por una base nitrogenada que es la adenina, un azúcar de cinco carbonos, la ribosa y tres grupos fosfato (Figura 5.7). Los tres grupos fosfato están unidos por enlaces covalentes que se rompen por hidrólisis. Al hidrolizarse un enlace, el ATP se transforma en ADP y fósforo inorgánico y se libera una gran cantidad de energía.

Los seres vivos, obtenemos energía mediante la oxidación de los carbohidratos y las grasas provenientes de nuestros alimentos.

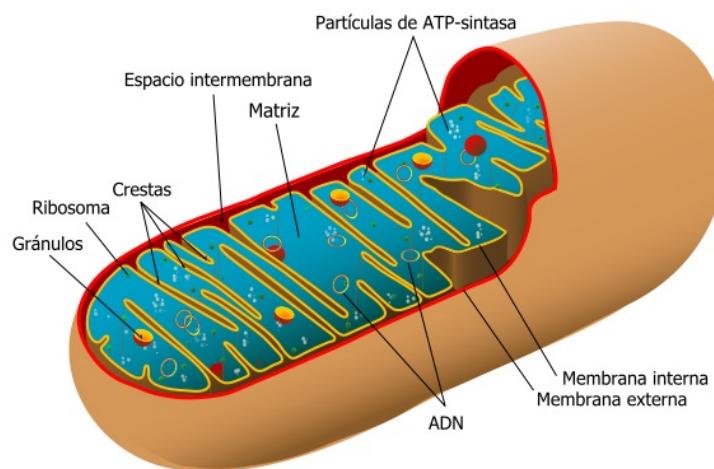
Reacción global de la oxidación de la glucosa:



(glucosa + 6 oxígeno → 6 dióxido de carbono + 6 agua)

En los sistemas vivos aeróbicos, la oxidación de la glucosa se desarrolla en dos etapas principales: la glucólisis y la respiración celular. A su vez, la respiración se subdivide en otras cuatro etapas: la descarboxilación oxidativa, el ciclo de Krebs, el transporte de electrones y la fosforilación oxidativa.

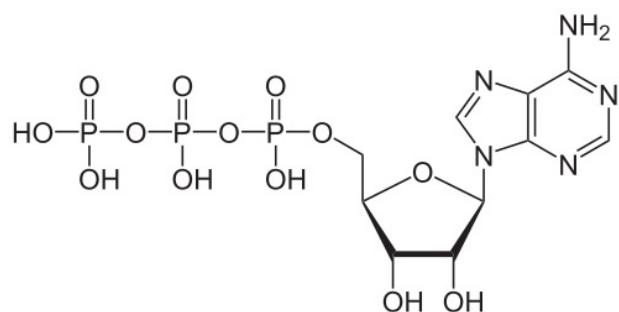
Figura 5.6



Nota. Esquema de una mitocondria donde se muestran los diferentes compartimentos y membranas.

https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/3/3e/Animal_mitochondrion_diagram_es.svg

Figura 5.7



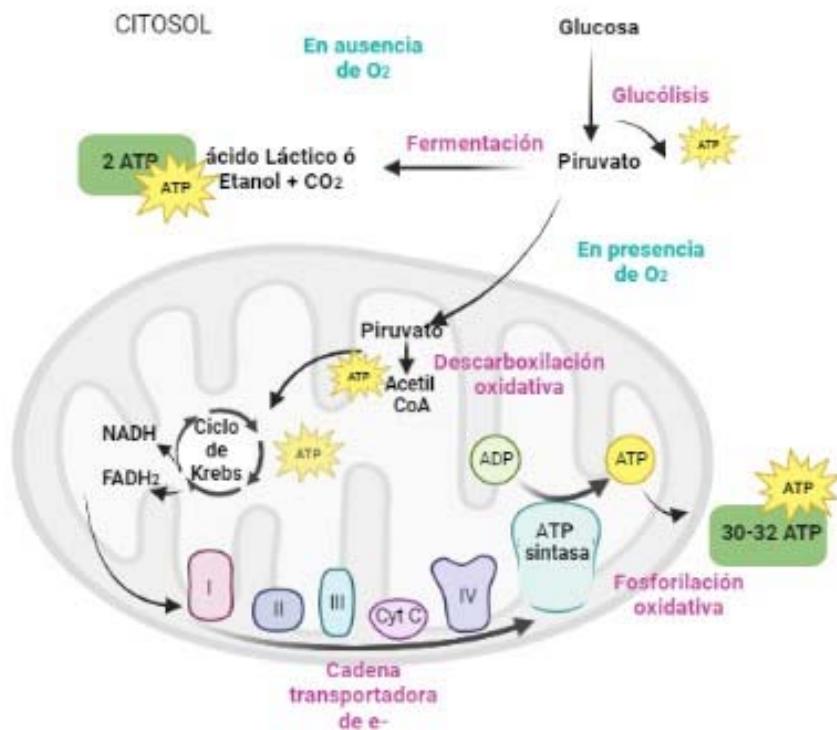
Nota. Estructura del nucleósido trifosfato de Adenina, Adenosín trifosfato (ATP). Tomado de: https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/3/31/Adenosintriphosphat_protoniert.svg

La glucólisis ocurre en el citosol y comienza con la oxidación de una molécula de glucosa y finaliza con la producción de dos moléculas de un compuesto llamado ácido pirúvico (o piruvato). Como resultado de este proceso se obtienen dos moléculas de ATP y moléculas transportadoras de electrones (NADH y FADH₂).

En presencia de oxígeno, el ácido pirúvico citoplasmático resultante de la glucólisis, ingresa a la mitocondria en la siguiente etapa, la **descarboxilación oxidativa**, y pierde átomos de carbono y de oxígeno del grupo carboxilo en forma de CO_2 resultando un grupo acetilo de dos carbonos. Este proceso ocurre en la matriz mitocondrial, donde además cada grupo acetilo es aceptado momentáneamente por un compuesto conocido como coenzima A (CoA). El complejo resultante de la combinación del grupo acetilo y la CoA se denomina acetil-CoA. La formación de acetil-CoA es el nexo entre la glucólisis y el **ciclo de Krebs** que también ocurre en la matriz mitocondrial. Este ciclo comienza cuando esta coenzima se une a una molécula llamada oxalacetato para formar citrato. A partir de ahí, el citrato es sometido a una serie de reacciones que liberan dos moléculas de CO_2 y producen NADH y FADH_2 . Al finalizar este ciclo la molécula de glucosa está ya completamente oxidada. La mayor parte de la energía almacenada permanece en los electrones aceptados por las moléculas transportadoras de electrones NADH y FADH_2 . Estas moléculas ceden luego los electrones a los complejos proteicos insertos en la matriz mitocondrial interna para que a consecuencia de ello y promovido por otros pasos intermedios, la ATP sintasa (enzima proteica) también inserta en la membrana mitocondrial interna, pueda finalmente sintetizar moléculas de ATP a partir de ADP y fosfato inorgánico en la última etapa de la respiración mitocondrial denominada **fosforilación oxidativa**, acoplada al **transporte de electrones** a través de la membrana mitocondrial interna (Figura 5.8).

Cuando no hay O_2 en el medio, algunas células u organismos anaeróbicos pueden continuar la oxidación convirtiendo el ácido pirúvico en etanol (alcohol etílico) o en uno de varios ácidos orgánicos diferentes, de los cuales el ácido láctico es el más común. La formación de alcohol a partir de azúcar se llama fermentación alcohólica y es de importancia económica en la industria vitivinícola. La transformación de ácido pirúvico en ácido láctico se llama fermentación láctica. Esta reacción se produce en varios tipos de microorganismos y en algunas células animales cuando el O_2 es escaso o está ausente. Por ejemplo, ocurre en las células musculares de los vertebrados durante ejercicios intensos. Cuando corremos rápido, nuestros músculos demandan más oxígeno que el habitual. Pero, aunque con el aumento de la frecuencia respiratoria durante el ejercicio se incrementa el suministro de O_2 , éste puede no ser suficiente para satisfacer los requerimientos inmediatos de las células musculares. Sin embargo, las células pueden continuar trabajando: la glucólisis continúa, con la utilización de la glucosa, pero el ácido pirúvico resultante no entra en la vía aeróbica de la respiración, sino que se convierte en ácido láctico por la vía fermentativa.

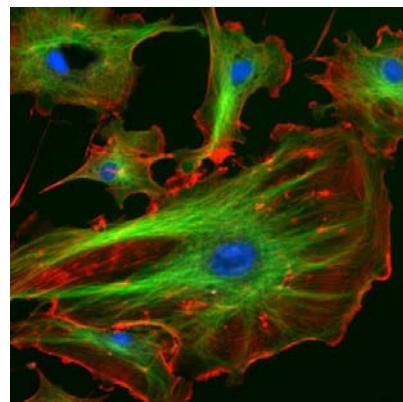
Figura 5.8



Nota. Esquema que resume el proceso de oxidación de la glucosa. Vía aeróbica y anaeróbica (fermentación).

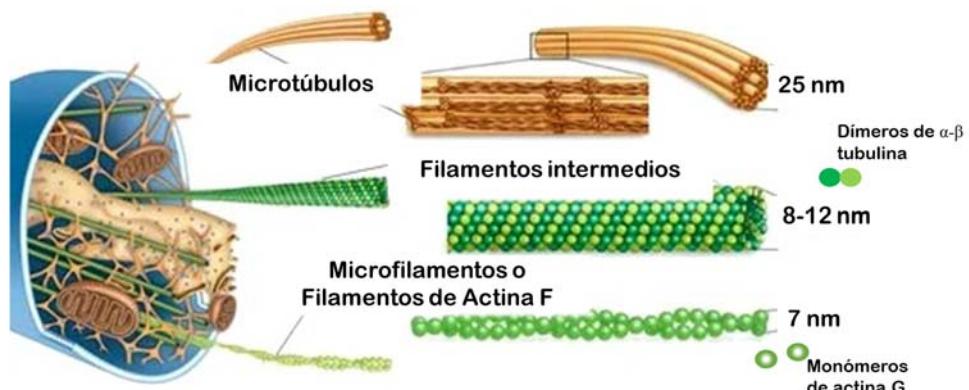
Citoesqueleto

El citoesqueleto está constituido por tres principales filamentos proteicos interconectados entre sí formando una red de filamentos de actina, filamentos intermedios y microtúbulos que se extiende a través del citoplasma. Aunque esta red da a la célula una estructura tridimensional altamente ordenada, no es rígida ni permanente. Es una estructura dinámica, que cambia y se desplaza de acuerdo con las actividades de la célula. No sólo mantiene la organización de la célula, sino que, además, constituye estructuras celulares como los cilios y flagelos y participa de otras funciones como el movimiento celular, la dirección del tránsito intracelular, la división celular, entre otras funciones. (Figura 5.9).

Figura 5.9

Nota. Fotografía con fluorescencia de célula endotelial pulmonar bovina. En rojo los filamentos de actina o microfilamentos, en verde los microtúbulos. En azul núcleos celulares. Tomado de: <https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/0/09/FluorescentCells.jpg>

Los filamentos de actina (Figura 5.10) tienen un diámetro aproximado de 7 nm. Están constituidos por varias moléculas de una proteína globular llamada actina G. Cuando estas moléculas de actina G se ensamblan, forman una larga estructura helicoidal doble que se conoce como actina F. Los filamentos de actina pueden formarse y desorganizarse rápidamente, según las condiciones en que se encuentra la célula en cada momento. Ciertos movimientos de las células son impulsados por la polimerización de la actina que, por ejemplo, de esta manera, forma seudópodos, o “falsos pies”. Los haces de actina constituyen el centro de las microvellosidades que forman las células intestinales del duodeno especializadas en la absorción de nutrientes. Se ha observado que en pacientes con enfermedad celíaca los filamentos de actina se reorganizan de manera diferente. Estos filamentos junto con los de miosina, también actúan en las células animales durante la división celular, colaborando en la división del citoplasma. La actina y la miosina son además los componentes principales de las unidades contráctiles de las células musculares animales.

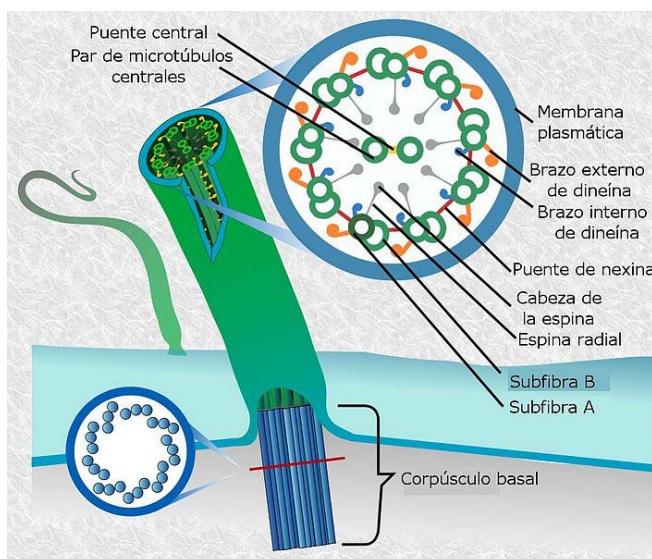
Figura 5.10

Nota. Filamentos del citoesqueleto. Modificado de Significados.com. Disponible en: <https://www.significados.com/citoesqueleto>

Los filamentos intermedios (Figura 5.10) son particularmente abundantes en células sometidas a tensiones mecánicas, como las células epiteliales, nerviosas y musculares. Tienen un grosor intermedio entre los microtúbulos y los filamentos de actina, con un diámetro de entre 8 y 12 nanómetros. Están constituidos por subunidades de proteínas fibrosas resistentes y duraderas. La proteína que constituye los filamentos intermedios varía con el tipo celular y es específica de cada tejido. Así, por ejemplo, la familia de la proteína queratina constituye filamentos intermedios presentes en el tejido epitelial y asociado por tanto a la piel, uñas y pelo. Los filamentos intermedios de la familia de las lamininas forman un armazón denso, como un cesto, debajo de la envoltura del núcleo, la lámina nuclear, que se interrumpe en los poros nucleares y actúa como soporte de la membrana nuclear interna.

Los microtúbulos (Figura 5.10) son largos tubos huecos formados por dímeros de dos proteínas globulares llamadas tubulina alfa y tubulina beta, que se asocian formando un polímero. Estos tubos, constituidos por el polímero enroscado, tienen alrededor de 25 nanómetros de diámetro. Los microtúbulos pueden desensamblarse y liberar dímeros de tubulina que podrán migrar dentro de la célula y formar nuevos microtúbulos. Esto le da a la estructura un carácter sumamente dinámico. Los microtúbulos son importantes en el transporte y el movimiento de vesículas y organelas dentro del citoplasma. También participan en la división celular, formando el huso mitótico, y permitiendo el desplazamiento de los cromosomas durante la división celular. Organizados de a pares forman estructuras complejas, el axonema, que permite la locomoción de muchos tipos de células, por ejemplo, constituyen el flagelo de los espermatozoides (Figura 5.11). En la base de los flagelos se encuentran los cuerpos basales, allí los microtúbulos se disponen en tripletes del mismo modo que lo hacen en los centrólos celulares.

Figura 5.11



Nota. Estructura interna de un cilio o flagelo eucariota (axonema). Tomado de: <https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/2/26/Cilia-flagella.jpg>

Existe una enfermedad genética rara en la que cilios y flagelos no funcionan correctamente, el Síndrome de Kartagener, también conocido como síndrome de disquinesia ciliar o discinesia ciliar primaria. Este trastorno genético provoca alteraciones en la motilidad ciliar debido a mutaciones en diferentes genes que determinan una gran variabilidad de manifestaciones clínicas debido a que los cilios móviles se encuentran fundamentalmente en la superficie apical del epitelio respiratorio que tapiza la vía aérea, pero también el oído medio, los senos paranasales, el epéndimo cerebral, las trompas de Falopio y los espermatozoides, entre otras localizaciones. En relación a estos últimos se han observado alteraciones en la fertilidad debido a la imposibilidad de alcanzar la fusión de óvulo y espermatozoide como consecuencia de la disfunción de los cilios del epitelio uterino que colaboran en el desplazamiento del óvulo y/o el movimiento flagelar de los espermatozoides.

Además, en los últimos años diversas investigaciones han asociado mutaciones genéticas relacionadas al citoesqueleto con la enfermedad esclerosis lateral amiotrófica (ELA). Esta enfermedad neurodegenerativa afecta a las neuronas en el cerebro y la médula espinal. Las personas con ELA pierden lentamente la capacidad de iniciar y controlar el movimiento muscular, lo que a menudo conduce a la parálisis total y la muerte dentro de los dos a cinco años del diagnóstico. Según las investigaciones, los defectos en el citoesqueleto que forma el axón de las neuronas, pueden afectar a la capacidad de la neurona de comunicarse con otras células nerviosas o musculares.

La ciencia tiene mucho camino por andar y en cada ejemplo que abordamos se pone en valor que el desarrollo de las ciencias, el conocimiento científico y los recursos y tecnologías disponibles, permiten una mayor comprensión y explicación de la salud en sus componentes y determinantes, así como en sus relaciones y dinámicas.

Referencias

- Alberts, B.; Bray, D.; Hopkin, K.; Johnson, A.; Lewis, J.; Raff, M; Roberts, K.; Walter, P. (2011). *Introducción a la Biología Celular*. 3^a edición. Ed. Médica Panamericana. Madrid, España.
- Cooper G.M.; Hausman R. (2015) *La célula*. 6^a edición. Ed. Marbán, Madrid, España.
- De Robertis E; Hib J. (2012) *Biología Celular y Molecular de De Robertis*. 16^a edición. Ed. El Ateneo, Bs. As.
- Curtis, H; Barnes, S.; Schnek, A.; Massarini, A. (2022). *Biología: en contexto social*. 8^a edición. Ed. Médica Panamericana S.A.
- Lodish, H.; Berk, A.; Kaiser, C.; Krieger, M.; Bretscher, A.; Ploegh, H.; Amon, A.; Scott, M. (2015). *Biología Celular y Molecular*. 7^a edición. Ed. Panamericana S.A.
- Perez, Federico (2 de abril de 2018). Un nuevo gen vinculado a la ELA apunta al papel común del citoesqueleto en la enfermedad. El médico interactivo. Recuperado de: <https://elmedicointeractivo.com/un-nuevo-gen-vinculado-la-ela-apunta-al-papel-comun-del-citoesqueleto-en-la-enfermedad/>

CAPÍTULO 6

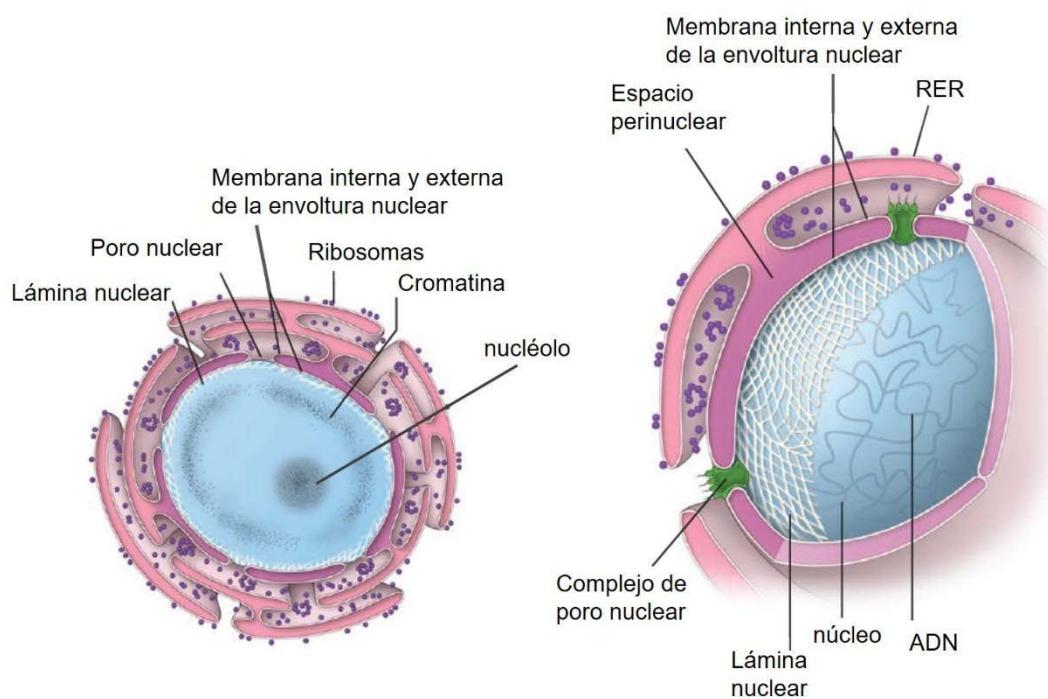
Los ácidos nucleicos

Valeria A. Ferretti

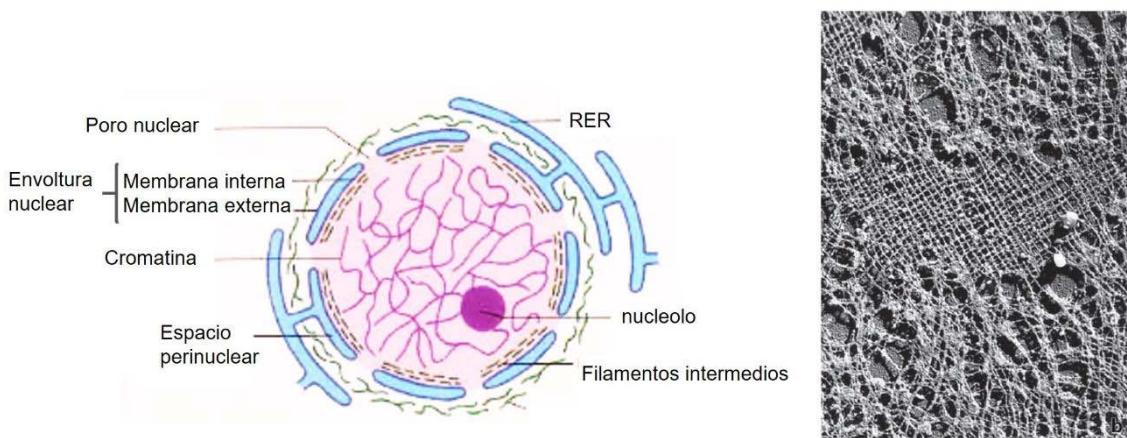
El núcleo celular

Las moléculas de ADN guardan toda la información necesaria para formar las células y dirigir las diversas reacciones químicas que se requieren para la vida y la reproducción. La célula utiliza selectivamente la información genética almacenada en el ADN, dependiendo de la etapa de desarrollo, el entorno y la función de la misma. En las células eucariotas, el ADN se encuentra alojado en el núcleo.

El núcleo es un cuerpo grande, frecuentemente esférico, y generalmente es la estructura más voluminosa dentro de la célula eucariota (Figura 6.1). Está delimitado por una **envoltura nuclear** formada por dos membranas concéntricas, cada una de las cuales es una bicapa lipídica. Estas membranas están separadas por un intersticio de unos 20 a 40 nanómetros y a intervalos regulares se fusionan para formar los **poros nucleares**, a través de los cuales se produce el transporte activo de determinadas moléculas entre el núcleo y el citoplasma. Agua, iones y moléculas pequeñas pueden atravesar los poros, pero el paso de moléculas grandes está regulado por proteínas específicas del **complejo del poro nuclear**. Asimismo, los ribosomas impregnán la cara externa de la envoltura nuclear, la cual se continúa directamente con la membrana del retículo endoplásmico (Figuras 6.1 y 6.2). La envoltura nuclear se mantiene por dos redes de filamentos intermedios; una denominada **lámina nuclear**, formada por las láminas que tapizan internamente la membrana nuclear interna, y la otra, organizada de forma más irregular, rodea la membrana nuclear externa.

Figura 6.1

Nota. Representación gráfica de la estructura del núcleo. A la izquierda se observa la pared nuclear compuesta por una envoltura de doble membrana que rodea al núcleo. La membrana externa es continua con el RER (retículo endoplasmático rugoso); por lo tanto, el espacio perinuclear se comunica con la luz del RER. La membrana interna es contigua a los filamentos intermedios nucleares que forman la lámina nuclear. A la derecha, se representa un esquema que muestra la estructura de la lámina nuclear contigua a la membrana nuclear interna. Nótese que la envoltura nuclear está perforada por los complejos de poros nucleares, los que permiten el transporte selectivo bidireccional de las moléculas entre el núcleo y el citoplasma (Esquemas tomados y modificados de Ross 7^a ed.)

Figura 6.2

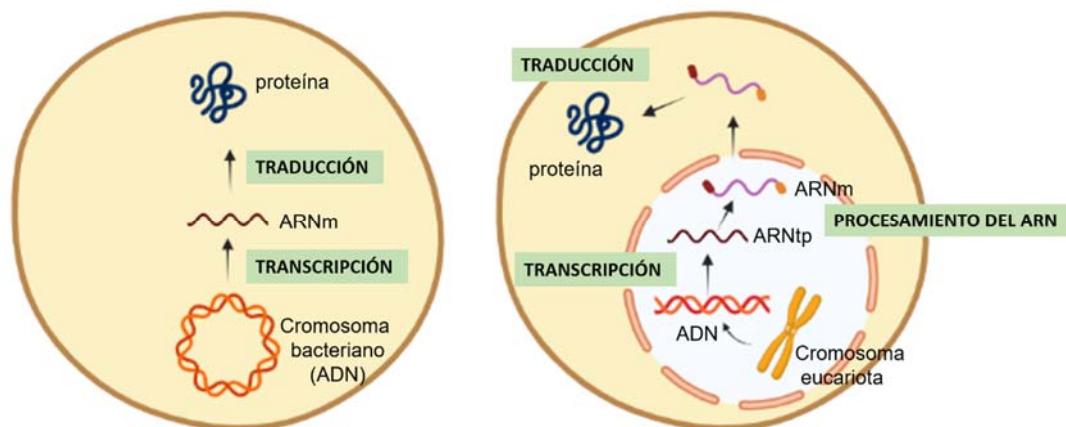
Nota. A la izquierda se representa un esquema de la estructura del núcleo donde se muestra a la envoltura nuclear y los filamentos intermedios que la sostienen; los filamentos intermedios que se unen por la cara interna de la membrana interna (lámina nuclear) y los que se sostienen a la

membrana externa por su parte externa (Tomado y modificado de De Robertis 16^a ed.). A la derecha, se muestra una fotomicrografía electrónica de una porción de la lámina nuclear de un ovocito de *Xenopus*, la cual está formada por filamentos intermedios (láminas) que se organizan en una malla cuadriculada. 43 000 X. (Tomado y adaptado de Aebi U, Cohn J, Buhle L, Gerace L. The nuclear lamina is a meshwork of intermediate-type filaments. *Nature* 1986; 323:560–564.)

Es muy probable que los antecesores de las células eucariotas hayan carecido de núcleo, y en este sentido, sólo podemos especular algunas hipótesis de por qué apareció durante la evolución un compartimiento separado, que aísla al material genético de la actividad del citoplasma. Una de las posibles explicaciones se basa en la presencia del citoesqueleto en las células eucariotas, compuesto principalmente por microtúbulos y filamentos de actina. Las bacterias, cuyo ADN se encuentra en contacto directo con el citoplasma, carecen de citoesqueleto. De aquí que una de las funciones de la envoltura nuclear podría ser la de proteger al material genético de la fuerza mecánica generada por los filamentos citoplasmáticos.

Una segunda posible explicación se da en la existencia de un procesamiento del ARN previo a la traducción a proteína en las células eucariotas. En las células procariotas, la síntesis del ARN y la síntesis de las proteínas se producen de manera simultánea (Figura 6.3). Esto provoca que sea poco probable modificar el ARN antes de ser traducido a proteína. Mientras que, en eucariotas la transcripción (nuclear) está separada tanto temporal como espacialmente de la traducción (citoplasmática). Los transcriptos de ARN son sometidos a un proceso de maduración antes de ser transportados desde el núcleo al citosol, donde son traducidos a proteína. Este mecanismo supone una serie de ventajas para la célula, como es la capacidad de permitir que un mismo gen codifique más de una proteína. Esto podría explicar por qué las células eucariotas tienen un núcleo en el que se puede llevar a cabo la maduración del ARN sin la interferencia por parte de los ribosomas. Estos temas serán abordados con mayor detalle en el siguiente capítulo, en el que se estudiarán los mecanismos biológicos de la célula.

Figura 6.3



Nota. Esquema representativo de las diferencias en los procesos de transcripción y traducción entre las células procariotas (a la izquierda) y las células eucariotas (a la derecha). En procariotas, la ausencia de un núcleo permite que la transcripción y la traducción se produzcan en el mismo espacio y como consecuencia, en simultáneo. En eucariotas, la presencia de una envoltura nuclear conduce a la separación espacial de los procesos de transcripción (en el

núcleo) y de traducción (en el citoplasma), y, por consiguiente, la separación también es temporal, dado que se debe concluir un proceso para poder ser transportado el ARNm al citoplasma y dar inicio a la traducción. La separación espacial también provoca que pueda ser posible modificar el ARN antes de ser transportado para la síntesis de proteínas (procesamiento del ARN). ARNtp=ARN transcripto primario (producto de la transcripción antes de ser procesado); ARNm= ARN mensajero (ARN maduro).

Como el núcleo adquiere una coloración oscura con las tinciones empleadas en microscopía óptica, los primeros microscopistas, le dieron el nombre de **cromatina** (“sustancia coloreada”) al conjunto de moléculas de ADN y proteínas asociadas. El ADN de las células eucariotas junto a sus proteínas asociadas forma largas concatenaciones llamadas **cromosomas** (“cuerpos de color”). Cuando las células se dividen, cada cromosoma se condensa sobre sí mismo, se engruesa y se acorta, y se hacen visibles incluso en el microscopio óptico.

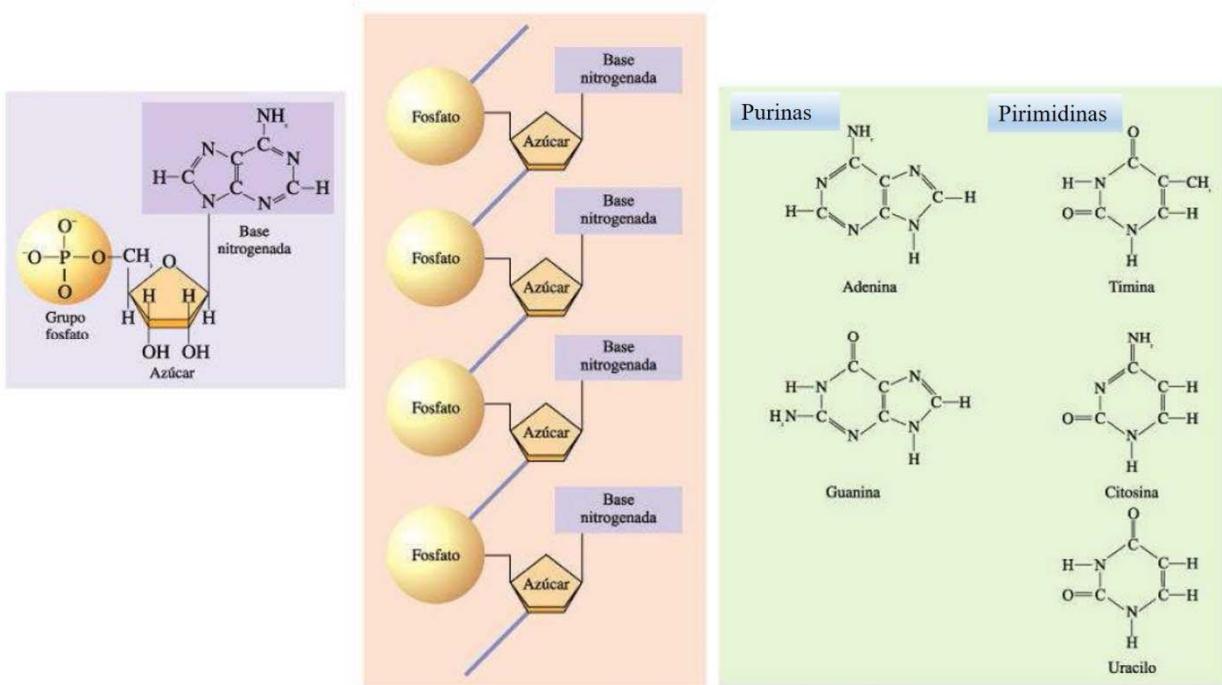
Estructura del ADN

Como ya se vio en el capítulo 2, actualmente sabemos que las moléculas de ADN en las células eucariotas constituyen polímeros lineales extraordinariamente largos y no ramificados, que contienen millones de nucleótidos organizados siguiendo una secuencia regular pero no al azar, y que la información genética de una célula está contenida en el orden lineal de sus nucleótidos de ADN.

El nucleótido del ADN está formado por 3 subunidades: un grupo **fosfato**, un azúcar **desoxirribosa** de 5 carbonos y una **base nitrogenada** (Figura 6.4). Las bases nitrogenadas que aparecen en los nucleótidos de ADN son adenina, timina, guanina y citosina.

Los nucleótidos se unen para formar polímeros largos por reacciones de condensación que involucran a los grupos hidroxilo de las subunidades de fosfato y de azúcar (Figura 6.4). El ADN está formado por dos cadenas de nucleótidos complementarias y enrolladas en sí mismas formando una doble hélice. Las cadenas de nucleótidos complementarias que forman la doble hélice del ADN se disponen de manera opuesta entre sí, una de ellas tiene dirección 5'-3' y la otra corre en sentido 3'-5' (Figuras 6.5 y 6.6). Esta nomenclatura proviene de la posición del carbono (C) de la desoxirribosa que queda libre en el extremo de cada cadena. Los C que forman parte del azúcar reciben la numeración de 1', 2', 3', y así sucesivamente dependiendo del número de C que contenga el monosacárido. Cada polímero de nucleótidos tendrá un oxhidrilo (OH) libre en 3' en un extremo y un OH terminal de posición 5', en el otro extremo de la cadena (Figura 6.6).

Figura 6.4



Nota. Estructura química de un nucleótido (a la izquierda), formado por un grupo fosfato, un azúcar de 5 carbonos y una base nitrogenada. La siguiente imagen muestra un esquema en el que se representan una serie de nucleótidos unidos entre sí a través de enlaces azúcar – fosfato. Hacia la derecha, se visualizan las estructuras químicas de las diversas bases nitrogenadas que se pueden encontrar en los ácidos nucleicos, purinas y pirimidinas (imágenes tomadas y modificadas de Biología, Curtis 7^a ed.)

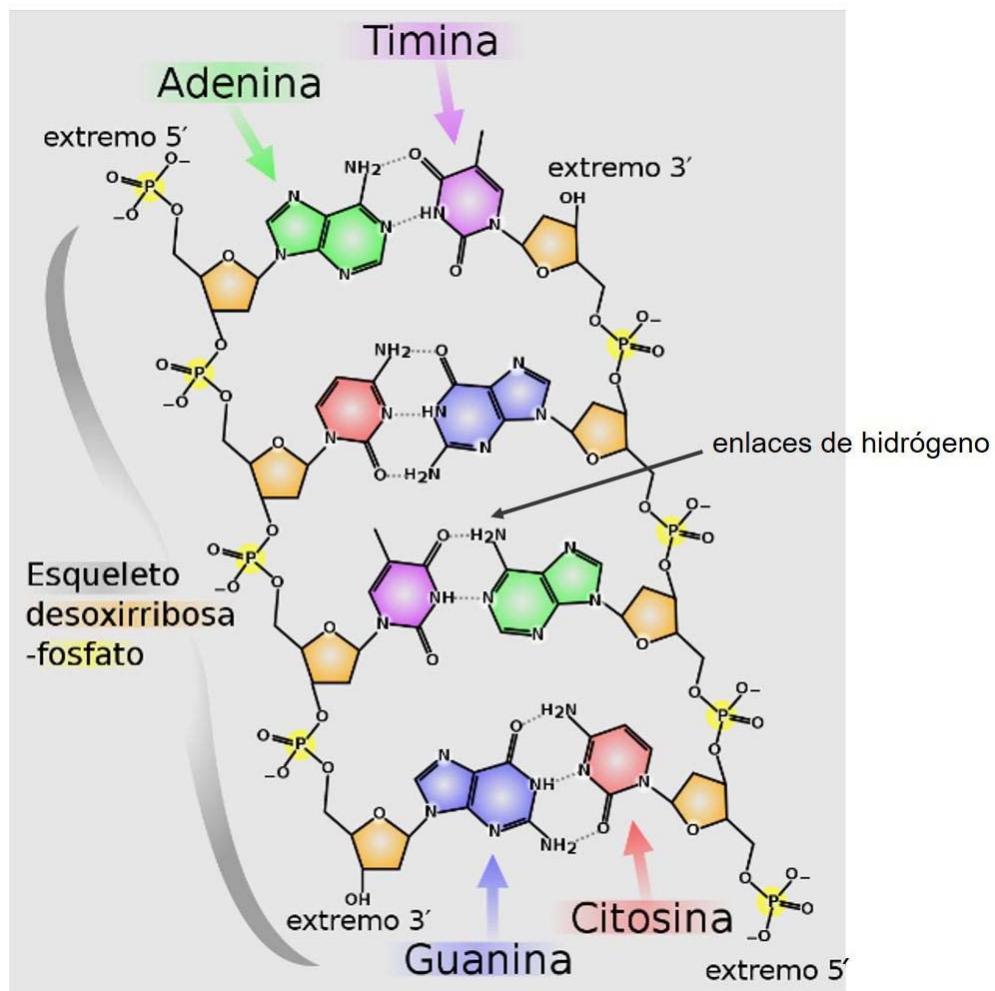
En la molécula ADN, los nucleótidos se disponen de manera tal que los azúcares y los grupos fosfato forman el eje de cada una de las cadenas y las bases nitrogenadas se encuentran hacia el interior de la doble hélice. Ambas cadenas se mantienen unidas entre sí por enlaces de H que se forman entre las bases nitrogenadas complementarias. La Adenina y la Timina, son complementarias entre sí y se mantienen unidas por la presencia de 2 enlaces de H, mientras que la Guanina y la Citosina, lo hacen a través de 3 enlaces de H.

La estructura del ADN tal y como la conocemos corresponde al modelo establecido en 1953 por James Watson y Francis Crick, quienes se dedicaron a examinar y contrastar todos los datos existentes acerca del ADN y unificarlos en una síntesis significativa.

Los físicos Maurice Wilkins y Rosalind Franklin habían aplicado la técnica de difracción de rayos X al estudio del ADN. Las fotografías obtenidas especialmente por Rosalind Franklin, quien era experta en cristalografía, fueron cruciales para determinar las distancias entre los átomos, y el conocimiento de estas distancias fue crucial para establecer la estructura de la molécula de ADN. Sin embargo, Rosalind Franklin fue excluida del grupo de científicas y científicos, y en 1962, Watson, Crick y Wilkins recibieron el premio Nobel de Medicina por su investigación sobre la molécula del ADN y ni Watson ni Crick la mencionaron en sus discursos de aceptación. Solamente Wilkins, la mencionó muy brevemente.

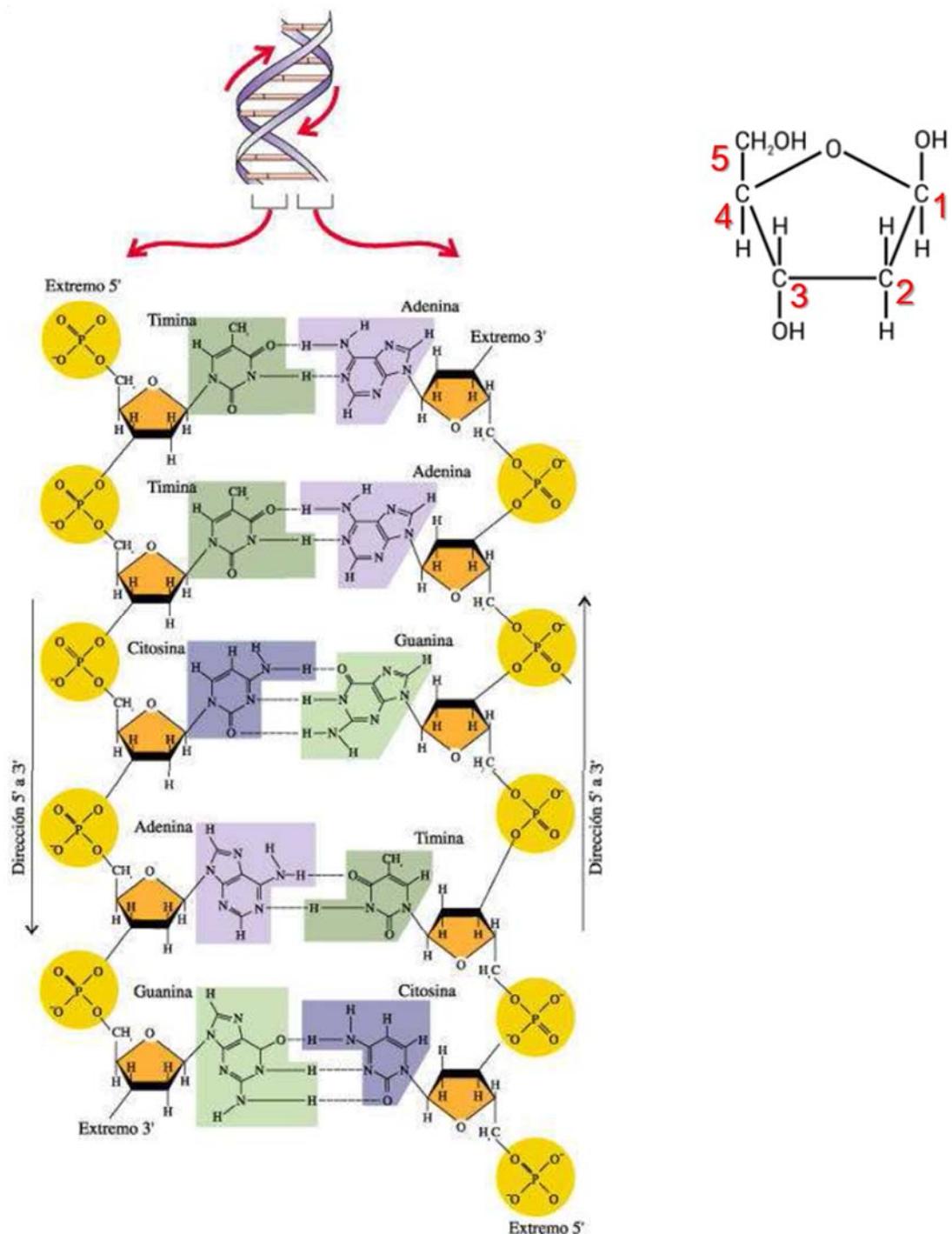
Uno de los hechos más interesantes que descubrieron Watson y Crick a partir de los estudios de Wilkins y Franklin fue que, no solamente las purinas no podían aparearse con purinas, ni las pirimidinas con pirimidinas, sino que, a causa de las estructuras particulares de las bases, la adenina sólo podía aparearse con la timina, formando dos puentes de hidrógeno (A=T) y la guanina solamente con la citosina, formando tres puentes de hidrógeno (G=C). Las bases apareadas eran complementarias (Figura 6.5).

Figura 6.5



Nota. Esquema de la estructura del ADN donde se observan las bases nitrogenadas orientadas hacia el interior de la doble hélice y la complementariedad entre las mismas. Se pueden visualizar las uniones a través de 2 enlaces de hidrógeno (entre timinas y adeninas) y 3 enlaces de hidrógeno (entre citosinas y guaninas). El esqueleto del ADN representado estaría formado por los azúcares y los fosfatos (Tomado y modificado de https://commons.wikimedia.org/wiki/File:DNA_chemical_structure_es-2008-08-01.svg#/media/Archivo:DNA_chemical_structure_es-2008-08-01.svg)

Figura 6.6



Nota. Se puede observar la dirección de cada una de las hebras de la molécula de ADN y su condición de “antiparalelas”, es decir, mientras una de ellas tiene dirección 5' - 3', la otra presenta la dirección contraria, 3' - 5'. El extremo 5' contiene un nucleótido cuyo C5' del azúcar no forma parte de un enlace con otro nucleótido, por eso se dice que ese extremo está libre. En el extremo 3', el C3' del correspondiente azúcar no está unido a otro nucleótido, por lo que el OH de ese C3' está libre. En la parte superior derecha se muestra la estructura química de la desoxirribosa, con la numeración que reciben los 5 carbonos de la molécula. El C1 es que se va a unir a la base nitrogenada en el nucleótido, mientras que el C5 es el que se une al grupo fosfato. Por su parte, el C3 es el que participa en la unión a otro nucleótido cuando se polimeriza la molécula (Tomado y modificado de Biología, Curtis 7^a ed.).

Cromosomas

Como ya mencionamos anteriormente, las moléculas de ADN en las células eucariotas se asocian a proteínas formando la cromatina, la cual se organiza en unidades conocidas como **cromosomas**, los cuales se hacen visibles en la etapa de división celular.

Cada cromosoma está constituido por una larga molécula de ADN, asociada a diversas proteínas. Según de qué cromosoma se trate, tal molécula puede contener entre 50 y 250 millones de pares de bases. Las proteínas asociadas al ADN se clasifican en dos grandes categorías. Unas se conocen con el nombre de *histonas*, mientras que las otras, que integran un grupo heterogéneo formado por diversas clases de proteínas, se denominan **no histónicas**. El complejo formado por ADN, histonas y proteínas no histónicas se llama **cromatina**.

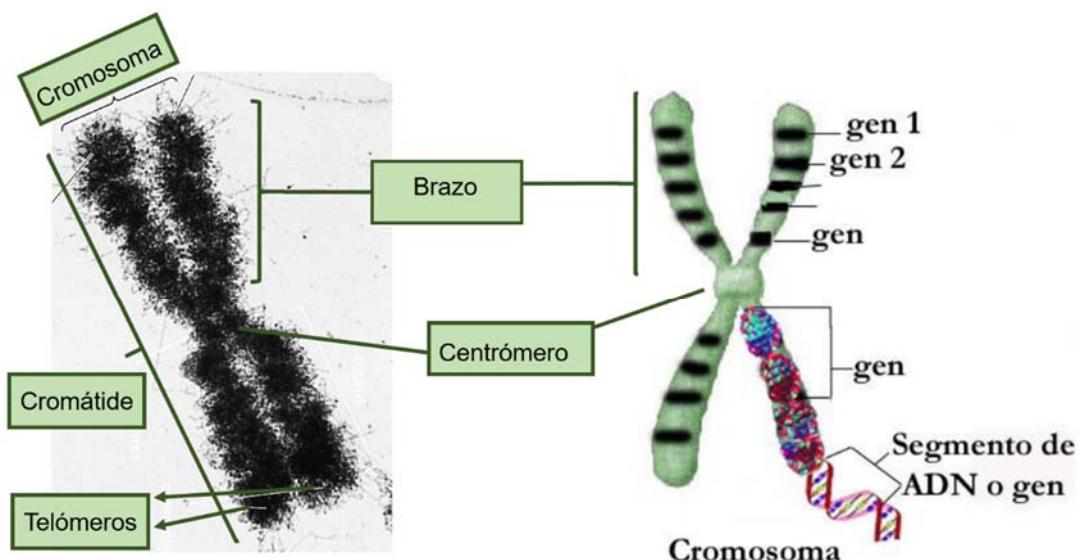
En cada cromosoma existe un centrómero, o constrictión primaria, y dos telómeros (Figura 6.7). El centrómero, participa en el reparto a las células hijas de las dos copias cromosómicas generadas como consecuencia de la replicación del ADN (este tema se explicará en el siguiente capítulo). Los telómeros corresponden a los extremos de los cromosomas. Allí el ADN posee una secuencia de nucleótidos especial, que se repite muchas veces y se replica de un modo distinto al resto del ADN. Además, debido a su ubicación, está expuesto a los siguientes riesgos: puede fusionarse con el ADN de otros telómeros o puede ser degradado por una enzima **nucleasa**. Normalmente, estas contingencias no ocurren porque el ADN telomérico se dobla sobre sí mismo (adquiere forma de lazo) y está protegido por un capuchón proteico.

Por otro lado, en la molécula de ADN se encuentran segmentos de ADN que son capaces de transcribirse en una molécula de ARN en el proceso de transcripción que se detallará más adelante. Esos segmentos de ADN reciben el nombre de *genes*. Se dice que los genes son secuencias de nucleótidos funcionalmente activas.

Uno de los mayores retos que tienen las personas que trabajan en la ciencia es descifrar qué funciones tienen las secuencias de ADN que no resultan ser funcionalmente activas, es decir que no son capaces de transcribirse a moléculas de ARN. Estudios recientes indican que la mayoría de ellas están involucradas en la regulación de la expresión génica, de modo que actuarían sobre ciertos genes determinando cómo y cuándo deben expresarse. De este tema hablaremos un poco al final del próximo capítulo.

La totalidad de la información genética depositada en las moléculas de ADN lleva el nombre de genoma. La mayor parte del genoma está compuesto por secuencias de nucleótidos no repetidas o que se repiten unas pocas veces. La mayoría de los genes se localizan en esta parte del ADN. El resto del ADN que encontramos en el genoma, corresponde a secuencias de nucleótidos que se repiten muchas veces (ADN repetitivo), los cuales no serían funcionalmente activos, lo que no implica que no tengan importantísimas funciones para la célula. Muchas de estas, están aún en estudio.

Figura 6.7



Nota. Microfotografía de un cromosoma metafásico, a la izquierda, y esquema representativo del mismo, a la derecha (Imágenes tomadas y modificadas de Life: Science of Biology, 7^a ed., y de Biología, Carmen Eugenia Piña Lopez, UNAD)

Las células humanas somáticas poseen 46 cromosomas, es decir, 46 moléculas de ADN. Las células somáticas constituyen todas las células del organismo que no son células de la línea germinal, es decir, que no están destinadas a formar gametas (células sexuales, óvulos y espermatozoides). Esos 46 cromosomas corresponden a dos juegos de 23 cromosomas cada uno, provenientes de cada uno de los progenitores. De los 23 pares de cromosomas, 22 son pares de autosomas y el restante es el par de cromosomas sexuales, que contienen genes que codifican características relacionadas con el sexo biológico. Se les llama autosomas a los cromosomas que no son sexuales. El par de cromosomas sexuales puede estar formado por dos cromosomas X o un cromosoma X y un cromosoma Y, definiendo así el sexo cromosómico de esa persona. En este sentido, resulta necesario aclarar que existen personas con más de dos cromosomas sexuales. Es el caso de personas que tienen dos cromosomas X y un cromosoma Y. Esta condición (XXY) se debe a un error que se produce en la división de las células que explicaremos en los próximos capítulos. Sin embargo, se trata de personas que generalmente pueden llevar una vida sin complicaciones en su salud, incluso muchas veces no son diagnosticadas hasta la adultez. Más adelante en este libro, retomaremos estos temas.

El número de juegos de cromosomas que tiene una célula recibe el nombre de **ploidía** y se designa con la letra “n”. Las células que contienen dos juegos de cromosomas reciben el nombre de **células diploides** y se designan como “2n”. Este es el caso de las células somáticas humanas que acabamos de mencionar. Sin embargo, hay células que contienen un solo juego de cromosomas y reciben el nombre de **células haploides** (“n”). Las gametas, óvulo y espermatozoide, son ejemplos de células haploides. La presencia de más de dos juegos de cromosomas recibe el nombre de poliploidía, pudiendo determinarse más precisamente como triploidía, si la célula presenta 3 juegos de cromosomas, o tetraploidía, en el caso de existir 4 juegos de cromosomas.

La poliploidía es un suceso bastante frecuente en la naturaleza, aunque es más común en plantas y algas que en animales y hongos (¡Dato interesante!).

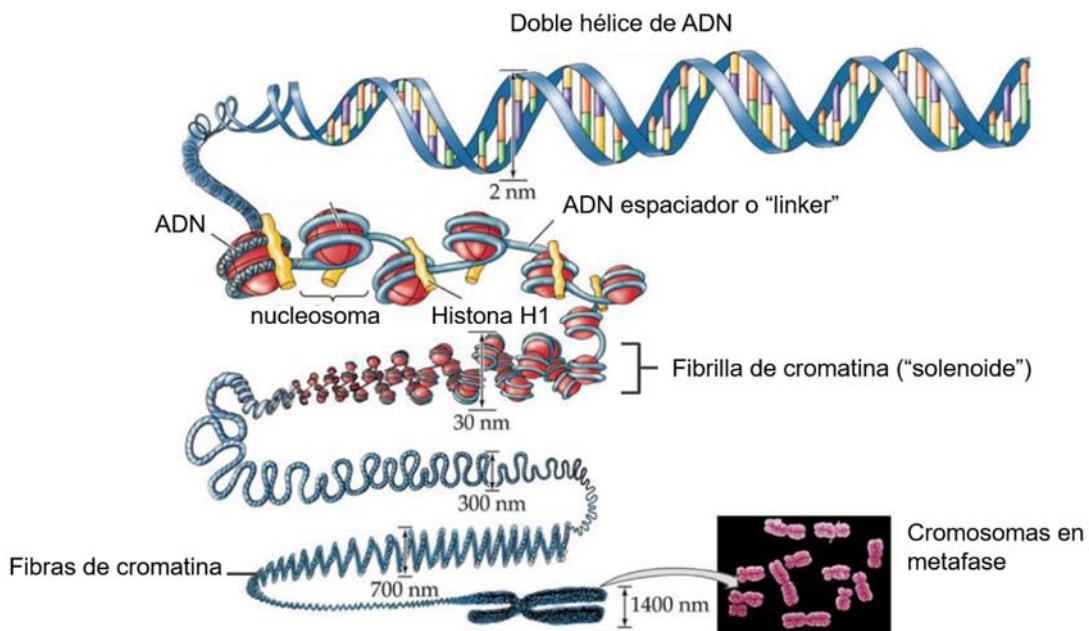
¡Dato interesante! En seres humanos la poliploidía es un fenómeno poco común que sólo se produce en algunos tejidos como el hígado. Recientemente se advirtió que cerca del 50% de las células hepáticas humanas presentan poliploidía. Lo interesante es que su producción puede aumentar ante determinadas condiciones como, por ejemplo, en situaciones de estrés celular, lo que ocurre en el hígado graso entre otros casos. En otros organismos como levaduras o plantas, la poliploidía justamente está relacionada con una adaptación al estrés medioambiental, lo que podría entenderse como algo ventajoso. Un estudio realizado en un modelo de ratón sugiere que las células del hígado que contienen múltiples copias del material hereditario protegen al hígado del desarrollo de tumores. Las investigadoras e investigadores que realizaron el estudio sostienen que estas células, al llevar copias extra de genes, presentan copias adicionales de genes supresores de tumores importantes, por lo que estarían mejor protegidas y serían más resistentes al desarrollo de un cáncer.

("Study shows liver cells with whole genome duplications protect against cancer", Developmental Cell, 8 de Febrero de 2018) https://cri.utsw.edu/study-shows-liver-cells-with-whole-genome-duplications-protect-against-cancer/?_ga=2.93360980.855281069.1678906871-1155909395.1678906871

Las moléculas de ADN de los 46 cromosomas contienen en conjunto unos 6×10^9 pares de nucleótidos. Por lo tanto, si cada molécula de ADN humano estuviera completamente extendida, mediría, en promedio, unos 4 cm de largo. Lógicamente, no podrían estar extendidas las 46 moléculas en el núcleo celular, no sólo por el espacio sino por los enredos que se producirían, lo que afectaría su normal funcionamiento y hasta su propia integridad. La célula ha resuelto este asunto haciendo que la molécula de ADN se enrolle sobre sí misma. Existen distintos grados de enrollamiento de la molécula de ADN, que varían dependiendo del momento del ciclo de vida de la célula; de manera que, el mayor grado de condensación se encuentra cuando la célula está pronta a dividirse, más precisamente, en la metafase de la división mitótica.

Las **histonas** desempeñan un papel fundamental en el enrollamiento de las moléculas de ADN (Figura 6.8). Existen 5 clases de histonas, las llamadas H1, H2A, H2B, H3 y H4. Las últimas cuatro llevan el nombre de histonas nucleosómicas porque la molécula de ADN se enrolla en torno de ellas para formar los *nucleosomas*, que constituyen las unidades del enrollamiento cromatínico. En cada nucleosoma, las histonas nucleosómicas se asocian para formar una estructura octamérica que posee el aspecto de un cilindro de baja altura, con un diámetro de 10 nm. Como mencionamos, este cilindro se halla envuelto por un pequeño tramo de ADN, que recorre su circunferencia casi dos veces. Los nucleosomas se hallan separados entre sí por tramos de ADN "espaciadores" cuya longitud es variable. La alternancia entre nucleosomas y segmentos espaciadores le da a la cromatina la apariencia de un collar de cuentas.

Figura 6.8



Nota. Esquema ilustrativo de los pasos secuenciales en la condensación del ADN en el núcleo celular (Tomado y modificado de Life: The science of biology, 7^a ed.).

Para poder ser contenida en el pequeño espacio que el núcleo le ofrece, la cromatina de cada cromosoma debe experimentar nuevos y sucesivos grados de enrollamiento, cada vez más profundos.

En primer término, los propios nucleosomas se enrollan entre sí y generan una estructura helicoidal llamada solenoide de 30 nm de diámetro (Figura 6.8). Se cree que tanto este como los demás enrollamientos dependen de las histonas H1, las cuales además estabilizarían a las fibrillas de 30 nm.

La cromatina se compacta todavía más. Así la fibrilla de 30 nm forma lazos o bucles de diferente longitud. Esos lazos están fijados a un armazón de proteínas no histónicas y constituyen las fibras de cromatina. Es probable que cada lazo constituya una unidad de replicación del ADN y, probablemente, una unidad de transcripción, es decir, un gen.

En algunos sectores del núcleo interfásico, la cromatina experimenta un grado de enrollamiento aún mayor, la cual recibe el nombre de heterocromatina. En la heterocromatina las unidades de fibras cromatínicas están muy juntas y se pliegan unas sobre otras, mientras que, en la eucromatina, las fibras tienen una disposición menos compacta. En general, existe una relación directa entre el grado de enrollamiento de la cromatina y el nivel de actividad transcripcional del ADN. Así, la eucromatina, menos condensada, suele poseer ADN transcripcionalmente activo, es decir, que ese ADN está sirviendo de molde para la síntesis de ARN. En cambio, el ADN de la heterocromatina, más condensada, suele ser inactivo desde el punto de vista transcripcional. Estas condiciones pueden ser dinámicas, ciertos segmentos de cromatina pueden estar más o menos condensados, dependiendo de las necesidades y funciones de la célula.

Cuando la célula se prepara para la división celular, las fibras cromatínicas formadas por las regiones de bucles unidas a una armazón proteica se condensan aún más para formar los cromosomas, alcanzando éstos su máximo grado de condensación en la fase de la división celular conocida como metafase (Figura 6.8).

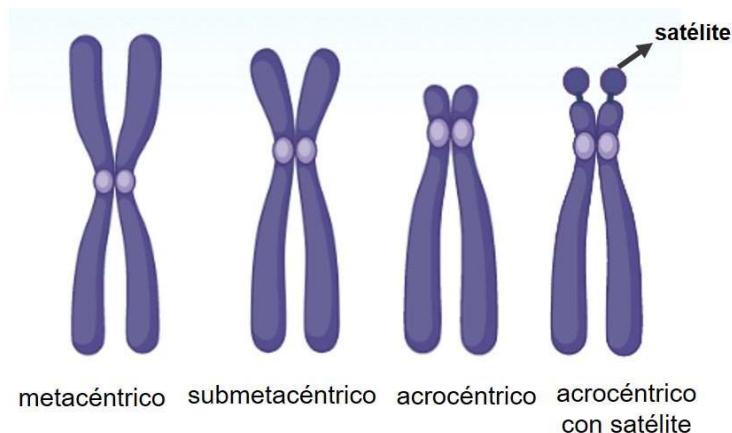
Clasificación morfológica de los cromosomas

Los cromosomas metafásicos presentan una morfología característica. Como mencionamos anteriormente, están integrados por dos cromátides unidas por el centrómero.

La presencia del centrómero divide a las cromátides del cromosoma en dos brazos, por lo general uno más largo que el otro. Al brazo corto se lo identifica con la letra **p** y al brazo largo, con la letra **q**. De acuerdo con la posición del centrómero, los cromosomas humanos se clasifican en 3 grupos (Figura 6.9):

- **Metacéntricos:** poseen el centrómero en una posición más o menos central, de modo que existe poca o ninguna diferencia en la longitud de los brazos de las cromátides.
- **Submetacéntricos:** el centrómero se encuentra alejado del punto central, de modo que las cromátides poseen un brazo corto y uno largo.
- **Acrocéntricos:** el centrómero se halla cerca de uno de los extremos del cromosoma y los brazos cortos de las cromátides son por consiguiente muy pequeños.

Los cromosomas acrocéntricos humanos corresponden a los pares 13, 14, 15, 21 y 22. Estos cromosomas poseen pequeñas masas de cromatina, llamadas **satélites**, ubicadas en el extremo libre de los brazos cortos. Los satélites se hallan ligados a los brazos cortos por delgados tallos de cromatina llamados constricciones secundarias (para diferenciarlos de las constricciones primarias o centrómeros). Menos la cromatina de las constricciones secundarias, los brazos cortos de los cromosomas acrocéntricos, incluidos los satélites, están compuestos por heterocromatina. El cromosoma sexual Y es otro ejemplo de cromosoma acrocéntrico, en este caso, sin satélite.

Figura 6.9*Tipos de cromosomas según la posición del centrómero*

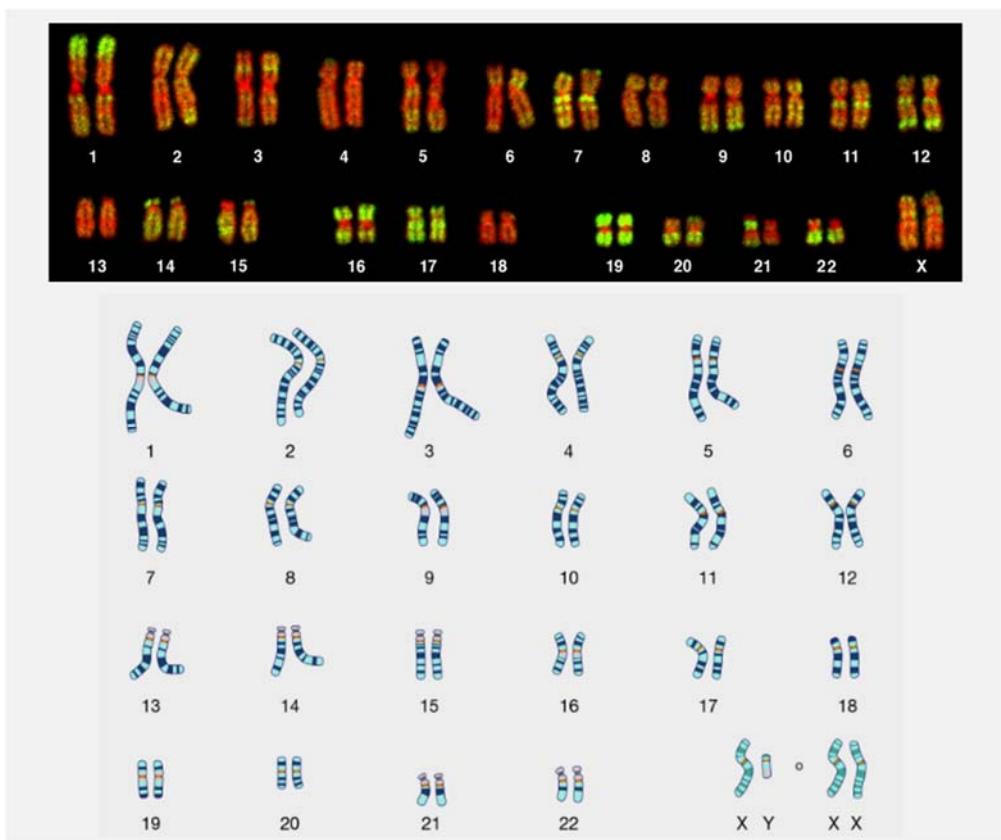
Cariotipo, cariograma e idiograma

Estos tres términos hacen referencia a los cromosomas de una célula y aunque muchas veces se confunden o son empleados como sinónimos, no lo son.

El **cariotipo** se define como el patrón cromosómico de una especie expresado a través de un código establecido por convenio que describe las características de sus cromosomas. El cariotipo de un ser humano estará representado por el número de cromosomas “normal” en la especie, es decir, 46, y la especificación del par sexual que definirá el sexo cromosómico. Entonces, el cariotipo de seres humanos sanos sin alteraciones cromosómicas es (46, XX) o (46, XY). Cuando se producen alteraciones cromosómicas, estos patrones pueden variar respecto a la población “normal”, pudiendo presentar, por ejemplo, un cariotipo (47, XXY). Estos temas se discutirán más adelante.

Por otra parte, llamamos **cariograma** a la representación gráfica a través de dibujos, esquemas o fotografías, de los cromosomas de una célula en la metafase de la división celular. También recibe el nombre de mapa citogenético (Figura 6.10). Finalmente, se le da el nombre específico de **idiograma** a un cariograma en el que los cromosomas se presentan ordenados de acuerdo a su morfología y tamaño, de los más grandes a los más pequeños, de forma descendente, con el par sexual en el final, y mostrando el patrón de bandas de cada cromosoma.

Cuando hablamos de patrón de bandas de los cromosomas, nos referimos a una serie de bandas claras y oscuras intercaladas que exhiben los cromosomas a lo largo de sus ejes cuando son sometidos a determinadas técnicas de tinción. Estas técnicas de bandeo cromosómico permiten revelar detalles estructurales de los mismos. La distribución de esas bandas es constante en cada tipo de cromosoma, lo cual facilita la identificación de los mismos. Incluso, cuando sus ubicaciones no coinciden con los patrones normales, las bandas constituyen una guía muy valiosa para diagnosticar diversos trastornos genéticos.

Figura 6.10

Nota. Microfotografía obtenida a partir de un extendido metafásico humano mediante microscopía de fluorescencia en la imagen superior (cariograma). Los pares de cromosomas somáticos están ordenados y numerados del 1 al 22. Luego se representa el par sexual, que corresponde al par 23, en este caso, ambos son cromosomas X (Tomado de Bolzer et al., (2005) Three-Dimensional Maps of All Chromosomes in Human Male Fibroblast Nuclei and Prometaphase Rosettes. PLoS Biol 3(5): e157 DOI: 10.1371/journal.pbio.0030157 <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1371900>). En la imagen inferior se representa un idiograma, un esquema representativo de los 22 pares de cromosomas humanos autosómicos y los dos posibles pares de cromosomas sexuales, ordenados por forma y tamaño, con sus patrones de bandas correspondientes (Cortesía de “National Human Genome Research Institute” <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Cariotipo>)

Estructura del ARN

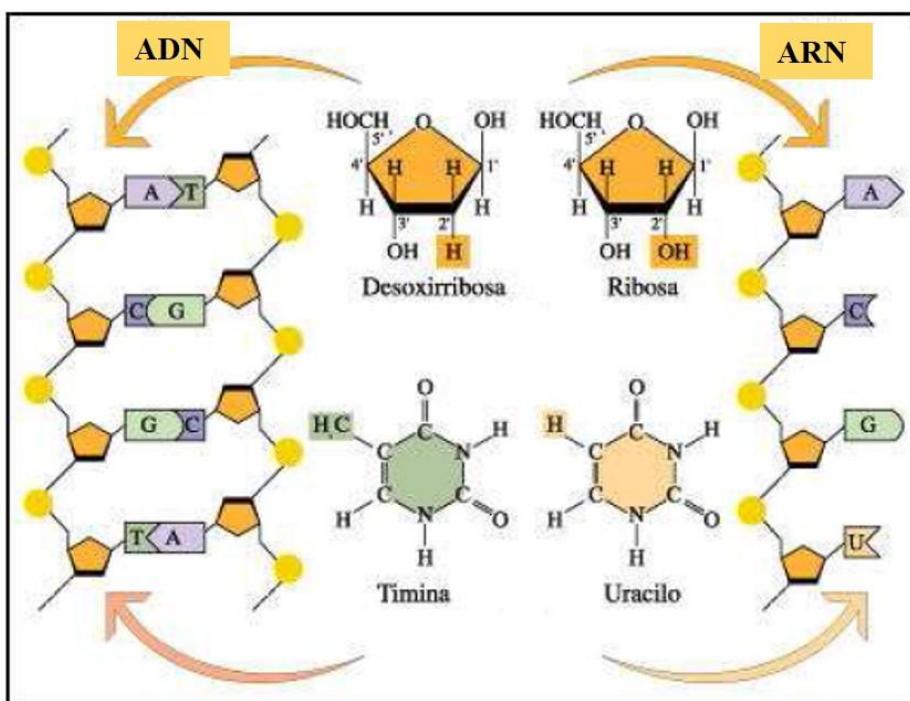
En el interior de la célula encontramos distintos tipos de moléculas de ARN, pero la gran mayoría de ellas están conformadas por una sola cadena de nucleótidos. Los nucleótidos de ARN, a diferencia de los que forman parte del ADN, están formados por un azúcar ribosa, en lugar de la desoxirribosa, y presentan Uracilo como base nitrogenada, en lugar de Timina (Figura 6.11).

Es importante destacar que no toda la información genética presente en el ADN de una célula se expresa al mismo tiempo. El primer paso en la expresión de esa información es la transcripción

del mensaje desde el ADN al ARN. El ARN que se forma a partir del ADN y que lleva la información para la síntesis de una proteína se denomina ARN mensajero (ARNm). En las células eucariotas existe un paso previo a la formación del ARNm definitivo, que tiene que ver con la síntesis de un ARN transcripto primario (ARNtp). Este ARN debe pasar por un proceso de procesamiento y maduración que lo conduce a la formación del ARNm definitivo (Figura 6.3).

Figura 6.11

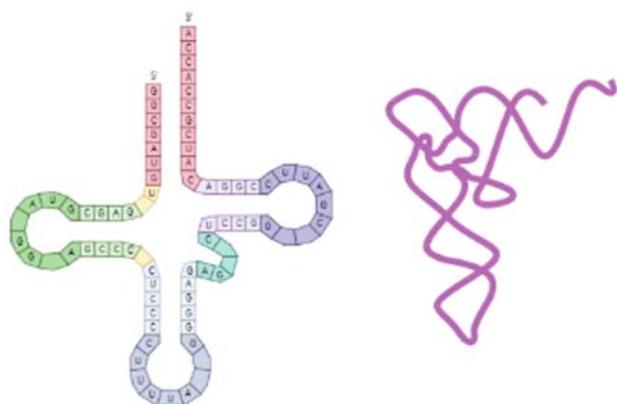
Diferencias estructurales entre ADN y ARN



Nota. (Tomado y modificado de Biología, Curtis 7^a ed.)

Existen tres clases principales de ARN: los ARNm ya mencionados, los ARN ribosómicos (ARNr) y los ARN de transferencia (ARNt). Los tres participan en la síntesis proteica. El ARNm lleva la información genética que establece la secuencia de los aminoácidos en la proteína. El ARNr representa el 50% de la masa del ribosoma (el otro 50% está constituido por proteínas ribosómicas), estructura que proporciona el sostén molecular para las reacciones químicas que dan lugar a la síntesis proteica. Los ARNt identifican y transportan a los aminoácidos hasta el ribosoma.

Aun cuando cada molécula de ARN tiene sólo una cadena de nucleótidos, no significa que sea siempre una estructura lineal simple. Las moléculas de ARN pueden presentar extensas regiones con bases complementarias, las cuales establecen puentes de hidrógeno entre pares A-U y C-G. Esto es lo que se observa por ejemplo en los ARNt, que adoptan una estructura tridimensional en forma de "trébol" (Figura 6.12).

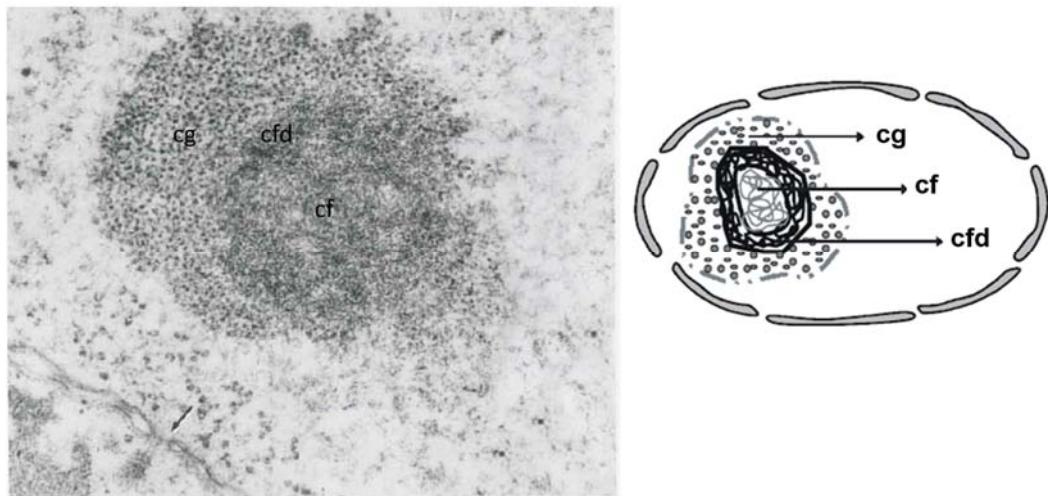
Figura 6.12*Estructura de un ARNt*

Nota. A la izquierda se muestra la cadena de ARN y la forma en que las bases nitrogenadas pueden aparearse por complementariedad definiendo una forma particular de la misma. A la derecha, se muestra un dibujo ilustrando la forma tridimensional que tendrían los ARNt.

Nucléolo

El cuerpo más conspicuo dentro del núcleo es el nucléolo. Hay típicamente dos nucléolos por núcleo, pero pueden variar de uno a cinco. El nucléolo es el sitio en el que se construyen las subunidades que constituyen los ribosomas. Visto con el microscopio electrónico, el nucléolo aparece como un conjunto de delicados gránulos y fibras diminutas (Figura 6.13). Estos gránulos y fibras están constituidos por filamentos de cromatina, ARNr que está siendo sintetizado y partículas de ribosomas inmaduros. La disposición de los mismos permite reconocer 3 regiones del nucléolo: el centro fibrilar (cf), constituye la región más interna; alrededor del cf se encuentra el centro fibrilar denso (cfd); y rodeando a ambas se encuentra la región granular (cg) compuesta principalmente por gránulos. En el cf se localizan los genes que codifican para el ARNr y proteínas ribosómicas; en el cfd, se produce la transcripción de los genes que codifican al ARNr y el procesamiento inicial de los ARNr; y en el cg, se concluye el procesamiento de los ARNr y se ensamblan las subunidades ribosomales para ser transportadas al citoplasma.

Los nucléolos pueden variar en tamaño en relación con la actividad sintética de la célula, y pueden llegar a representar un 25% del volumen total nuclear.

Figura 6.13

Nota. A la izquierda se observa una microfotografía electrónica que muestra un nucléolo, con sus centros fibrilar (cf), fibrilar denso (cf) y granular (cg). La flecha señala material que sale al citoplasma a través de los poros nucleares (70.000 x, tomada y modificada de Biología de De Robertis 16^a ed.). A la derecha se muestra un esquema representativo de las 3 regiones que se reconocen en el nucléolo (Tomado de MEDICINA, Buenos Aires 2007; 67: 183-194).

Referencias

- Alberts, B.; Bray, D.; Hopkin, K.; Johnson, A.; Lewis, J.; Raff, M; Roberts, K.; Walter, P. (2011). Introducción a la Biología Celular. 3^a edición. Ed. Médica Panamericana. Madrid, España.
- Curtis, H; Barnes, S.; Schnek, A.; Massarini, A. (2022). *Biología: en contexto social*. 8^a edición. Ed. Médica Panamericana S.A.
- De Robertis E; Hib J. (2012) *Biología Celular y Molecular de De Robertis*. 16^a edición. Ed. El Ateneo, Bs. As.
- Megías M.; Molist P.; Pombal M.A. (2020). «4: El núcleo, La Envuelta Nuclear». *Atlas de Histología Vegetal y Animal*. Universidad de Vigo.
- “National Humane Genome Research Institute” (NIH) <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary>
- Purves, W; Sadaka, D; Orians, G y Heller, C (2004) *Life: The science of biology*, 7a ed. Robbins y Kotran. Patología estructural y funcional. 9^a ed.
- Ross y Paulina. *Histología. Texto y Atlas con Biología celular y molecular*. 7^a ed.

CAPÍTULO 7

Mecanismos genéticos: replicación del ADN. El flujo de la información genética

Valeria A. Ferretti

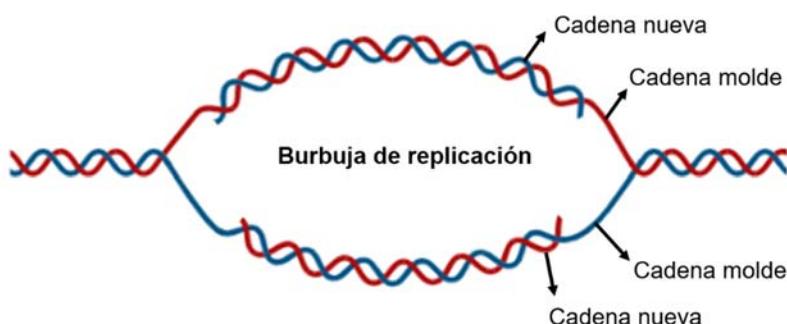
Replicación del ADN

Al finalizar la división celular, cada una de las células hijas recibe la misma información genética contenida en la célula progenitora. Como esa información se halla en el ADN, cada una de las moléculas de ADN debe generar otra molécula de ADN idéntica a la originaria para poder ser repartidas de manera equitativa a cada una de las células hijas. Esta duplicación, gracias a la cual el ADN se propaga en las células de generación en generación, recibe el nombre de **replicación**.

Para que se puedan formar dos moléculas de ADN a partir de una, primero deben separarse las dos cadenas de la doble hélice del ADN preexistente, las cuales sirven de molde para la construcción de sendas cadenas complementarias (Figura 7.1). Dado que las cadenas recién formadas permanecen unidas a las cadenas molde, quedan constituidas dos nuevas dobles hélices de ADN. Como cada una de esas dobles hélices contiene una cadena recién formada y otra cadena proveniente de la molécula preexistente, se dice que la replicación es un proceso **semiconservativo** (Figura 7.2).

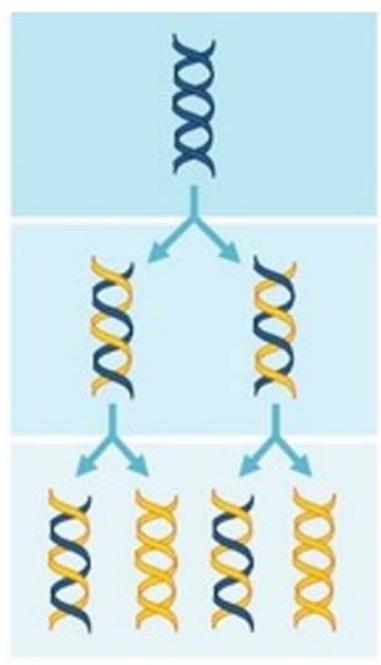
Hemos visto que el ADN no se encuentra solo, sino combinado con proteínas histonas y no histónicas y que la integración de ambas moléculas recibe el nombre de cromatina. La presencia de tales proteínas complica el estudio de la replicación, por un lado, porque ellas también se duplican, y por el otro, porque son responsables del enrollamiento de la cromatina. Con el objeto de simplificar el estudio de la replicación del ADN, estos aspectos serán ignorados en este capítulo, excepto cuando sus menciones resulten imprescindibles.

Figura 7.1



Nota. La replicación del ADN se produce previo desenrollamiento de la doble hélice. Cada una de las cadenas de ADN sirve como molde para la síntesis de las nuevas cadenas.

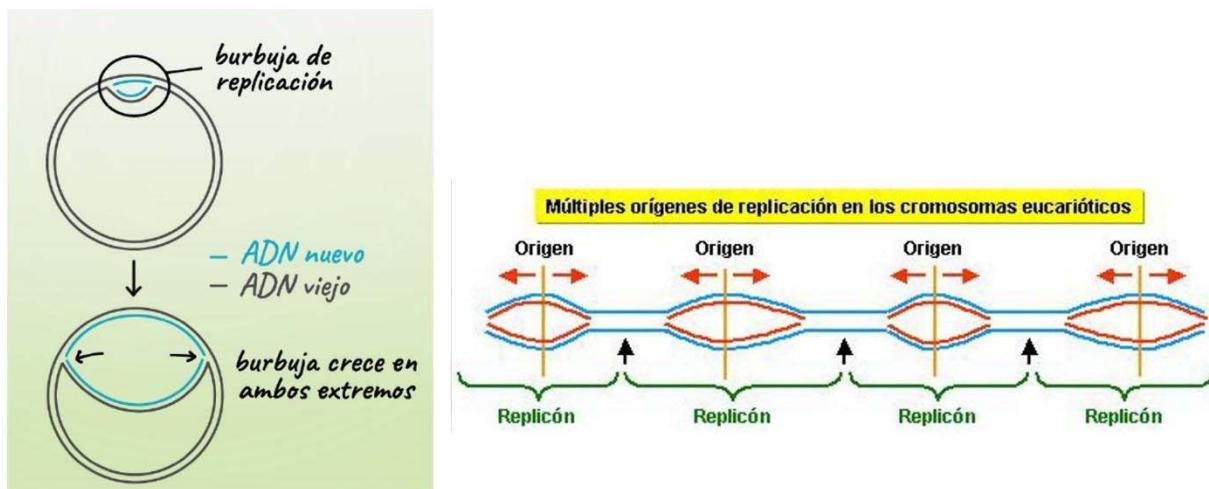
Figura 7.2



Nota. La replicación del ADN es semiconservativa. Cada molécula de ADN está formada por una cadena recién sintetizada y una cadena proveniente de la molécula preexistente. (De <http://mrsbracesbiowiki.wikispaces.com> - <http://mrsbracesbiowiki.wikispaces.com/p1>, CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=3784003>)

En las células procariotas existe un origen de replicación, mientras que en las células eucariotas aparecen a lo largo del ADN múltiples orígenes de replicación (Figura 7.3). Al abrirse la doble hélice se forma una estructura llamada **burbuja de replicación**, cuyo tamaño aumenta a medida que avanza la separación de las dos cadenas del ADN, fenómeno que se produce de manera simultánea en los dos extremos de la burbuja. Se establece de esta manera, en cada uno de esos extremos, una estructura en forma de Y, llamada horquilla de replicación, cuyos dos brazos representan a las cadenas del ADN ya separadas y el tronco a la doble hélice en vías de separación. Así, cada burbuja tiene dos horquillas de replicación que a partir de un punto de origen común avanzan en direcciones opuestas. De ahí que el proceso de replicación se dice que es **bidireccional**. Las horquillas desaparecen cuando se encuentran unas con otras. Cuando las sucesivas horquillas se encuentran, se conectan entre sí y, en consecuencia, concluye la replicación. La acción cooperativa de varias de ellas, en las células eucariotas, es la que permite que el ADN se sintetice en un tiempo acorde para el ciclo de vida de la célula.

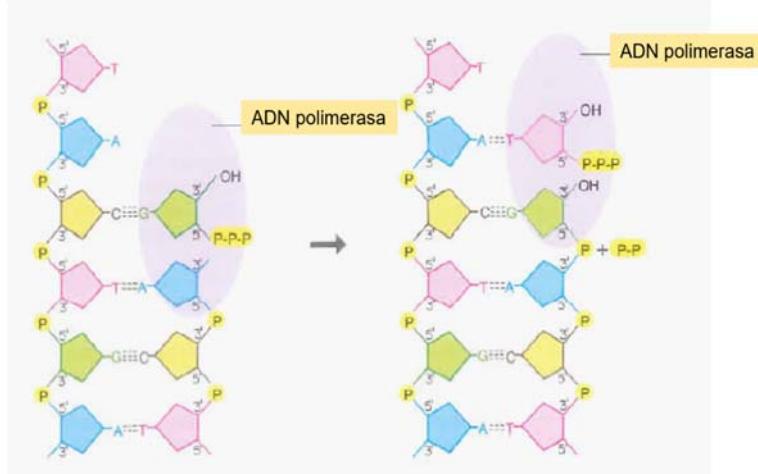
Figura 7.3



Nota. La replicación es un proceso bidireccional. A la izquierda, se visualiza un cromosoma de ADN bacteriano (circular) con una burbuja de replicación representando un único origen de replicación. Al avanzar en ambas direcciones el proceso de replicación, los extremos de la burbuja culminan encontrándose en un punto y entonces, se separan ambas moléculas de ADN hijas. A la derecha, se muestra un esquema de la replicación en eucariotas, donde existen múltiples orígenes de replicación por cada molécula de ADN que finalmente se encuentran y se separan en dos moléculas de ADN hijas. Cada unidad de replicación recibe el nombre de replicón (Imágenes tomadas y modificadas de "Replicación del ADN en procariontes" por OpenStax College, Biology, CC BY 4.0 y de César Benito Jiménez - <http://www.ucm.es/info/genetica/grupod/Replicacion/Replicacion.htm#Inicio>, CC BY-SA 2.5 es, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=3817117>.)

La síntesis de la cadena de ADN complementaria a la cadena molde preexistente es posible gracias a la presencia de las enzimas ADN polimerasas, las cuales agregan los sucesivos nucleótidos, uno a uno. Las ADN polimerasas catalizan las uniones fosfoéster entre el grupo OH en el C3 de la desoxirribosa de un nucleótido y el grupo fosfato en el C5 del nucleótido recién incorporado (Figura 7.4). Sin embargo, estas enzimas presentan tres limitaciones que condicionan su acción: 1) necesitan de una cadena molde; 2) sólo pueden sintetizar moléculas de ADN en dirección 5' → 3', ya que solo pueden incorporar nucleótidos al extremo 3' de la cadena preexistente; y 3) necesita de la presencia de una secuencia corta de ARN que funciona como cebador o primer.

Figura 7.4



Nota. Acción de la ADN polimerasa durante la replicación del ADN. La enzima cataliza la unión fosfoéster de los nucleótidos, con la liberación de un difosfato. Se puede observar también que la enzima sólo puede agregar nucleótidos en la dirección 5' → 3' (Tomado y modificado de "Biología celular y molecular", de De Robertis, 16^a ed.)

Diferencias en la síntesis de las dos cadenas nuevas de ADN

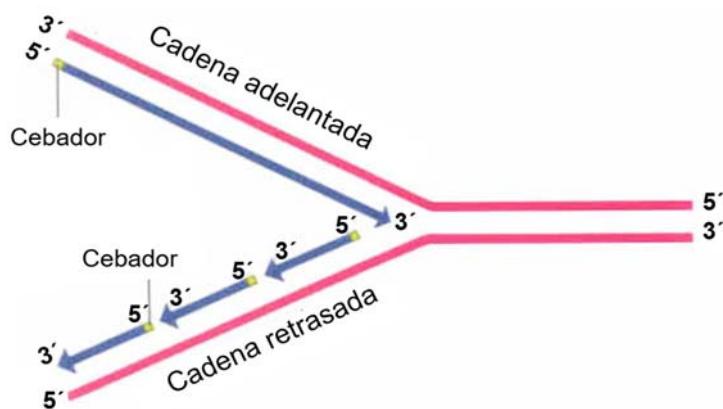
Dado que las enzimas encargadas de la polymerización de las nuevas cadenas de ADN sólo pueden incorporar nuevos nucleótidos en dirección 5' → 3', y que las dos cadenas del ADN son antiparalelas, aparece una dificultad en la síntesis. Resulta que, en cada horquilla de replicación, una de las cadenas presenta sus nucleótidos corriendo en dirección 5' → 3' y la otra en dirección 3' → 5', de modo que la primera, al ser copiada, debería generar una cadena complementaria en dirección 5' → 3', algo que ninguna ADN polimerasa puede realizar.

La célula resuelve esta situación utilizando estrategias distintas en la construcción de ambas cadenas. La cadena hija que adopta como molde a la cadena progenitora que corre en dirección 3' → 5' se construye, al crecer en dirección 5' → 3' en forma continua mediante el agregado de nucleótidos al extremo 3' de la cadena preexistente. En cambio, la otra cadena, cuyo molde es la cadena de ADN que corre en dirección 5' → 3', es sintetizada de un modo singular. Esta situación se supera haciendo que la síntesis sea discontinua, es decir que la nueva cadena se construye de a segmentos cortos, denominados fragmentos de Okasaki, los cuales se unen entre sí a medida que se van generando. Cada uno de esos pequeños fragmentos es sintetizado en dirección 5' → 3', pero la síntesis de la cadena nueva avanza en dirección 3' → 5' (Figura 7.5). A la cadena sintetizada en forma continua también se la denomina "**cadena adelantada**" mientras que a la discontinua se la conoce como "**cadena retrasada**".

Cabe mencionar que, en las células eucariotas la principal enzima encargada de la síntesis de la cadena continua recibe el nombre específico de **ADN polimerasa δ**, mientras que la cadena

retrasada es sintetizada por la **ADN polimerasa α** . Aunque debemos considerar que existen varios tipos de ADN polimerasas descriptas, cuyo estudio excede a los objetivos de este libro.

Figura 7.5



Nota. Síntesis de la cadena continua (adelantada) y de la cadena discontinua (retrasada) en la replicación del ADN (Tomado y modificado de “Biología celular y molecular”, de De Robertis, 16^a ed.)

Otras enzimas y proteínas importantes en el proceso de replicación del ADN

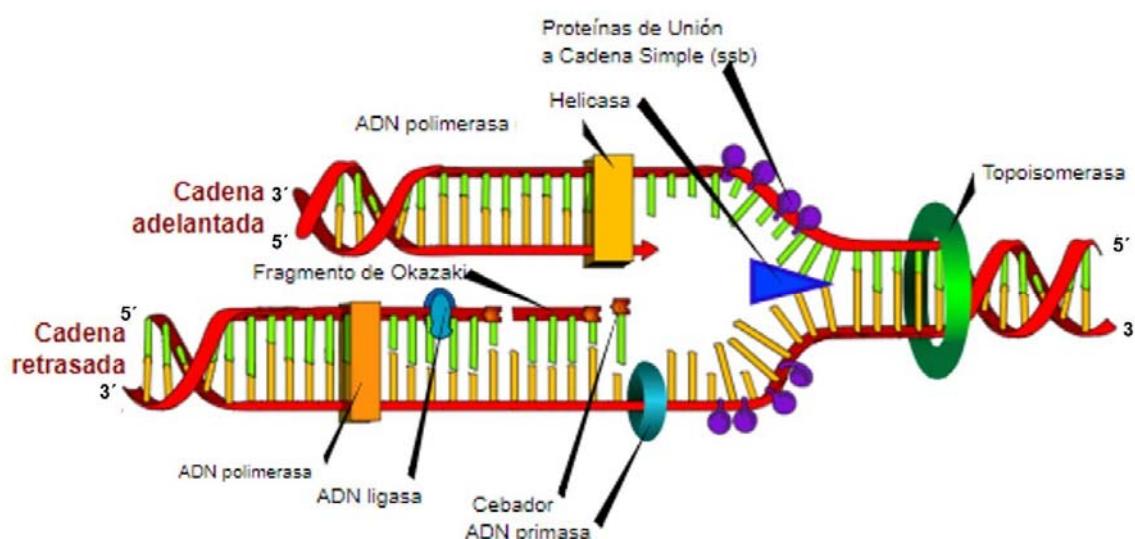
La formación del cebador que requiere la ADN polimerasa para ejercer su función está a cargo de otra enzima que se denomina **ADN primasa**. Esta enzima tiene la capacidad de generar ARNs cortos que quedan asociados al tramo de ADN que están copiando. Como es de esperarse, la cadena continua necesita un solo cebador, que se forma al inicio de la replicación, mientras que la cadena discontinua requiere varios, uno para cada fragmento de **Okasaki**. En ambos casos, es la ADN primasa la encargada de sintetizar los cebadores. Luego, estos cebadores serán eliminados por una enzima nucleasa reparadora y su lugar será ocupado por una pieza de ADN sintetizada por una ADN polimerasa. El proceso culmina cuando la enzima **ADN ligasa** se encarga de conectar el extremo 3' de esa pieza con el extremo 5' de la cadena discontinua en formación.

La separación de las dos hebras del ADN helicoidal al inicio de la replicación, es dirigida por la enzima **helicasa**, la cual, situándose en la horquilla de replicación por delante de la ADN polimerasa, se encarga de eliminar los puentes de H que unen las bases complementarias de las dos cadenas de la doble hélice (Figura 7.6). Este proceso requiere energía que es obtenida del ATP.

A medida que la horquilla de replicación avanza, la helicasa va dejando tras de sí tramos de las dos cadenas del ADN con sus nucleótidos expuestos. A esos tramos de ADN, se unen “transitoriamente” unas proteínas denominadas **SSB** (single-strand DNA binding, de unión al

ADN de cadena simple), que tienen la propiedad de asociarse en forma cooperativa con tramos de ADN simples y darles estabilidad. La presencia de tales proteínas le confiere cierta rigidez al tramo en cuestión, lo cual impide la formación de apareamientos indeseables entre bases complementarias de la propia cadena. Sin embargo, como las bases de los nucleótidos permanecen expuestas, el tramo de ADN sirve como molde para la ADN polimerasa. A medida que la enzima ADN polimerasa agrega los sucesivos nucleótidos, las proteínas SSB se van desprendiendo del ADN y vuelven a asociarse al ADN simple que va quedando expuesto conforme avanza la horquilla de replicación.

Figura 7.6

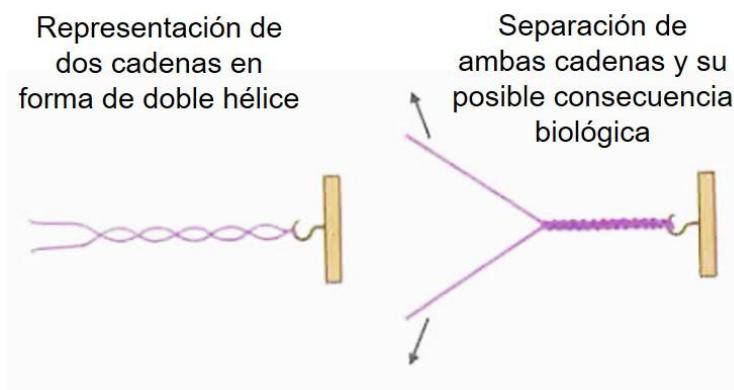


Nota. Cadenas adelantada y retrasada del ADN durante la replicación. La helicasa separa a las dos cadenas del ADN y las proteínas SSB evitan autoapareamientos entre las bases complementarias libremente expuestas en la cadena retrasada. La ADN primasa se ocupa de la síntesis de los cebadores en ambas cadenas (Tomado y modificado de LadyofHats translated by Miguelsierra - translate it myself, Dominio público, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=3883906>).

Por otra parte, la naturaleza helicoidal del ADN genera una complicación adicional al momento de la separación de las dos hebras. A medida que avanza la separación de las cadenas en la horquilla de replicación, se va acumulando por delante de ésta, en la doble hélice no abierta todavía un enrollamiento cada vez mayor (Figura 7.7). Por encima de cierto nivel de enrollamiento, las cadenas ya no podrían continuar con la separación. Por lo tanto, para que el proceso no se detenga, es necesario compensar ese “superenrollamiento” con un desenrollamiento equivalente, a fin de prevenir excesivas tensiones en el segmento aún no replicado. Este desenrollamiento es llevado a cabo por las enzimas **topoisomerasa I** y **topoisomerasa II** (también conocida como **girasa**). Estas enzimas generan cortes en las cadenas del ADN, luego las cadenas giran una vuelta en torno de su propio eje y finalmente los extremos cortados se vuelven a unir. La principal diferencia entre ambas es que la girasa produce

cortes en ambas cadenas del ADN, mientras que la topoisomerasa I produce cortes en una de las cadenas.

Figura 7.7



Nota. Separación progresiva de las dos cadenas del ADN a nivel de la horquilla de replicación y su posible consecuencia biológica (Tomado y modificado de “Biología celular y molecular”, de De Robertis, 16^a ed.)

Mecanismos de reparación

Es imprescindible que la duplicación de las moléculas de ADN sea lo más fidedigna posible, ya que cada una de las células hijas recibirá una copia de las mismas y si aparecen errores en el proceso, éstos serán transmitidos a la nueva generación. Es por eso que existen en las células varios mecanismos para reparar posibles alteraciones en el ADN.

Para cada tipo de alteración del ADN existe un mecanismo de reparación particular, dirigido por un conjunto de enzimas específicas. En la mayoría de los casos, los mecanismos de reparación se basan en la información genética contenida en la cadena complementaria existente entre las dos cadenas del ADN, de manera que, si alguna de ellas sufre alguna alteración, puede ser reparada a partir de la información existente en la otra cadena. Sin embargo, a veces también fallan estos procesos reparadores y es entonces cuando aparecen las mutaciones génicas, de las que hablaremos más adelante.

Actividad correctora de la ADN polimerasa

La enzima ADN polimerasa tiene la capacidad de corregir errores que ella misma comete durante el proceso de replicación. Si la enzima en cuestión inserta en forma accidental un nucleótido incorrecto, “percibe” el error y no agrega nuevos nucleótidos, lo cual detiene transitoriamente el crecimiento de la cadena. Ante la presencia del nucleótido incorrectamente

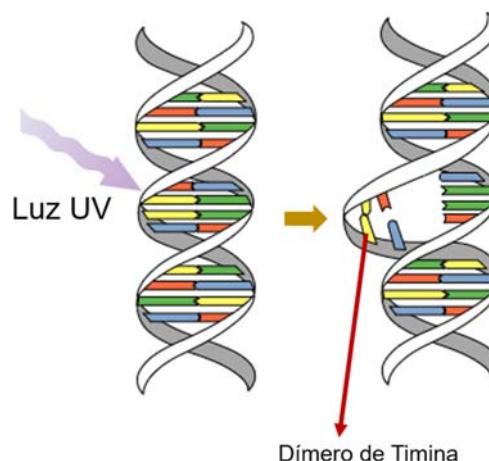
insertado, la enzima retrocede y lo elimina, utilizando la actividad exonucleolítica 3'→5' de la misma. Luego, la síntesis del ADN se reanuda normalmente.

Otros sistemas de reparación

Dada la importancia de la integridad del ADN, existe un segundo sistema de reparación por si llegara a fallar el primero a cargo de la enzima ADN polimerasa. Este sistema consta de 3 pasos: 1) el o los nucleótidos erróneos son removidos por una **nucleasa reparadora** (la misma que remueve a los cebadores en la síntesis continua y discontinua del ADN); 2) el espacio que queda vacío es llenado por una ADN polimerasa particular, denominada **ADN polimerasa β** ; 3) la ADN ligasa conecta los extremos del nuevo ADN y de la cadena de ADN en reparación. Este sistema requiere de una señal que le indique a la enzima nucleasa distinguir en cuál de las dos cadenas del ADN se encuentra el nucleótido incorrecto.

Los **dímeros de timina**, son enlaces covalentes entre dos residuos de timina adyacentes dentro de una molécula de ADN, muchas veces generados por la luz ultravioleta, que son removidos por un sistema de enzimas **nucleasas** que hidrolizan simultáneamente dos uniones fosfoéster, una a cada lado de la lesión (Figura 7.8). El segmento cortado es separado y es reemplazado por la acción de una ADN polimerasa y la ADN ligasa. Una deficiencia de la nucleasa que remueve los dímeros de timina, da lugar a una enfermedad denominada *xeroderma pigmentoso*, caracterizada por una extrema sensibilidad de la piel a los rayos ultravioleta de la luz solar, causante de una alta incidencia de cáncer de piel tras cortas exposiciones a estas radiaciones.

Figura 7.8



Nota. Formación de dímeros de timina por la acción de la luz ultravioleta (UV). En amarillo se representan las bases nitrogenadas de timina. (Tomado y modificado de De DNA UV mutation.svg: Mouagip from NASA/David Herring derivative work:Migueferig - Este ficheiro derivou de: DNA UV mutation.svg:and this from DNA <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=40092644>).

El flujo de la información genética: Del ADN a las proteínas

Transcripción del ADN

Se le da el nombre de transcripción a la síntesis de moléculas de ARN sobre la base de moldes de moléculas de ADN. La síntesis se produce por la unión de los ribonucleótidos que se alinean de acuerdo con el ordenamiento marcado por los desoxirribonucleótidos complementarios presentes en el ADN. Esta complementariedad determina que las bases A, U, C y G del ARN se aparen, respectivamente, con las bases T, A, G y C del ADN. Ese apareamiento es logrado por el establecimiento de uniones transitorias (puentes de H) de las bases del ADN con las bases del ARN en formación.

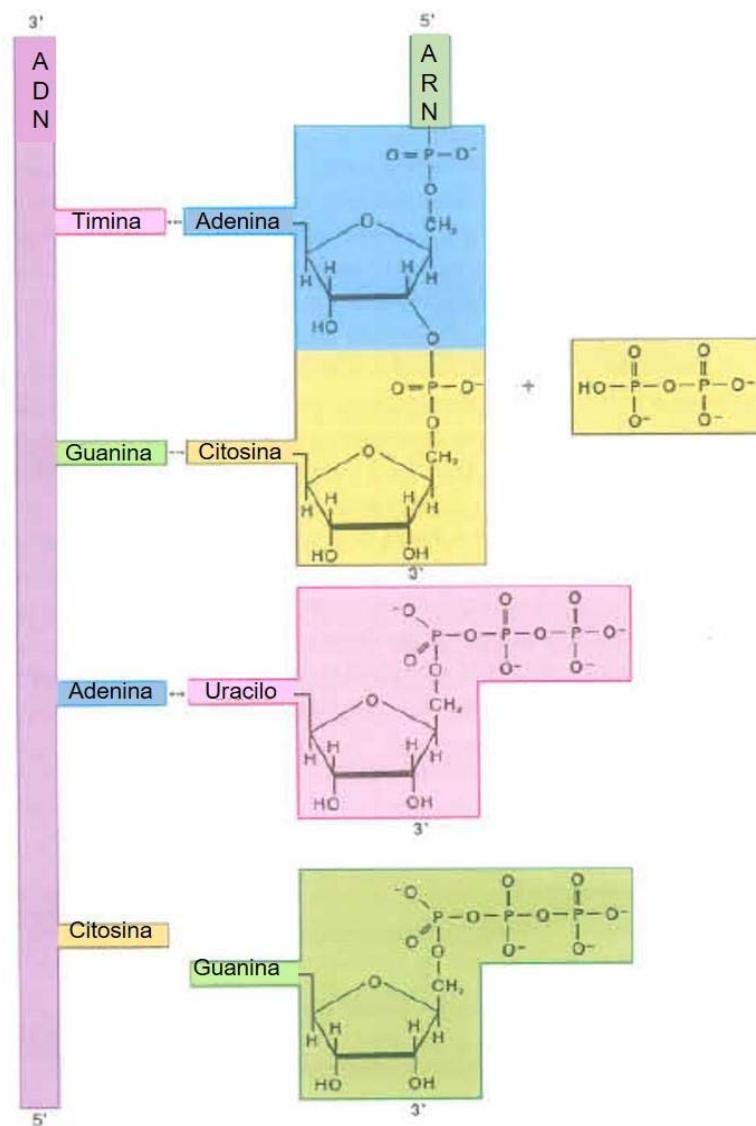
Los nucleótidos del ARN en formación se unen entre sí a partir de enlaces fosfoéster, que se producen entre un grupo fosfato del C5' de la ribosa de un nucleótido con el C3' de la ribosa del nucleótido adyacente (Figura 7.9). De esta manera, la molécula de ARN resulta polarizada, presentando un fosfato en su extremo 5' y un oxhidrilo en su extremo 3'. Las uniones entre los ribonucleótidos son dirigidas y catalizadas por enzimas específicas, las **ARN polimerasas**.

Las enzimas ARN polimerasas operan de la misma forma que las ADN polimerasas, moviéndose en dirección 3' → 5' a lo largo de la cadena molde de ADN, sintetizando una nueva cadena complementaria, en este caso de ribonucleótidos, en la dirección 5' → 3. Así la cadena de ARN resulta ser antiparalela a la cadena molde de ADN (Figura 7.10).

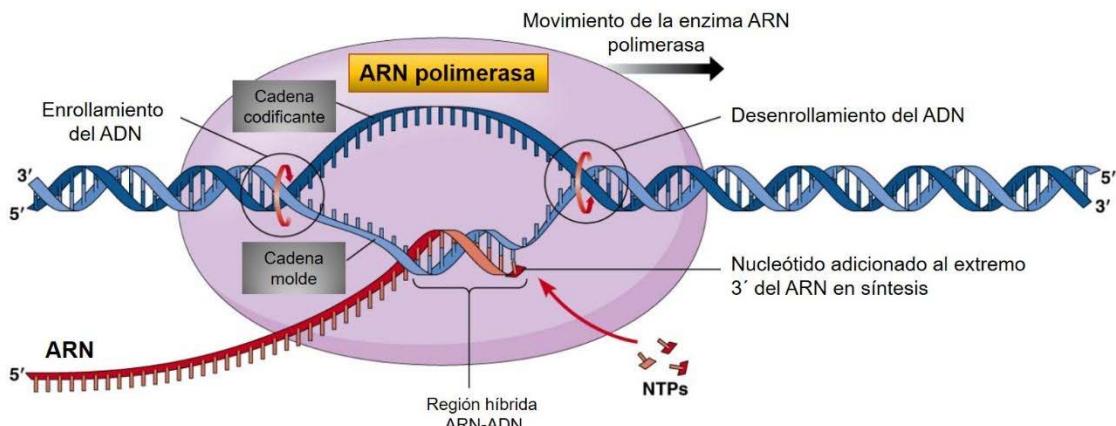
Las ARN polimerasas, a diferencia de las ADN polimerasas, no requieren cebador para comenzar la síntesis de ARN, ya que son capaces de iniciar una nueva cadena uniendo dos ribonucleótidos. En las células procariotas, hay un único tipo de ARN polimerasa que, en realidad, es un gran complejo multienzimático asociado con varias proteínas que participan en diferentes momentos de la transcripción. Cuando va a iniciar la transcripción, la ARN polimerasa se une al ADN en una secuencia específica denominada **secuencia promotora o promotor**; abre la doble hélice en una pequeña región y, así, quedan expuestos los nucleótidos de una secuencia corta de ADN.

Luego, la enzima va añadiendo ribonucleótidos, moviéndose a lo largo de la cadena molde, desenrollando la hélice y exponiendo así nuevas regiones con las que se aparearán los ribonucleótidos complementarios. El proceso de elongación de la nueva cadena de ARN continúa hasta que la enzima encuentra otra secuencia especial en el transcripto naciente, la señal de terminación. En este momento, la polimerasa se detiene y libera a la cadena de ADN molde y a la recién sintetizada cadena de ARN.

Figura 7.9



Nota. Unión fosfoéster entre dos nucleótidos durante la transcripción del ADN (Tomado y modificado de Curtis y Barnes. Biología. 7^a ed.)

Figura 7.10

Nota. Síntesis de ARN a partir de la cadena molde del ADN. NTPs= nucleótidos trifosfatados
(Tomado y modificado de Pearson education 2012)

<https://biotechmind.wordpress.com/2014/08/26/transcripcion-adn-arn-dna-rna-transcription/>

Transcripción del ADN en células eucariotas

Las moléculas de ARN sintetizadas a partir de secuencias de ADN que contienen la información para la síntesis de proteínas reciben el nombre, como mencionamos anteriormente, de **mensajeros (ARNm)**. En el caso de las células eucariotas, la síntesis del ARNm es muy similar a lo que se describió en el párrafo anterior para las células procariotas, aunque presenta algunas diferencias importantes. Entre ellas, se puede mencionar que, en eucariotas, el producto de la transcripción del ADN es un ARN denominado **transcripto primario (ARNtp)**, el cual debe atravesar un procesamiento posterior a la transcripción denominado **procesamiento o splicing del ARN**, antes de dejar el núcleo e ingresar al citoplasma (Figura 7.11). Dicho procesamiento consiste en tres eventos fundamentales:

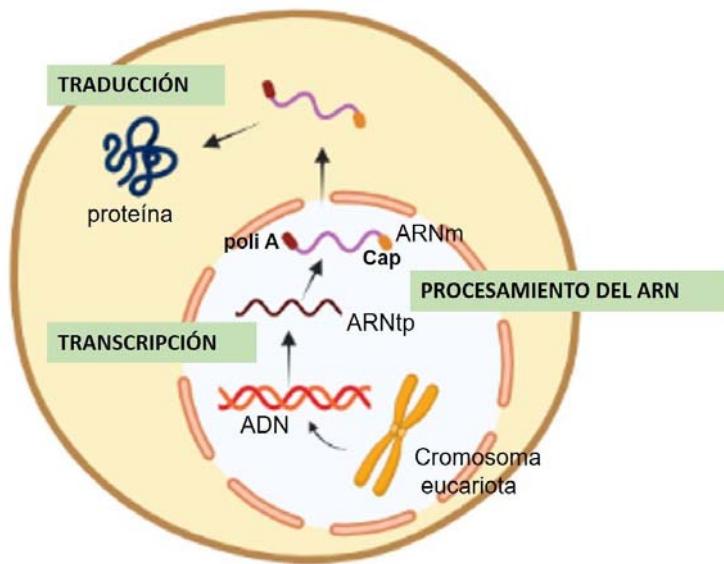
- 1) Las moléculas del ARNtp experimentan una serie de cortes y empalmes.
- 2) En el extremo 5' del ARNm se agrega un nucleótido metilado llamado cap.
- 3) El extremo 3' del ARNm se poliadenila.

Los ARNtp contienen dos tipos de secuencias de ADN: los intrones y los exones. Los exones son regiones del genoma que finalizan en el ARNm. Algunos exones son codificantes, es decir que contienen información que sirve para la producción de una proteína, mientras que otros son no codificantes. Por su parte, los intrones son regiones que residen en el interior de un gen, pero que son removidas de la molécula de ARNtp y no permanecen en la molécula madura final del ARNm, por lo que no codifican para los aminoácidos que conforman la proteína codificada por ese gen.

El proceso por el cual se remueven los intrones del transcripto primario se produce en dos pasos; primero, el ARNtp es cortado entre los intrones y exones, y luego, los exones se empalman entre sí descartando a los intrones (Figura 7.12).

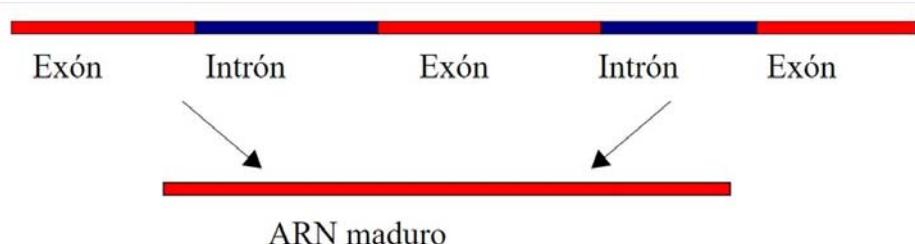
Figura 7.11

Procesamiento del ARN en células eucariotas



Resulta interesante mencionar que un mismo gen puede producir diferentes proteínas gracias a un **empalme o *splicing* alternativo**. Mediante este proceso, algunos exones pueden ser eliminados junto con los intrones que los flanquean. De esa manera se crean diferentes versiones de ARNm que son traducidas a su vez en diferentes proteínas. Cabe notar que este empalme alternativo, no es un proceso aleatorio, sino que ha evolucionado de manera que las diferentes proteínas así creadas sean todas funcionales.

Figura 7.12

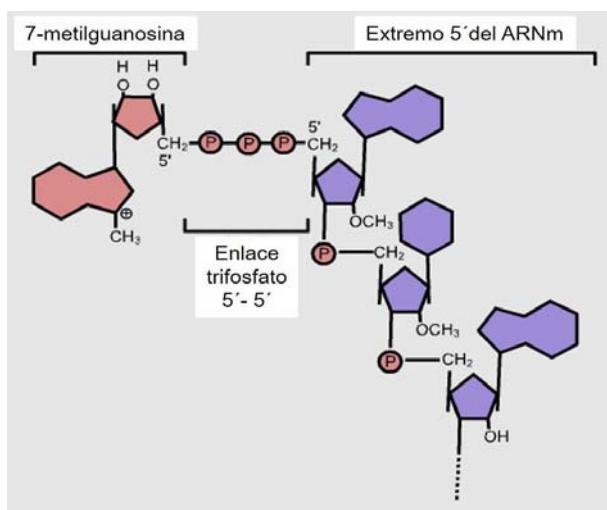


Nota. Corte y eliminación de intrones, y empalme de exones para formar un ARNm (Tomado de Angel Herraez at Spanish Wikipedia, Public domain, via Wikimedia Commons)

El cap (o capuchón) es un nucleósido metilado (la 7-metilguanosina) que se liga al nucleósido trifosfato del extremo 5' del ARNm naciente (Figura 7.13). El cap evita la degradación del extremo 5' del ARNm por fosfatasas o nucleasas. También participa en el arribo del ARNm al citoplasma y en la unión de los ARNm a los ribosomas.

Resulta interesante advertir que el cap se une al transcripto primario apenas éste comienza a sintetizarse (cuando su cadena no ha alcanzado los 30 nucleótidos), de manera que su incorporación no es postranscripcional, sino cotranscripcional.

Figura 7.13



Nota. Formación y estructura química del cap (capuchón) en el extremo 5' del ARNm. La 7-metilguanosina se liga al primer nucleótido del ARNm mediante un inusual enlace 5'-5' trifosfato (Tomado y modificado De Zephyris - English Wikipedia, CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1379696>)

Se le llama poliadenilación al agregado de una secuencia de aproximadamente 250 adeninas- denominada cola poli A- en el extremo 3' del ARNm. Poco antes de que la transcripción alcance la secuencia de terminación del gen, una endonucleasa específica reconoce en el transcripto primario la secuencia AAUAAA, llamada señal de poliadenilación. La enzima corta la molécula del ARNm unos 20 nucleótidos después de tal señal, tras lo cual el transcripto primario se libera del ADN.

A semejanza del cap, la poli A es necesaria para proteger al extremo 3' del ARNm de la degradación enzimática, y ayuda al ARNm a salir del núcleo.

Síntesis de proteínas

ARNt y código genético

Como ya mencionamos anteriormente, los ARNt desempeñan un papel crucial en la síntesis de las proteínas. La acción de los ARNt consiste en tomar del citosol los aminoácidos correctos y conducirlos a las posiciones adecuadas, según la secuencia de nucleótidos que lleva el ARNm que funciona como molde.

La síntesis proteica tiene lugar en los ribosomas, los cuales se ensamblan en el citosol a partir de subunidades ribonucleoproteicas sintetizadas en el nucléolo. La síntesis de las proteínas comienza con la unión de dos aminoácidos, a partir de los cuales se forma una cadena que crece por el agregado de nuevos aminoácidos, uno por vez, en uno de los extremos de la cadena.

La clave de este proceso reside en el código genético compuesto por múltiples combinaciones de tres nucleótidos consecutivos (tripletes) en el ARNm, los cuales se relacionan específicamente con los 20 aminoácidos usados en la síntesis proteica (Figura 7.14). Cada unidad de tres nucleótidos constituye un codón. Existen en total, 64 posibles codones, de los cuales sólo 61 son codificantes de aminoácidos mientras que los otros tres sirven para señalar el fin de la síntesis de la proteína, dado que no se unen a ningún aminoácido y reciben el nombre de codones de stop o de parada. Dado que existen más codones (61) que tipos de aminoácidos (20), casi todos son especificados por más de un codón. De ahí viene que se considere que el código genético es “degenerado”. Resulta importante destacar que si bien, un aminoácido puede ser codificado por más de un codón, no se produce lo contrario, es decir, un codón sólo codifica para un aminoácido específico.

Figura 7.14

Código genético

	U	C	A	G	
U	UUU } Phe UUC } UCC } UUA } Leu UUG }	UCU } UCC } Ser UCA } UCG }	UAU } Tyr UAC } UAA Stop UAG Stop	UGU } Cys UGC } UGA Stop UGG Trp	U C A G
C	CUU } CUC } Leu CUA } CUG }	CCU } CCC } CCA } CCG }	CAU } His CAC } CAA } Gln CAG }	CGU } CGC } CGA } Arg CGG }	U C A G
A	AUU } AUC } Ile AUA } AUG Met	ACU } ACC } ACA } ACG }	AAU } Asn AAC } AAA } Lys AAG }	AGU } Ser AGC } AGA } Arg AGG }	U C A G
G	GUU } GUC } Val GUA } GUG }	GCU } GCC } GCA } GCG }	GAU } Asp GAC } GAA } Glu GAG }	GGU } GGC } GGA } Gly GGG }	U C A G

Nota. (Tomado y modificado de "[The genetic code](#)", de OpenStax College, Biología (CC BY 3.0)).

Podemos dividir al proceso de síntesis proteica en 2 etapas principales: 1) Activación de los ARNt y 2) Traducción; siendo esta última formada por 3 sub-etapas; inicio, elongación y finalización.

Activación de los ARNt

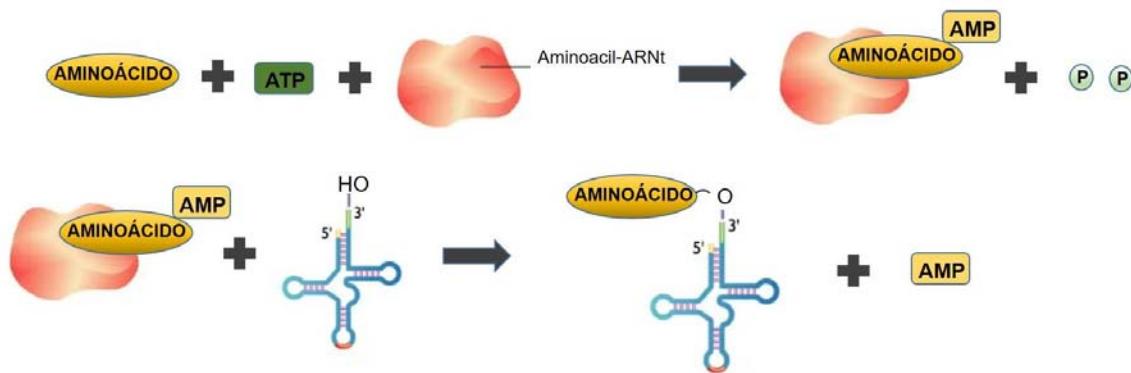
Los ARNt son moléculas que funcionan como intermediarios entre los codones del ARNm y los aminoácidos, conteniendo de un lado un dominio que se liga específicamente a un aminoácido y del otro lado, uno que lo hace, específicamente también, al codón adecuado. Este segundo dominio recibe el nombre de anticodón y consta de una combinación de tres nucleótidos complementarios al codón que codifica al aminoácido.

Cada tipo de ARNt lleva antepuesto el nombre del aminoácido que es capaz de transportar, por ejemplo, leucinil-ARNt para el aminoacil-ARNt que lleva leucina.

La activación de los ARNt se produce con la unión de los mismos al aminoácido específico que son capaces de reconocer. El aminoácido se liga a su ARNt específico por la acción de la enzima **aminoacil-ARNt sintetasa**, que cataliza la unión en dos pasos (Figura 7.15). Durante el primero, el aminoácido se liga al AMP, con el que forma un **aminoacil-AMP** (por ejemplo, leucinil-AMP). Dado que el AMP deriva de la hidrólisis de un ATP, se libera un pirofosfato (PPi) y energía, que también pasa al **aminoacil-ARNt**. En el segundo paso, esa energía es utilizada por la aminoacil-ARNt sintetasa para transferir el aminoácido del aminoacil-AMP al ARNt.

Figura 7.15

Activación de los ARNt



Traducción

Inicio. El primer codón que se traduce en los ARNm es siempre un triplete AUG, cuya información codifica, en células eucariotas, al aminoácido metionina (Met) (Figura 7.14). De esta manera, el codón AUG cumple dos funciones: señala el lugar de inicio de la traducción, mientras que en cualquier otro lugar del ARNm codifica a las metioninas ubicadas en el medio de las moléculas proteicas. En las células procariotas también aparece AUG como codón de iniciación, pero en este caso, codificando al aminoácido formil-metionina (fMet) (Figura 7.16).

Los ribosomas son los encargados de localizar el codón de iniciación en el extremo 5' del ARNm y acomodarlo de modo tal que el “encuadre” para la lectura de los siguientes tripletes sea el adecuado. Como ya se mencionó previamente, los ribosomas están formados por dos

subunidades, una mayor y una menor. Cada una de ellas integrada por una o más moléculas de ARNr, más un determinado número de proteínas.

La etapa de iniciación es regulada por la presencia de ciertas proteínas denominadas factores de iniciación (FI). Estos factores cumplen un rol fundamental en la unión del extremo 5' del ARNm a la subunidad menor del ribosoma. Esta subunidad, se desliza por el ARNm hasta que localiza al codón de inicio y ayuda en la unión del mismo al anticodón UAC del metionil-ARNt. Tras producirse el correcto encuadre entre codón y anticodón, se detiene la subunidad menor del ribosoma. La etapa de iniciación culmina al combinarse la subunidad mayor del ribosoma con el complejo formado anteriormente entre la subunidad menor del ribosoma y el ARNm. Así se puede decir que queda conformado el complejo de iniciación y se da por finalizada esta primera etapa de la traducción.

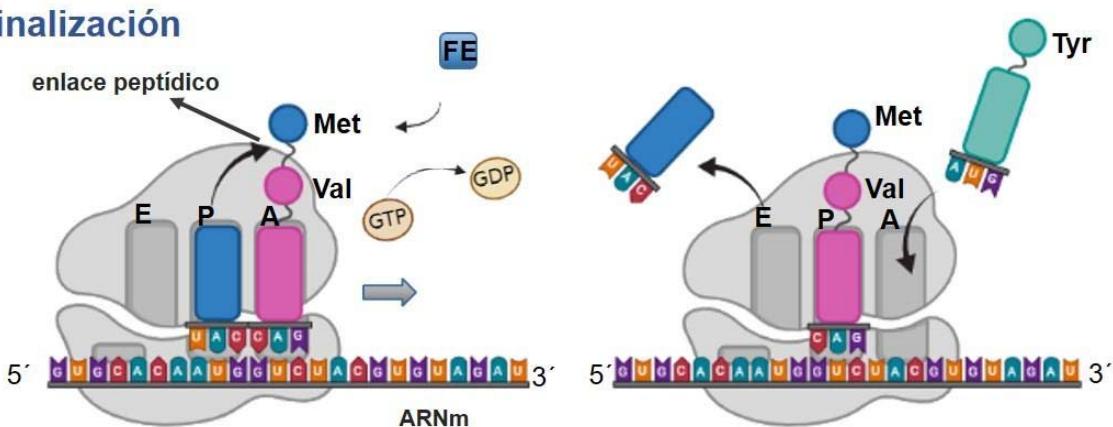
Las subunidades ribosómicas contienen un sitio P, un sitio A y un sitio E (Figura 7.17). Las denominaciones provienen de: P, péptido, A, aminoácido y E, exit (salida en inglés). Es interesante resaltar que, en esta primera etapa, el metionil-ARNt enlazado al codón AUG del ARNm se encuentran en el sitio P, a diferencia de lo que sucederá con los próximos aminoacil-ARNt, que ingresarán directamente al sitio A.

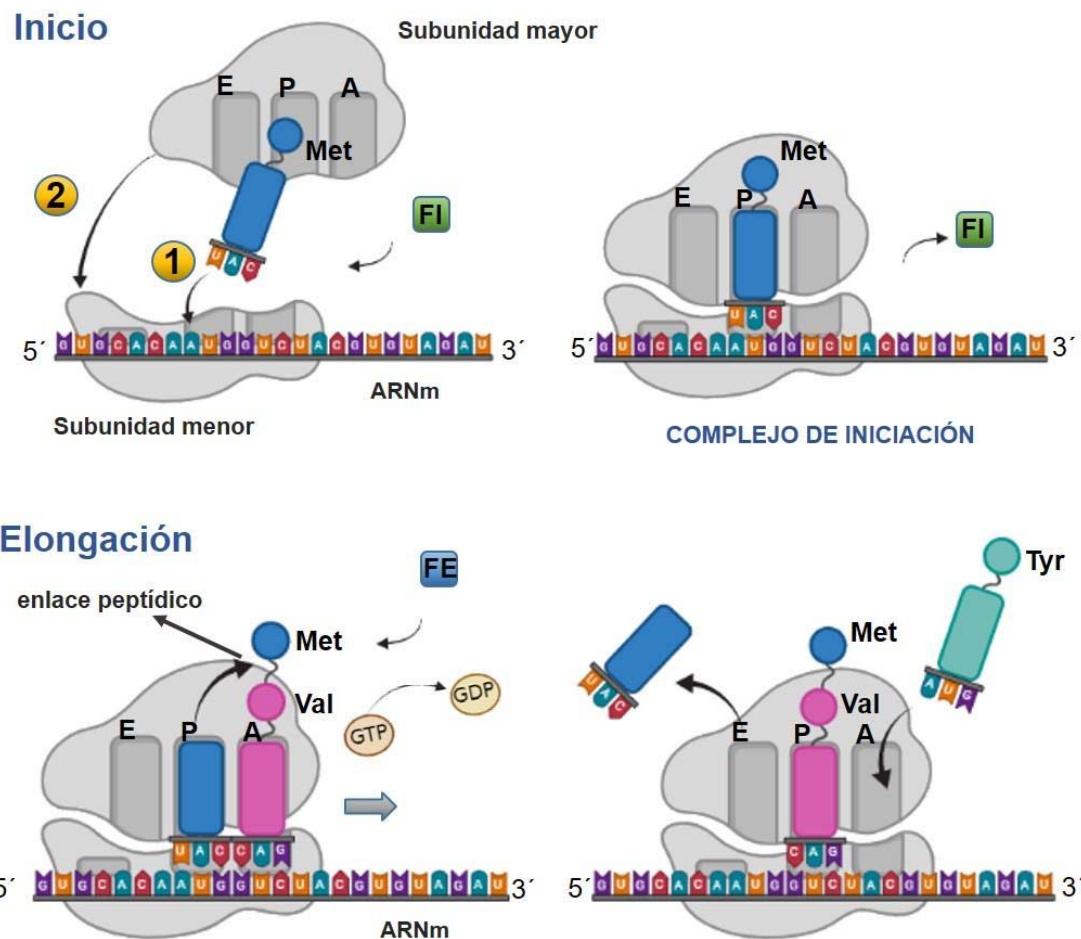
Elongación. La etapa de elongación comienza cuando se acerca otro aminoacil-ARNt, compatible con el segundo codón del ARNm, con el cual se une, al sitio A. Al quedar ambos aminoacil-ARNt cerca, el aminoácido situado en el sitio P (Met en eucariotas y fMet en procariotas) a tiempo que se desacopla del metionil-ARNt se liga mediante una unión peptídica al aminoácido ubicado en el sitio A (Figura 7.16).

Entre tanto, fuera del ribosoma, esperando para ingresar, se encuentra el tercer codón del ARNm al que se ligará el correspondiente aminoacil-ARNt. Esta reacción es mediada por un factor de elongación y consume energía aportada por GTP. De inmediato, el ribosoma se desplaza hacia el extremo 3' del ARNm mediante un proceso conocido como translocación.

Figura 7.16

Finalización





Nota. Etapas de iniciación, elongación y finalización de la traducción de proteínas en eucariotas.
 FI= factores de iniciación, FE= factores de elongación

Figura 7.17

Sitios E, P y A del ribosoma



Este corrimiento hace que el codón de inicio sea desalojado del sitio P, y por consiguiente del ribosoma, que el segundo codón pase del sitio A al sitio P y, por ende, que el sitio A quede libre para permitir el ingreso del tercer codón del ARNm. Lógicamente, el corrimiento de los codones conduce también al desplazamiento de los aminoacil-ARNt correspondientes y al desprendimiento del ARNt iniciador, que deja al aminoácido Met que queda enlazado al segundo aminoácido.

El paso siguiente involucra una nueva unión peptídica entre el dipéptido (formado por los dos primeros aminoácidos) y el tercer aminoácido. Estos procesos continúan en forma consecutiva codón tras codón hasta alcanzar al codón que determine la finalización de la traducción.

Cuando el extremo 5' se ha alejado unos 90 nucleótidos del ribosoma, en torno al codón de iniciación se establece un nuevo ribosoma, y con él el inicio de una nueva cadena proteica. Esto se repite una y otra vez, de modo tal que cada 90 nucleótidos (30 codones) se van incorporando nuevos ribosomas al proceso. Este complejo, cuyo largo depende de la longitud del ARNm, recibe el nombre de polirribosoma.

Finalización. La síntesis de la proteína culmina cuando el ribosoma alcanza el codón de terminación, de stop o de parada (UAA, UGA o UAG) para los cuales no hay ARNt que contenga un anticodón que sea complementario. Esto deja vacío al sitio A, que rápidamente es ocupado por un factor de terminación (FT) (Figura 7.16).

El polipéptido unido al ARNt en el sitio P, se libera del ARNt, del ARNm y del ribosoma. Las subunidades ribosómicas se separan y pasan al citosol, donde pueden servir para la formación de nuevos ribosomas y la síntesis de nuevas proteínas.

La Met determinada por el codón de iniciación suele ser removida de la cadena proteica, por lo que el segundo aminoácido pasa a la primera posición.

Las uniones peptídicas, así como las restantes reacciones químicas producidas durante las tres etapas de la síntesis proteica son catalizadas por la actividad enzimática de las peptidil-transferasas ubicadas en la subunidad enzimática mayor, estimándose que son los propios ARNr y no proteínas ribosómicas, los que ejercen esta actividad.

Como mencionamos en el capítulo 4 de este libro, las proteínas emanadas de los ribosomas, pueden permanecer en el citosol o tener como destino el núcleo, las mitocondrias, los peroxisomas o el retículo endoplasmático (RE). Respecto de estas últimas, para que las proteínas sean colocadas en el interior o en la membrana del RE, los ribosomas deben establecer una íntima relación con él, dando lugar al retículo endoplasmático rugoso (RER).

Para que las proteínas sean conducidas a lugar correcto, contienen en su secuencia una señal denominada péptido señal que lleva unos pocos aminoácidos y que es reconocida por un receptor específico en la organela correspondiente.

Antibióticos y actividad de los ribosomas

Al ser invadidas por bacterias, las células eucariotas de ciertos organismos inferiores elaboran sustancias llamadas antibióticos, para defenderse de la infección. Habitualmente, estos antibióticos logran sus objetivos interfiriendo en la síntesis proteica en los ribosomas de las bacterias, provocando su muerte. Por ejemplo, la eritromicina impide la translocación del ribosoma; la tetraciclina, no permite que los aminoacil-ARNt se coloquen en el sitio A, la puromicina, usurpa el sitio A del ribosoma, el cloranfenicol impide que se produzcan las uniones peptídicas.

La medicina ha trasladado estos efectos al tratamiento de infecciones en el ser humano, de manera que cuando determinadas bacterias lo infectan, éstas pueden ser destruidas mediante la administración adecuada de antibióticos.

Debe advertirse que hay antibióticos que también afectan a los ribosomas de las células eucariotas, como sucede con la puromicina, por eso su uso farmacológico es restringido. Por su

parte, la eritromicina, la tetraciclina y el cloranfenicol, si bien interfieren también levemente la síntesis proteica en los ribosomas eucariotas, afectan más a los ribosomas bacterianos y curiosamente, también a los ribosomas de las mitocondrias, reflejando el origen procariótico de las mismas.

Flujo de la información en la célula

El “dogma central de la biología molecular” postula que la información dentro de la célula fluye en una sola dirección (Figura 7.18). Esto es que, la información se transmite desde el ADN hacia el ARN y desde el ARN a las proteínas. Se trata de un concepto que ilustra los mecanismos de transmisión y expresión de los genes. Si bien está bastante aceptado este postulado, existen algunas excepciones. Por ejemplo, existen virus de ARN en los que la información se transmite desde el ARN hacia el ADN. Para ello, cuentan con una enzima que se llama **Transcriptasa reversa** que cataliza la síntesis de ADN a partir de ARN. También resulta interesante mencionar que muchos ARNs cumplen funciones dentro de la célula y no son traducidos a proteínas. Tal es el caso de las **ribozimas**, que son ARNs con capacidad catalítica, es decir, son enzimas de ARN. Un ejemplo de estas ribozimas es la **peptidil transferasa** que mencionamos anteriormente, que se encuentra en los ribosomas y que es la encargada de catalizar las uniones peptídicas entre los aminoácidos durante la elongación de la traducción proteica.

Figura 7.18

“Dogma central de la biología molecular”



Aspectos generales del control de la expresión génica y epigenética

Es importante reconocer que no todos los genes que se encuentran en las células están siendo expresados al mismo tiempo. La expresión de los genes en una célula dependerá del tipo celular y de las necesidades y funciones de la misma en un momento determinado. La actividad de los genes que codifican ARN mensajeros se encuentra regulada en varios niveles. Pueden producirse regulaciones después de la síntesis de los transcriptos primarios, durante su procesamiento o incluso más tarde, mediante el control de la exportación de los ARNm desde el núcleo al citoplasma o de su supervivencia en el citosol. Sin embargo, los mecanismos más importantes para controlar la actividad de los genes actúan a nivel de la transcripción.

Existen factores de transcripción específicos que, tras ser activados, ingresan al núcleo y activan la transcripción de un gen en particular. La enzima ARN polimerasa necesita ser activada por los factores de transcripción para que pueda llevarse a cabo la transcripción. Y así como existen moléculas que funcionan como activadoras de la transcripción, existen otras que funcionan como inhibidoras.

La traducción de los ARNm también puede estar regulada. Una manera es a través de la regulación de la supervivencia de los ARNm en el citosol mediante mecanismos que actúan especialmente en el extremo 3' de sus moléculas. Por ejemplo, la caseína (proteína de la leche) es producida por las células de la glándula mamaria en respuesta a determinadas hormonas, principalmente la prolactina. Se ha observado que la concentración del ARNm de la caseína aumenta considerablemente en el citosol ante la presencia de esa hormona, pero no porque aumente su síntesis en el núcleo sino porque aumenta su estabilidad en el citosol. Por el contrario, cuando desaparece la prolactina se acelera la degradación del ARNm.

La supervivencia de las proteínas en el citosol también es regulada mediante el control de los procesos responsables de su degradación. La degradación de las moléculas proteicas es mediada por una pequeña proteína de 76 aminoácidos llamada ubiquitina. Luego de combinarse varias de estas proteínas con la proteína reconocida para su degradación, ésta es destruida por una proteasa específica, en una reacción que consume energía cedida por el ATP. Producida la degradación las ubiquitinas quedan libres en el citosol.

Por otra parte, si hablamos de expresión de genes resulta necesario mencionar que existen modificaciones en la expresión de los genes que no alteran las secuencias del ADN. Se trata de cambios epigenéticos. La epigenética es el estudio del conjunto de reacciones químicas y procesos que modifican la actividad del ADN, pero sin alterar su secuencia.

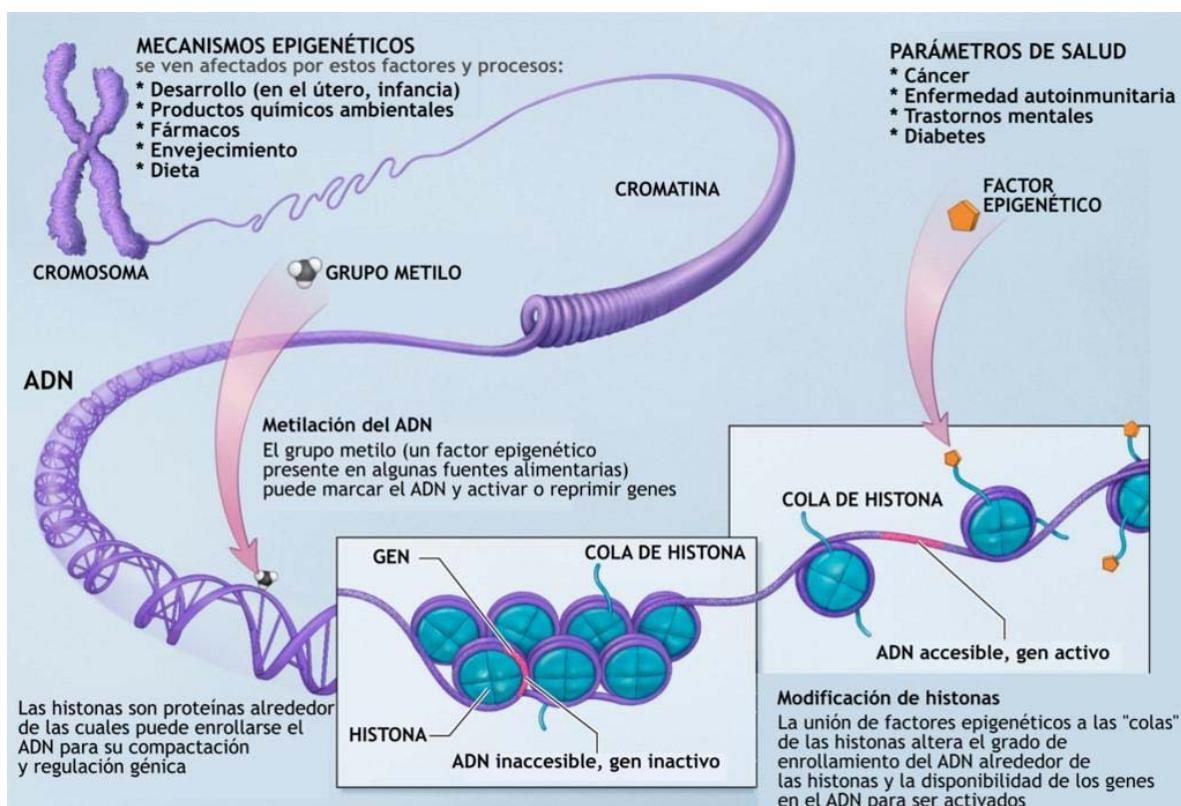
Modificaciones en la dieta, exposición a productos químicos ambientales, fármacos y el envejecimiento son factores que pueden provocar cambios epigenéticos en el ser humano (Figura 7.19). Esos cambios generan lo que se conoce como “marcas epigenéticas” y sorprendentemente resultan ser heredables. Por lo tanto, la genética moderna nos lleva a reinterpretar los conceptos clásicos de la genética y reconocer que existen nuevos mecanismos a través de los cuales la información contenida en el ADN es traducida.

Se han descripto mecanismos epigenéticos en una gran variedad de procesos fisiológicos y patológicos que incluyen varios tipos de cáncer, patologías cardiovasculares, neurológicas, reproductivas e inmunológicas.

Los mecanismos epigenéticos más importantes a nivel molecular son la metilación del ADN y la modificación de histonas. En la metilación del ADN se produce la adición del grupo metilo a una base o más del ADN. Esta marca epigenética puede generar silenciamiento o activación de genes. Se ha determinado que un alto índice de metilación de genes reguladores del ciclo celular y reparadores de ADN lleva a una mayor frecuencia de la formación de tumores. De igual forma si hay un bajo nivel de metilación también se presentan enfermedades. Estudios recientes han demostrado que la metilación es un mecanismo de defensa contra virus y parásitos para evitar que éstos logren dañar el ADN.

Por otra parte, las histonas pueden ser modificadas por acetilaciones, fosforilaciones, metilaciones y otras formas adicionales. Tales modificaciones pueden conducir al silenciamiento o activación de los genes y ésta es otra manera de regular su expresión.

Figura 7.19



Nota. Mecanismos epigenéticos moleculares: metilación del ADN y modificaciones de histonas

(Extraído de De <http://mrsbracesbiowiki.wikispaces.com> -

<http://mrsbracesbiowiki.wikispaces.com/p1>,

CC

BY-SA

3.0,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=3784003>)

Diferenciación celular

En los organismos pluricelulares aparecen distintos tipos celulares con distintas funciones, aunque todas las células contienen el mismo genoma. La presencia de distintos tipos de células es posible gracias a que no todos los genes se están expresando en todas las células, por lo que existen conjuntos de genes que caracterizan a cada tipo celular.

La existencia de organismos pluricelulares, en los que cada una de las células individuales debe cumplir con sus actividades de acuerdo con los requerimientos del organismo como un todo, exige que las células posean un sistema de comunicación que les permita interrelacionarse entre sí. Se trata de un sistema en el que se generan, transmiten y reciben una serie de señales, capaces de influir en el comportamiento de otras células. Para modificar el comportamiento biológico de las células a las que llegan las señales, éstas deben influir de algún modo sobre

elementos citoplasmáticos o nucleares de las células blanco, activando o inactivando sistemas enzimáticos o modificando su actividad génica. Lo que es imprescindible es que la célula blanco contenga receptores a los que se puedan unir las moléculas señalizadoras. Este proceso mediante el cual una señal externa induce una respuesta en una célula blanco se denomina **transducción de señal**.

Referencias

- Alberts, B.; Bray, D.; Hopkin, K.; Johnson, A.; Lewis, J.; Raff, M; Roberts, K.; Walter, P. (2011). Introducción a la Biología Celular. 3^a edición. Ed. Médica Panamericana. Madrid, España.
- Curtis, H; Barnes, S.; Schnek, A.; Massarini, A. (2022). *Biología: en contexto social*. 8^a edición. Ed. Médica Panamericana S.A.
- Church Dawson. The genie in your genes: epigenetic medicine and the new biology of intention (2007)
- De Robertis E; Hib J. (2012) Biología Celular y Molecular de De Robertis. 16^a edición. Ed. El Ateneo, Bs. As.
- Revista de la Fundación de ciencias de la salud n°36. <http://www.revistaeidon.es/archivo/crisis-y-salud/investigacion-y-ciencia/117910-epigenetica>
- Ross y Paulina. Histología. Texto y Atlas con Biología celular y molecular. 7^a ed.

CAPÍTULO 8

El ciclo celular y la división de las células

Valeria A. Ferretti

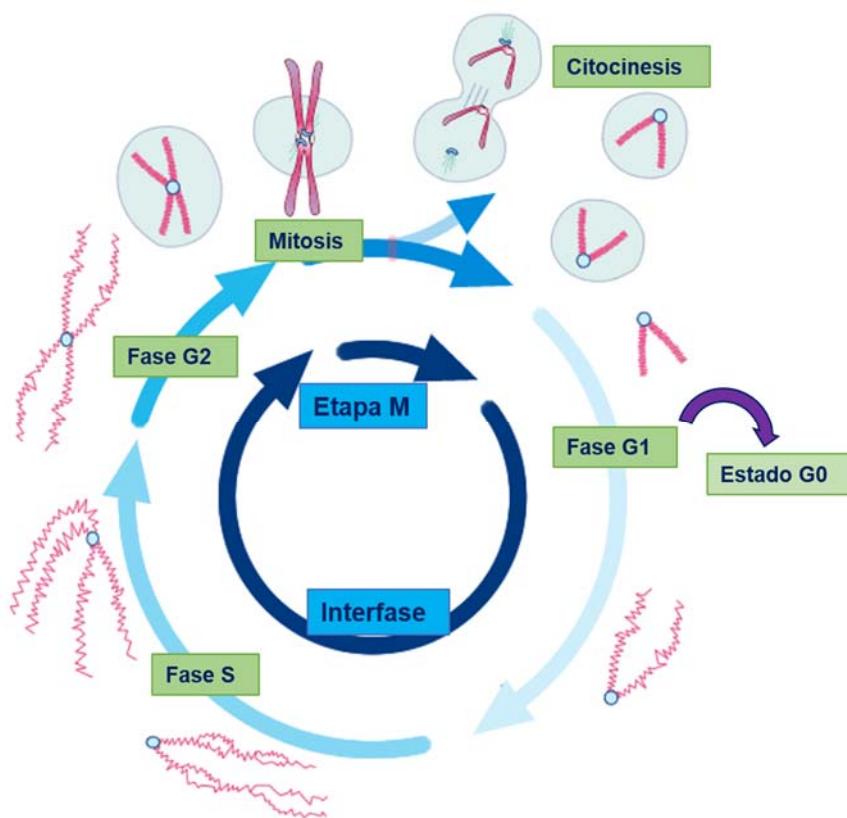
Ciclo celular: componentes y regulación

Las células se reproducen duplicando su contenido y luego dividiéndose en dos. El ciclo de división es el medio fundamental a través del cual todos los seres vivos se propagan. En especies unicelulares, como las bacterias y las levaduras, cada división de la célula produce un nuevo organismo. En especies pluricelulares se requieren muchas secuencias de divisiones celulares para crear un nuevo individuo; la división celular también es necesaria en el cuerpo adulto para reemplazar las células perdidas por desgaste, deterioro o por muerte celular programada.

Los detalles de la división celular pueden variar, pero existen algunos requerimientos universales. Lo primero y principal para que se produzcan un par de células hijas genéticamente idénticas es que el ADN se replique exactamente y que los cromosomas replicados se segreguen en dos células distintas. El ciclo celular comprende como mínimo, el conjunto de procesos que una célula debe llevar a cabo para cumplir estas funciones. La gran mayoría de las células también doblan su masa y duplican todas sus organelas citoplasmáticas en cada ciclo celular. De este modo, durante el ciclo celular un conjunto complejo de procesos citoplasmáticos y nucleares tienen que coordinarse unos con otros.

El ciclo celular comprende dos períodos fundamentales: la **interfase** y la **división celular (Fase M)** (Figura 8.1). Esta última tiene lugar por **mitosis** o por **meiosis** (división nuclear), más un proceso de **citocinesis** (división citoplasmática). Durante muchos años se consideró a la interfase como una etapa de “reposo”, a pesar de que hoy en día se sabe que se trata del período en el que se lleva a cabo la actividad biosintética más alta del ciclo celular, tanto en el núcleo como en el citoplasma. La mayoría de las células pasan la parte más extensa de su vida en interfase, durante la cual duplican su tamaño y el contenido cromosómico en caso de prepararse para una división celular. Debe señalarse que algunos tipos celulares diferenciados se dividen rara vez, como sucede con las células nerviosas.

La interfase comprende los períodos G1, S y G2.

Figura 8.1*Etapas del ciclo celular*

En la figura se puede observar cómo varía el estado de condensación de la cromatina de los cromosomas a lo largo del ciclo celular. Durante la interfase, podemos visualizar que en G1 los cromosomas son simples (previos a la duplicación del ADN), mientras que en la fase G2 (posterior a la fase S) los cromosomas están duplicados. Es decir, que el número de cromosomas no varía, es el mismo en todas las fases. Sin embargo, en G2 cada cromosoma contiene el doble de la cantidad de ADN que presentaba en G1. Luego, en la fase M, de mitosis y citocinesis, cada cromosoma recuperará la cantidad de ADN que tenía antes de la duplicación del ADN (Imagen tomada y modificada de Centro de Recursos digitales <https://centroderecursos.educarchile.cl/handle/20.500.12246/37340>)

Se le da el nombre de **fase S** al período en el cual se produce la síntesis del ADN, mientras que las fases **G1** y **G2** hacen referencia a los dos momentos de la interfase en los que no hay síntesis de ADN. El término G proviene de *gap*, que significa espacio o intervalo en inglés.

Durante **G1** la célula supervisa su entorno y su propio tamaño, y cuando llega el momento, da un paso decisivo que le conducirá a la replicación del ADN y a la consumación del ciclo celular. **G1** es el período más variable del ciclo celular. La duración del ciclo varía mucho de un tipo celular a otro, y la principal variabilidad aparece en esta fase, la cual puede durar horas, días, meses o años. Inclusive, las células que no se dividen o que se dividen rara vez, permanecen en esta fase, que en estos casos recibe el nombre de **G0**. A veces se confunde la denominación de este estado y se piensa que se trata de un momento de baja actividad celular, sin embargo,

muchas veces resulta ser todo lo contrario. El término **G0** hace referencia a que la célula está retirada del ciclo, es decir, que no va a dividirse. Esto puede ser porque la célula ha alcanzado un estado de diferenciación elevado y se encuentra muy activa cumpliendo sus funciones, como puede ser el caso de una célula nerviosa; o porque simplemente, no están dadas las condiciones o no se requiere un aumento en el número de células, entonces no se divide.

La etapa **G2** corresponde al tiempo que transcurre entre el final de la duplicación del ADN y el comienzo de la división celular. Esta fase provee un lapso de seguridad que le permite a la célula asegurarse de que la replicación del ADN se ha completado, antes de lanzarse a la división celular. Durante este período la célula contiene el doble de la cantidad de ADN que presentaba durante la interfase. Después de la división celular, las células hijas recuperarán la cantidad de ADN presente en su progenitora gracias a que cada una de ellas se quedará con la mitad del ADN que había en G2. Más adelante, en este mismo capítulo, cuando expliquemos cómo se produce la división celular, se retomará y ampliará este tema.

Los períodos S, G2 y M son relativamente constantes en la mayoría de los tipos celulares.

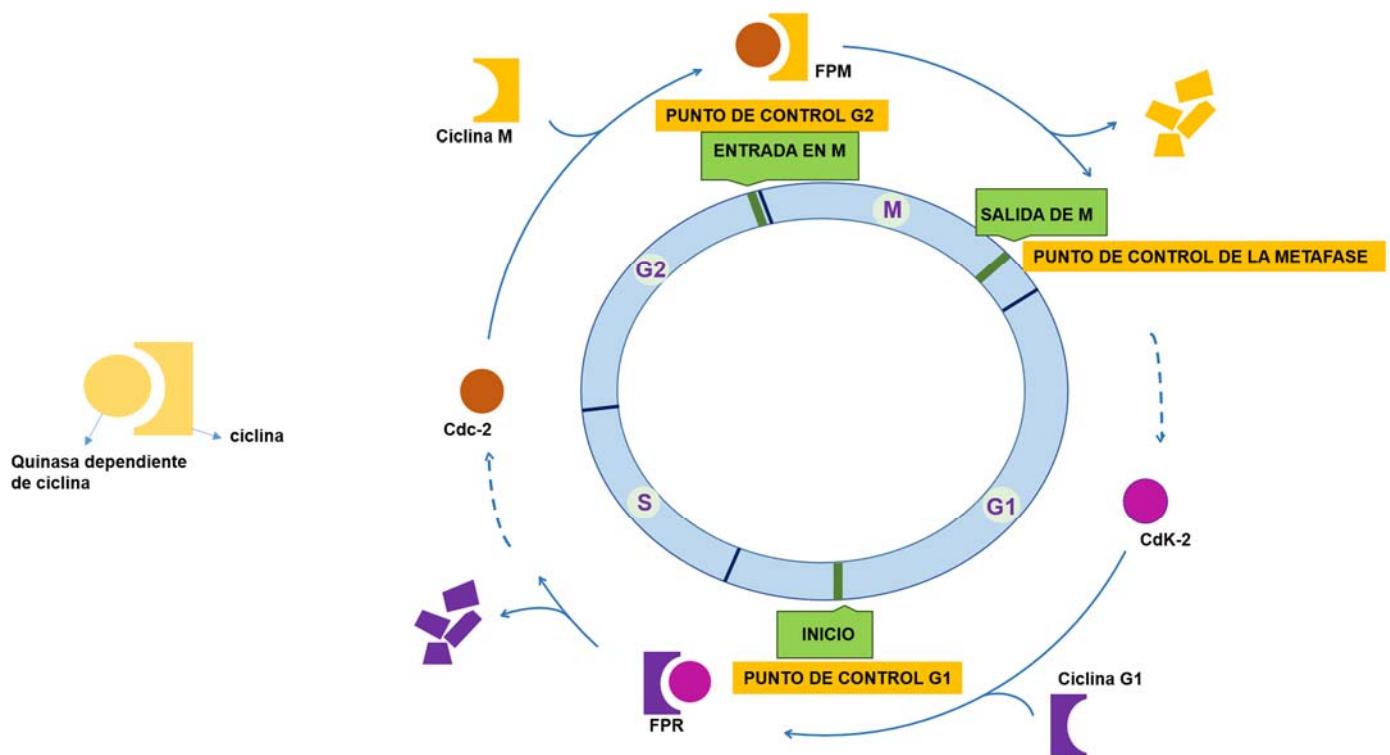
Regulación del ciclo celular

Las células se reproducen para hacer posible el crecimiento corporal y para reemplazar a las células que desaparecen por muerte celular programada o por envejecimiento; también lo hacen durante ciertas situaciones patológicas como puede ser la reparación de una herida. En el control del ciclo celular intervienen dos tipos de moléculas: 1) las **ciclinas**, cuyo nombre se debe a que en el curso de cada ciclo celular alternan un período de síntesis creciente seguido por otro de rápida degradación, y 2) las **quinasas dependientes de ciclinas (cdk)**, que al ser activadas por las ciclinas fosforilan a moléculas cruciales para la progresión del ciclo (Figura 8.2).

Existen varias clases de ciclinas, que se diferencian entre sí porque sus concentraciones suben y bajan en diferentes momentos del ciclo celular. Las principales corresponden a dos grandes grupos: las **ciclinas G1** y las **ciclinas mitóticas**. Por su parte, entre las quinasas dependientes de ciclinas podemos mencionar a las **cdk-2** (por *cyclin-dependent protein kinase*) y a la **cdc-2** (por *cell division cycle*). El ensamblaje cíclico de compuestos de ciclina y quinasas dependientes de ciclinas, su activación, y desensamblaje, son los procesos centrales que dirigen el ciclo celular.

Hay tres momentos que son clave en la regulación del ciclo celular. Cuando la célula supera cada uno de esos momentos, no se detiene hasta el próximo punto de control. El primero ocurre poco antes de finalizar la fase G1, cuando la célula debe tomar (o no) la decisión de dividirse. Ese momento recibe el nombre de **punto de control G1 (o de inicio)** (Figuras 8.2 y 8.3). La célula evalúa el crecimiento de la misma y si el entorno es favorable o no, para la proliferación de nuevas células.

Figura 8.2



Nota. A la izquierda, se muestran los dos componentes fundamentales del sistema de control del ciclo celular. Un complejo de ciclina y quinasa dependiente de ciclina (cdk) actúa como una proteína quinasa para desencadenar los procesos subordinados. Sin la ciclina, la cdk es inactiva. A la derecha, los puntos de control del ciclo celular y la formación de los complejos FPR y FPM.

Si la célula avanza hacia la fase S, se debe a que una ciclina G1 activa a la quinasa cdk-2, la cual inicia una serie de fosforilaciones en sucesivas proteínas intermedias, que culminan con la activación de algunas de las moléculas responsables de la replicación del ADN como, por ejemplo, las ADN polimerasas.

La cdk-2 se activa sólo cuando la ciclina G1 alcanza determinado umbral de concentración, y éste es un requisito indispensable para que las dos proteínas puedan unirse. A partir de ese momento, ambas moléculas unidas componen un complejo proteico denominado **factor promotor de la replicación** (FPR). Dado que en un punto de la fase S, la concentración de la ciclina G1 empieza a declinar, disminuye por debajo del umbral anteriormente citado, se desprende de la cdk-2 y el FPR desaparece. Es interesante resaltar que los niveles de cdk-2 se mantienen constantes a lo largo de todo el ciclo celular, la ciclina es la única molécula cuya concentración varía.

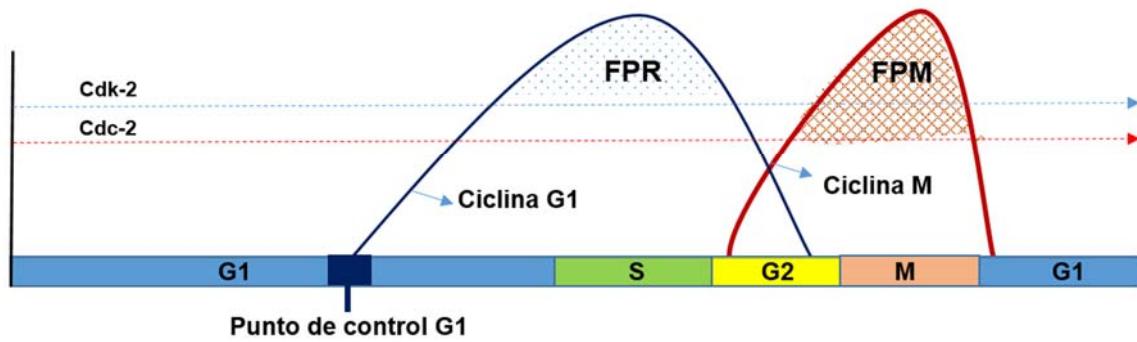


Figura 8.3

Nota. En este diagrama se ilustran los cambios de concentración que muestran las ciclinas G1 y mitótica (ciclina M) a lo largo del ciclo celular, como también las concentraciones constantes de las cdk-2 y cdc-2. La ciclina G1 se asocia a cdk-2 para formar el FPR, mientras que la ciclina mitótica lo hace con la cdc-2 para formar el FPM.

El **punto de control G2** es el segundo punto de regulación del ciclo, en el que la célula controla que las moléculas de ADN hayan completado su replicación, y en los casos en que corresponda, si fueron reparadas. Además, verifica que se haya completado la duplicación de los componentes citoplasmáticos. Esto se da en la entrada a la fase M. Nuevamente la célula hace una evaluación de su medio interno y del entorno, y decide si están dadas las condiciones para avanzar en la división celular.

Superados tales controles, comienza la fase M, la etapa de división celular. En este momento intervienen la cdc-2 y una ciclina mitótica, que comienza a sintetizarse a partir de la fase G2 (Figura 8.3). Cuando la ciclina alcanza un determinado umbral de concentración, se une a la cdc-2; y ambas componen un complejo denominado **factor promotor de la mitosis** (FPM). Activada por la ciclina, la cdc-2 fosforila a diversas proteínas que cumplen funciones esenciales en la consumación de la mitosis, por ejemplo, algunas proteínas asociadas a los filamentos de actina y a los microtúbulos del citoesqueleto, las láminas nucleares, etc. El tercer punto de control se da en la salida de la fase M y se denomina **punto de control de la metafase**. En este caso, la célula chequea que todos los cromosomas hayan sido alineados correctamente en la metafase mitótica. Si esto es así, entonces definitivamente dicha célula completará la división celular.

Hacia el final de la división celular, los niveles de cdc-2 caen a un nivel inferior al imprescindible para mantenerse unida a la quinasa cdc-2 y entonces, se inactiva el complejo FPM.

Relación con el desarrollo del cáncer

Muchos tipos de tumores se producen por acumulación de alteraciones genéticas. Si bien existe una larga lista de factores ambientales involucrados en la aparición de los mismos, desde hace tiempo se sabe que existe una base genética en el desarrollo de los tumores.

Un tumor (o neoplasia) es una masa anormal de tejido que se forma por una alteración en el crecimiento celular, el cual es excesivo y descoordinado en relación al tejido sano, y es desencadenado por una serie de mutaciones (cambios en el ADN- este tema se discutirá más adelante) que afectan a una sola célula y su progenie. Esas mutaciones le proporcionan una ventaja para el crecimiento y la supervivencia, que le permiten una proliferación excesiva.

Los tumores pueden ser benignos o malignos. Se dice que un tumor es benigno cuando se encuentra localizado, sin propagarse a otros sitios y es susceptible de extirpación quirúrgica local. Los tumores malignos son los que pueden invadir y destruir las estructuras adyacentes y propagarse hacia sitios remotos (metástasis), pudiendo causar la muerte (Figura 8.4). Los tumores malignos son a los que denominamos cáncer, término que proviene de una palabra latina que significa cangrejo, porque tienden a adherirse de manera obstinada a la zona donde se asientan. En la actualidad, existen muchas terapias efectivas en el tratamiento del cáncer, sin embargo, aún sigue siendo clave la detección temprana de los mismos. De ahí la importancia de realizar todos los controles médicos recomendados con las distintas instituciones de salud.

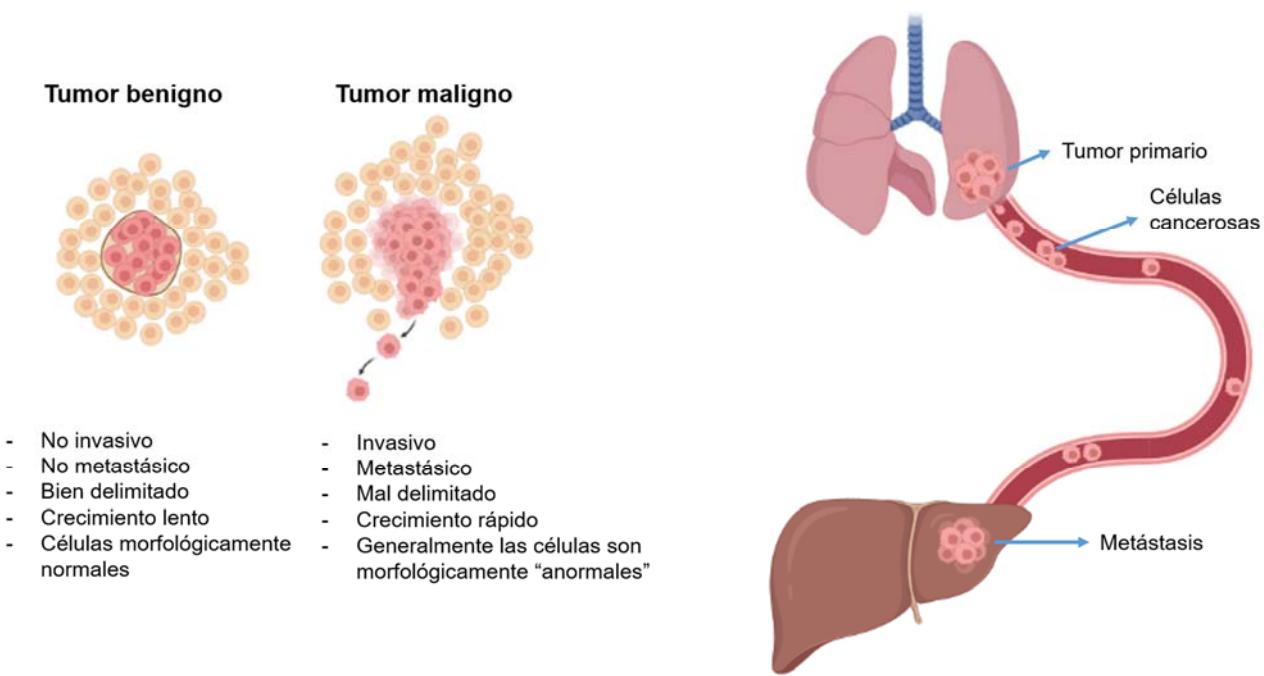
Los genes cuyas alteraciones pueden desencadenar el desarrollo de un tumor se clasifican en: protooncogenes y genes supresores de tumor. En ambos casos se trata de genes involucrados en el ciclo celular. En el primer caso se acelera la proliferación de las células y en el segundo, se pierden sus frenos habituales.

Protooncogenes

Los protooncogenes son genes normales que codifican proteínas comprometidas con el control de la proliferación celular. Las versiones defectuosas de los mismos, reciben el nombre de **oncogenes**. Estos se diferencian de los protooncogenes porque se expresan en cantidades excesivas y la consecuencia es un aumento descontrolado de la proliferación celular.

Genes supresores de tumores

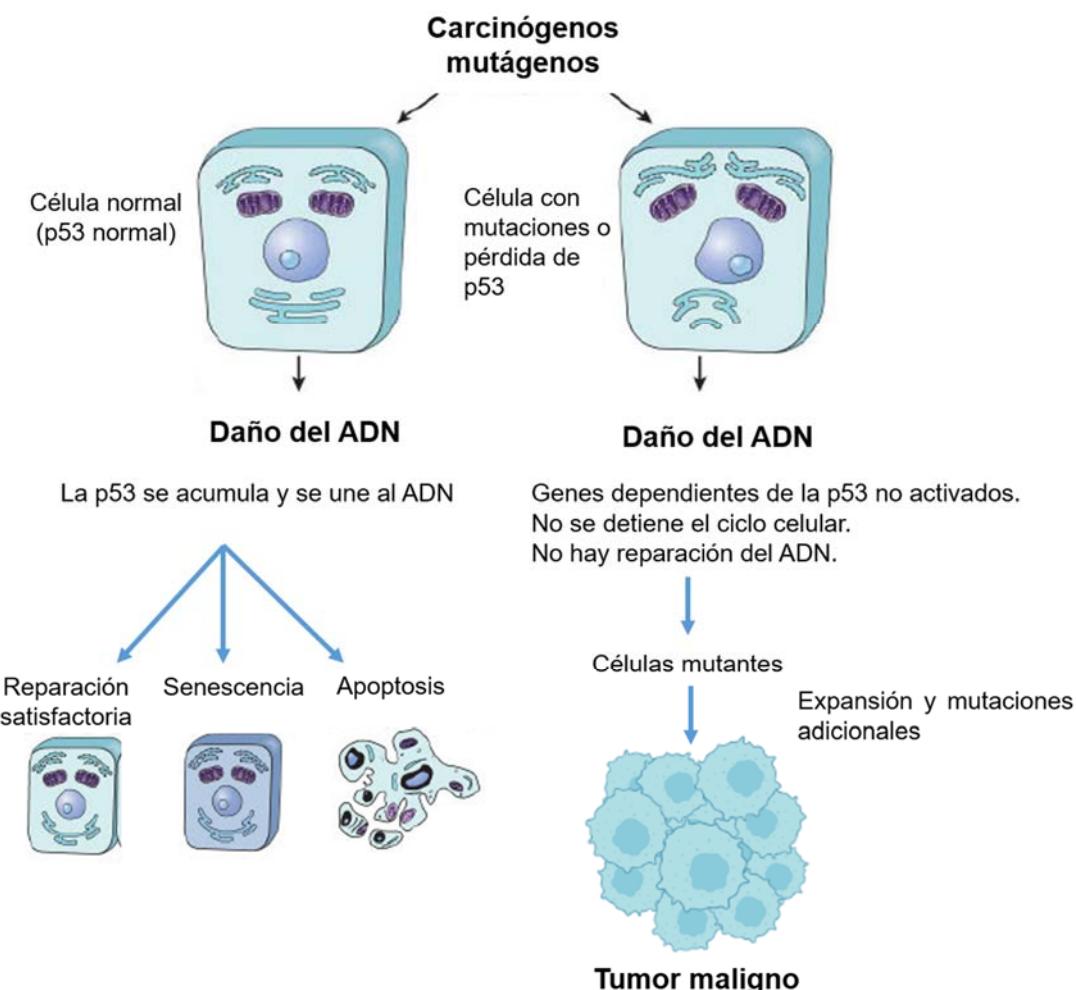
Las proteínas codificadas por estos genes tienen por función prevenir la multiplicación anormal de las células. Así, cuando se producen alteraciones en estos genes, se eliminan los frenos naturales que neutralizan la proliferación anormal de las células, generando cuadros cancerígenos.

Figura 8.4

Nota. A la izquierda, se muestra un esquema de un tumor benigno y un tumor maligno, donde se pueden visualizar algunas de sus diferencias. A la derecha, se representa el desprendimiento de las células cancerosas desde un tumor primario (maligno), las cuales viajan por el torrente sanguíneo y se asientan en otro órgano para dar lugar a un nuevo cúmulo de células cancerosas (metástasis o tumor secundario)

El gen que codifica a la proteína p53 es un ejemplo de esta clase de genes, y la mutación del mismo, con la consiguiente ausencia de la proteína p53, desempeña un papel crucial en el desarrollo de muchos tipos de cáncer (Figura 8.5). La proteína p53 controla el estado del ADN antes de que la célula ingrese a la fase S, es capaz de detectar alteraciones en el ADN e incluso provocar la muerte de la célula progenitora y con ella la desaparición del ADN dañado.

Figura 8.5



Nota. La activación de la p53 normal por los agentes que causan daño al ADN determina una parada del ciclo celular en G1 y la inducción de la reparación del ADN. Si la reparación resulta ser satisfactoria, la célula puede proseguir con el ciclo celular; si fracasa la reparación del ADN, la p53 induce bien una apoptosis (muerte celular programada) o una senescencia (estado de parada permanente en el ciclo celular). Las células senescentes, si bien no son normales, no pueden formar tumores. Si la célula sufre una pérdida o mutación del gen p53, la lesión del ADN no induce una parada del ciclo celular ni la reparación del ADN, sino que las células dañadas proliferan, pudiendo dar lugar a neoplasias malignas (Tomado y modificado de Robbins y Kotran. Patología estructural y funcional 9^a ed.).

Muerte celular: apoptosis, necrosis

En los seres humanos, como en todos los demás organismos pluricelulares, los ritmos de proliferación y muerte celular determinan la producción neta de células. Una anomalía en cualquiera de estos ritmos puede causar trastornos por acumulación celular como, por ejemplo, el cáncer ya mencionado, y enfermedades autoinmunitarias, o trastornos por pérdida celular, como sucede en el SIDA, y otras enfermedades degenerativas. Por lo tanto, el equilibrio (homeostasis) entre producción y muerte celular tiene que estar regulado con precisión.

Debemos señalar también que la muerte celular es un fenómeno común en los organismos. En el desarrollo embrionario se utiliza la muerte celular para eliminar tejidos provisarios, como, por ejemplo, las membranas interdigitales durante la formación de los dedos, para la generación de conductos u orificios.

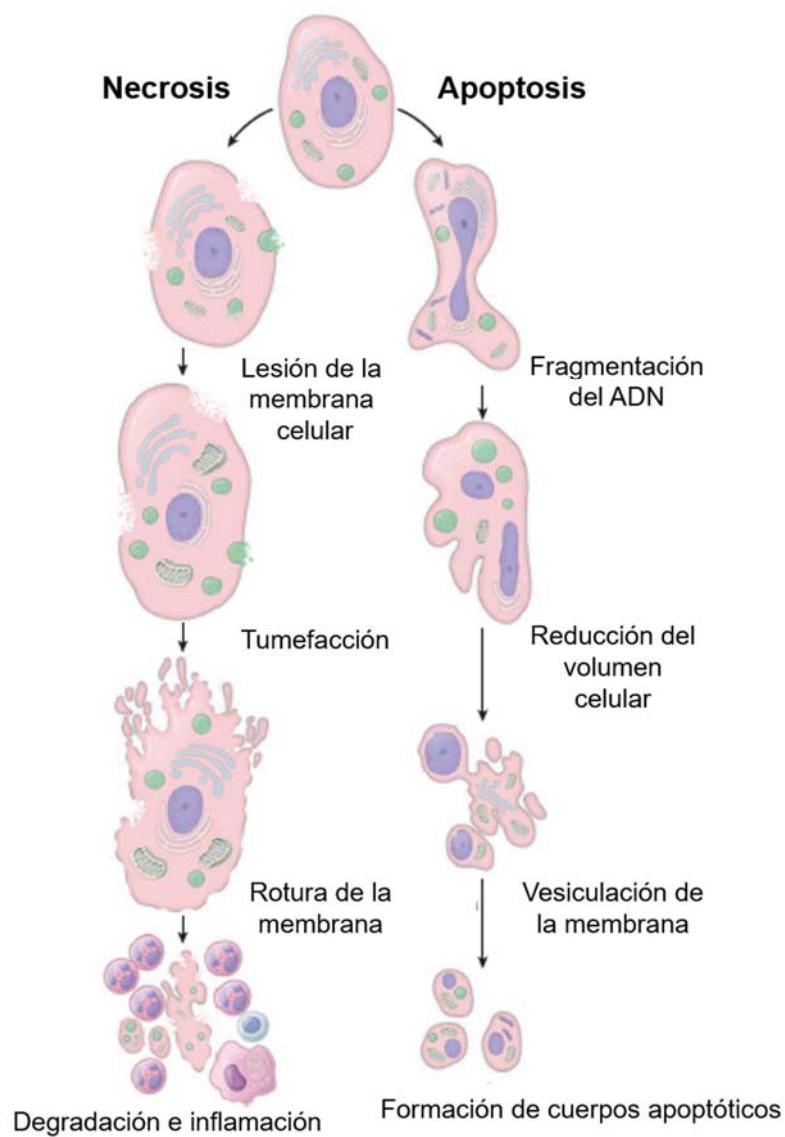
La muerte celular puede ocurrir como consecuencia de una agresión accidental o de mecanismos que causen una autodestrucción programada de las células. El primero se conoce como necrosis, y el siguiente recibe el nombre de apoptosis.

Necrosis

La necrosis es un proceso patológico que ocurre cuando las células son expuestas a un medio químico o físico desfavorable (hipotermia, hipoxia, radiación, pH bajo, traumatismos), que causa lesión celular aguda y daño de la membrana plasmática. En condiciones fisiológicas, el daño de la membrana plasmática también puede ser ocasionado por un virus. Dos características típicas de este proceso son la tumefacción rápida y la lisis de la célula.

Como consecuencia de la lesión celular, el daño de la membrana plasmática conduce a la entrada de agua y de iones extracelulares. Los orgánulos intracelulares sufren alteraciones irreversibles y el contenido citoplasmático, incluido las enzimas lisosómicas, queda libre en el espacio extracelular. Por lo tanto, la muerte celular necrótica a menudo se asocia con una vasta lesión de los tejidos vecinos y una respuesta inflamatoria intensa (Figura 8.6).

Figura 8.6



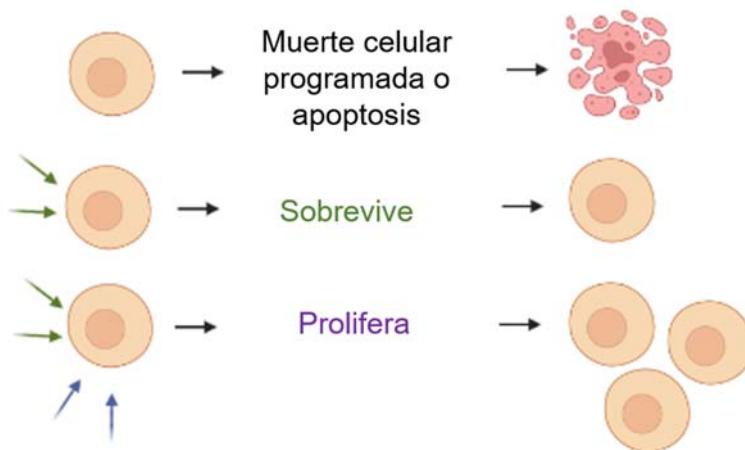
Nota. Diagrama esquemático de los cambios que ocurren en la necrosis y en la apoptosis. En la necrosis (izquierda), la membrana celular se desintegra, las enzimas lisosómicas se liberan hacia el espacio extracelular, lo que ocasiona lesiones del tejido vecino y una respuesta inflamatoria intensa. En la apoptosis (derecha) se produce la vesiculación de la membrana sin pérdida de su integridad y la formación de los cuerpos apoptóticos que causan la rotura celular. Los cuerpos apoptóticos son eliminados más tarde por células fagocíticas sin producir reacciones inflamatorias (Tomado y modificado de Ross y Paulina. Histología 7ma ed.).

Apoptosis

La muerte celular programada suele desencadenarse ante la ausencia de ciertos factores externos. La mayoría de las células de los animales superiores están programadas para depender de un grupo específico de señales simplemente para sobrevivir. Cuando las células son privadas de las señales adecuadas, inician un programa suicida y se autodestruyen en el proceso conocido como muerte celular programada o apoptosis. (Figura 8.7). Diferentes tipos de células requieren diferentes conjuntos de señales de supervivencia. Diversas señales también pueden conducir a la muerte celular programada.

Las células que sufren apoptosis muestran rasgos morfológicos y bioquímicos característicos:

- **Fragmentación del ADN.** Las moléculas de ADN se fragmentan por la acción de las enzimas endonucleasas nucleares. Estas enzimas cortan el ADN de manera selectiva para generar fragmentos más pequeños. Luego la cromatina se aglomera y compacta y así el núcleo puede quedar dividido en varios fragmentos individuales limitados por envoltura nuclear.
- **Disminución del volumen celular.** Se logra por la contracción del citoplasma. Los elementos del citoesqueleto se reorganizan en haces paralelos a la superficie celular. Los ribosomas se amontonan en el citoplasma, el RER forma una serie de laminaciones concéntricas y la mayoría de las vesículas endocíticas se fusionan con la membrana plasmática.
- **La pérdida de la función mitocondrial** es causada por cambios en la permeabilidad de los canales de las membranas mitocondriales. La integridad de la mitocondria se quebranta, el potencial transmembrana disminuye bruscamente y la cadena de transporte de electrones se interrumpe. Hay proteínas en el espacio intermembrana, como el citocromo c, que se liberan hacia el citoplasma para activar una cascada de enzimas proteolíticas llamadas caspasas que son responsables del desmantelamiento de la célula. La liberación regulada del citocromo c indica que las mitocondrias son las que toman la decisión de iniciar la apoptosis.
- **Vesiculación de la membrana y formación de cuerpos apoptóticos.** En la superficie de la célula aparecen una serie de protrusiones, cada una de las cuales está formada por un sector del citoplasma, limitado por membrana y que envuelve a algunos fragmentos nucleares. Esas protrusiones, a medida que se desprenden de la superficie celular, se convierten en las llamadas vesículas o cuerpos apoptóticos, con componentes nucleares y citoplasmáticos en su interior. Estas vesículas son eliminadas rápidamente por células fagocíticas. La eliminación de las mismas es tan eficaz que no se produce una respuesta inflamatoria, a diferencia de lo que ocurre en la necrosis. La apoptosis ocurre más de 20 veces más rápido que la mitosis (Figura 8.6).

Figura 8.7

Nota. La mayoría de las células animales están programadas para recibir ciertas señales específicas. Varias de esas señales actúan de forma combinada para permitir la supervivencia de las células (flechas verdes), otras señales adicionales resultan necesarias para permitir la proliferación (flechas violetas); si se depriva a las células de todas las señales se inicia un programa de muerte celular.

División celular: Etapas de la mitosis

Como ya mencionamos, las células pasan por un ciclo que comprende dos períodos fundamentales: la interfase y la división celular. Esta última tiene lugar por mitosis o por meiosis.

La división celular es un proceso decisivo que aumenta la cantidad de células, permite la renovación de las poblaciones celulares y posibilita la reparación de las heridas.

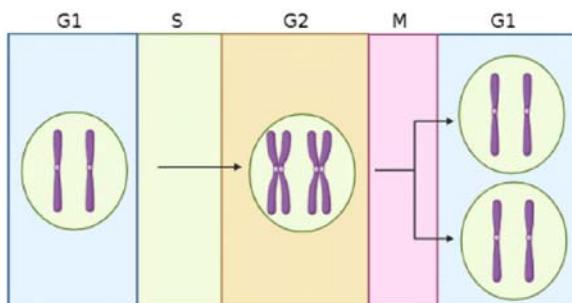
La mitosis es un proceso de segregación cromosómica y división nuclear, seguidas por división citoplasmática, que produce dos células hijas con la misma cantidad de cromosomas y contenido de ADN que la célula progenitora.

El término mitosis se utiliza para describir la distribución equilibrada de los cromosomas duplicados y sus genes en dos grupos idénticos. El proceso de división celular suele incluir la división tanto del núcleo (cariocinesis) como del citoplasma (citocinesis). El proceso de citocinesis distribuye los orgánulos no nucleares en las dos células hijas.

Antes de entrar en la mitosis, las células ya han duplicado su ADN (en la fase S de la interfase), por lo que dichas células serán 2n (diploides) al inicio de la mitosis, pero con el doble de carga genética, es decir, 4c (con la letra "c" se designa la carga genética de la célula). Cuando finalice el proceso de mitosis y las cromátides hermanas de los cromosomas se separen entre las células hijas, éstas seguirán siendo 2n, pero pasarán a ser 2c (Figura 8.8).

Resulta necesario comprender la diferencia entre la ploidía de una célula y la carga genética. Cuando hablamos de ploidía nos referimos a la cantidad de juegos de cromosomas, es decir, en este caso, la ploidía $2n$ (diploide) nos indica que hay dos juegos de cromosomas. Esos juegos de cromosomas provienen de cada progenitor. Todas nuestras células, a excepción de aquellas que están destinadas a formar gametas, son $2n$. La carga genética es un término que hace referencia a la cantidad de ADN que tiene la célula. Esto es, si la célula ha pasado por la fase S de duplicación de ADN del ciclo celular, entonces tendrá duplicado el ADN de cada uno de los cromosomas. La carga genética se distingue con la letra “c”. Entonces una célula que contiene dos juegos de cromosomas y que ya ha pasado la etapa S de síntesis de ADN, tendrá el doble de carga genética que antes de la fase S, o sea, tendrá $4c$. Este tema se retomará en el siguiente capítulo.

Figura 8.8



Nota. En el esquema se puede observar cómo varían la ploidía y la carga genética a lo largo del ciclo celular. En la célula inicial (G1) se muestran dos cromosomas, como representantes de cada uno de los juegos de cromosomas. Luego de la fase S, cada uno de los cromosomas ha duplicado su ADN, pero como aún no se han separado las cromátides hermanas (mitosis), el número de cromosomas se mantiene igual. Luego de la fase M, en la que se divide la célula en dos células hijas, se separan y reparten las cromátides hermanas en cada célula, y cada una de ellas, pasa a constituir un cromosoma.

La **mitosis** comienza al final de la interfase y se divide en 5 etapas: profase, prometafase, metáfase, anafase y telofase (Figura 8.9).

Profase

La detección de los cromosomas como filamentos delgados indica el inicio de la profase. Como ya mencionamos, después de la duplicación del ADN en la fase S, cada cromosoma está compuesto por dos moléculas de ADN, llamadas **cromátides**. A medida que avanza la profase, las cromátides se tornan más cortas y gruesas (Figura 8.1). Además, las constricciones primarias de los cromosomas (los **centrómeros**) se vuelven claramente visibles, debido a que se les han adosado unas placas proteicas, una a cada lado, denominadas **cinetocoros** (Figura 8.10).

Al principio los cromosomas están distribuidos homogéneamente en el interior del núcleo, pero luego se aproximan a la envoltura nuclear. Este movimiento centrífugo de los cromosomas indica que se aproxima el momento de la desintegración de la envoltura nuclear, y con ella el fin de la profase.

El núcleo se reduce de tamaño hasta que finalmente desaparece. En el citoplasma, el retículo endoplasmático y el complejo de Golgi se fragmentan en pequeñas vesículas. Como consecuencia de la desintegración del citoesqueleto, la célula pierde su forma original y se hace esférica. Pero lo que más se destaca en el citoplasma es el inicio de la formación del **huso mitótico**. Se trata de dos conjuntos de haces de microtúbulos que surgen de ambos centrosomas o MTOC (centros organizadores de microtúbulos), los cuales se alejan recíprocamente al dirigirse a los polos opuestos de la célula. Como ya se mencionó previamente, los centrosomas son las regiones en las que se ubican los centríolos (cuando los hay) y desde donde se originan los microtúbulos que van a formar el huso mitótico.

Prometafase

Se trata de un período muy corto, durante el cual se desorganiza la envoltura nuclear, y los cromosomas, algo más condensados, quedan en aparente desorden. Los centrosomas ya arribaron a los polos de la célula y las fibras del huso mitótico, en ausencia de la envoltura nuclear, invaden el área del núcleo. Los microtúbulos del huso dan lugar a tres tipos de fibras que irradian desde el centrosoma: las fibras polares (alcanzan y se extienden más allá del plano ecuatorial de la célula, y sus tramos distales se entrecruzan con sus similares provenientes del polo opuesto), las fibras cinetocóricas (alcanzan el plano ecuatorial y toman contacto con cada uno de los cromosomas que allí se encuentran) y las fibras del áster (más cortas, que irradian en todas direcciones desde el centrosoma y sus extremos se hallan aparentemente libres) (Figura 8.10).

Metafase

En la metafase, los cromosomas, que han llegado a su máximo estado de condensación, aparecen ordenados en el plano ecuatorial. Se acomodan de modo tal que las dos placas cinetocóricas en cada centrómero quedan orientadas hacia los polos opuestos de la célula, “mirando” a los respectivos centrosomas. (Figura 8.10).

Anafase

Las cromátides, o los cromosomas hijos, se dirigen hacia los polos de la célula, traccionadas por las fibras cinetocóricas del huso. Los cromosomas adquieren la forma de una V. El

centrómero, en el ángulo de la V, precede a las partes restantes del cromosoma en su “carrera” hacia el centrosoma. Las fibras cinetocóricas se acortan progresivamente mientras que la longitud de las fibras polares aumenta con el simultáneo distanciamiento de los polos de la célula, la cual pierde su forma esférica y adquiere un aspecto ovoide.

Telofase

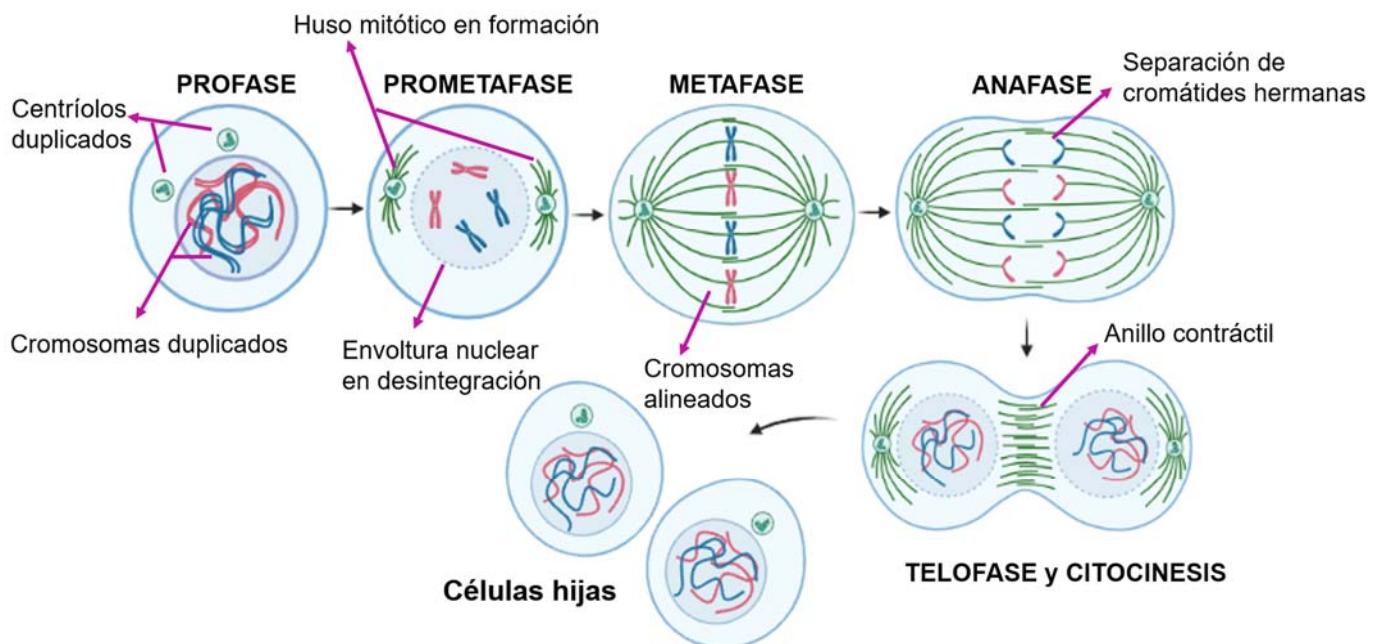
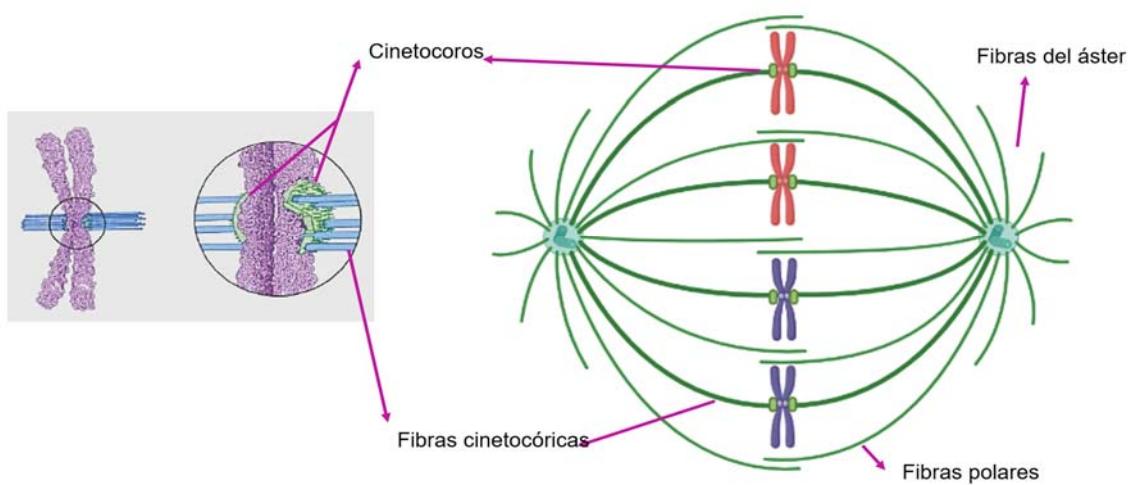
La llegada de los cromosomas hijos a los polos, con la consiguiente desaparición de las fibras cinetocóricas del huso, señala el inicio de la telofase. La célula se ha alargado un poco más, de modo que las fibras polares exhiben una mayor longitud al ser comparadas con las de la anafase. Los cromosomas comienzan a desenrollarse. Al tiempo que los cromosomas se convierten en fibras de cromatina, éstas son rodeadas por segmentos del RE, los cuales se integran hasta formar las envolturas nucleares definitivas, con sus correspondientes poros nucleares, en torno de los dos núcleos hijos. Además, en ambos núcleos reaparecen los nucléolos.

Citocinesis

La **citocinesis** reparte el citoplasma en las dos células hijas. La misma se inicia en la anafase o telofase mitótica. El citoplasma se constriñe en la región ecuatorial por la formación de un surco en la superficie, que se acentúa y profundiza hasta que la célula se divide. El desarrollo de dicho surco ecuatorial es el resultado de la formación de un anillo contráctil en la corteza de la célula, que consiste en un haz de unos 20 filamentos de actina circunferenciales situados justo por debajo de la membrana plasmática. Estos filamentos se deslizan unos sobre otros por la presencia de proteínas motoras del tipo de miosina II.

Tanto las fibras del áster como las polares se reducen hasta desaparecer. Se restablece el citoesqueleto, de modo que las células hijas readquieren la forma original de la célula predecesora. Dirigidos por el citoesqueleto, los componentes citoplasmáticos se distribuyen en las células hijas como estaban en la célula madre.

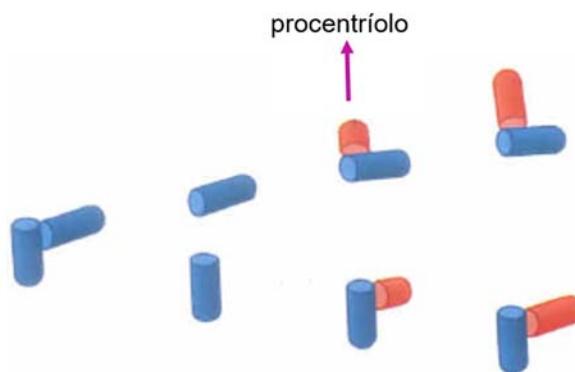
El ciclo de los centrosomas comprende la duplicación de los centríolos y de la matriz centrosómica. Los centrosomas comienzan a duplicarse durante la interfase, más concretamente al final de la fase G1. En primer término, los dos centríolos del par centriolar se separan y cerca de cada uno aparece un procentríolo, dispuesto en ángulo recto con respecto al centríolo preexistente. Los procentríolos crecen lentamente durante las fases S y G2 y alcanzan su tamaño definitivo al comienzo de la profase, que exhibe dos pares de centríolos. Cada par de centríolos se halla en medio de una matriz centrosómica y juntos definen a la región del centrosoma. Como puede observarse, los centríolos no se duplican por división ni a partir de un molde. Los procentríolos surgen a cierta distancia de los centríolos predecesores (sin estar en contacto), los cuales actúan como sitios de inducción para la organización del material precursor que les da origen. (Figura 8.11).

Figura 8.9*Esquema general de las etapas de la mitosis***Figura 8.10**

Nota. A la izquierda, se muestra la estructura del centrómero en un cromosoma metafásico. Se observan los cinetocoros (verde), en los cuales se implantan los microtúbulos de las fibras cinetocóricas del huso mitótico. A la derecha, se ilustran los tres tipos de fibras que componen el huso mitótico, también durante la metafase. Se puede observar que las fibras cinetocóricas se

extienden desde los polos de la célula hasta el plano medio ecuatorial, dónde toman contacto con los cinetocoros de los cromosomas, mientras que las fibras polares hacen el mismo recorrido, pero entrecruzándose entre sí y sin tomar contacto con los cromosomas (Tomado y modificado de De Robertis,, De Robertis, Biología celular y molecular, 16^a ed.)

Figura 8.11



Nota. Duplicación de los centriolos (Tomado y modificado de De Robertis, Biología celular y molecular, 16^a ed.)

Referencias

- Alberts, B.; Bray, D.; Hopkin, K.; Johnson, A.; Lewis, J.; Raff, M; Roberts, K.; Walter, P. (2011). Introducción a la Biología Celular. 3^a edición. Ed. Médica Panamericana. Madrid, España.
- Centro de recursos digitales. Educarchile.
- <https://centroderecursos.educarchile.cl/handle/20.500.12246/37340>
- Curtis, H; Barnes, S.; Schnek, A.; Massarini, A. (2022). *Biología: en contexto social*. 8^a edición. Ed. Médica Panamericana S.A.
- Church Dawson. The genie in your genes: epigenetic medicine and the new biology of intention (2007)
- De Robertis E; Hib J. (2012) *Biología Celular y Molecular de De Robertis*. 16^a edición. Ed. El Ateneo, Bs. As.
- Robbins y Kotran. Patología estructural y funcional. 9^a ed.
- Ross y Paulina. Histología. Texto y Atlas con Biología celular y molecular. 7^a ed.

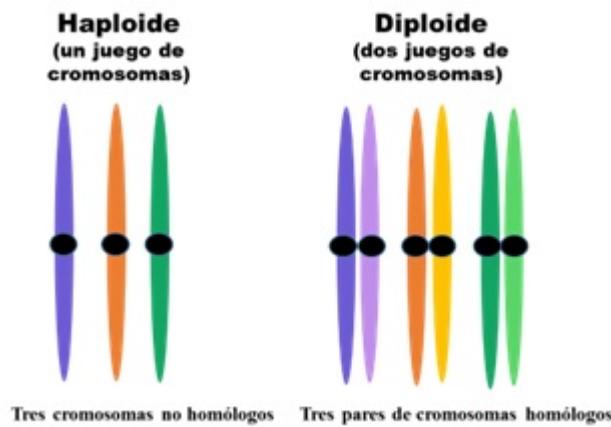
CAPÍTULO 9

Meiosis y gametogénesis. Fecundación

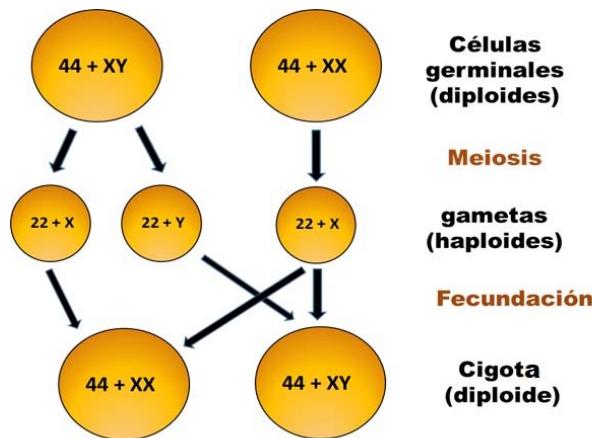
Viviana Madrid

Como ya se desarrolló en el capítulo 8, la mitosis comprende la división de una célula "progenitora" para formar dos células nuevas. Es un proceso de división celular por el cual cada célula hija hereda idéntica información genética. La meiosis, en cambio, es un tipo de reproducción celular que ocurre en los organismos de reproducción sexual y que permite la formación de gametas con variabilidad genética.

Antes de continuar con la descripción de la meiosis, repasaremos aquí el término ploidía ya abordado en el capítulo 5, definido como el número de juegos de cromosomas presentes en una célula. Así, nuestras células somáticas (todas aquellas células que conforman nuestros tejidos a excepción de las gametas) son diploides ya que contienen dos juegos completos de cromosomas, un juego proviene del óvulo y el otro juego es aportado por el espermatozoide en el momento de la fecundación. En adelante, todas las células somáticas que conformarán los tejidos del nuevo individuo serán diploides. La presencia de dos juegos completos de cromosomas determina la posibilidad de que cada cromosoma de un juego encuentre a su par en el otro juego. Estos cromosomas apareados, denominados cromosomas homólogos, comparten el mismo tipo de genes, aunque no siempre idéntica información respecto a la característica que expresa. Por ejemplo, supongamos una situación en la cual el par cromosómico 7 contenga el gen responsable del tamaño del pie, el cromosoma 7 de origen paterno podría llevar información para la expresión de pie "largo" y su par homólogo de origen materno podía portar información para pie "corto" (Figura 9.1). En la especie humana, las gametas se forman a partir de células precursoras diploides de la línea germinal, que contienen 46 cromosomas o 23 pares de cromosomas homólogos. En estas células, los cromosomas X e Y representan los cromosomas sexuales y presentan una región homóloga que les permite aparearse durante la división celular. Los 44 cromosomas restantes, denominados autosomas, conforman 22 pares de homólogos. Por su parte, las gametas que se forman producto de la meiosis son células haploides, poseen un único juego de cromosomas, por lo tanto, no está presente el par homólogo. A través de la meiosis, se generan espermatozoides que tienen 22 cromosomas autosómicos más un cromosoma sexual X o uno Y, y óvulos con 22 autosomas más un cromosoma sexual X. La fusión del óvulo con el espermatozoide (fecundación) genera la cigota diploide, con 46 cromosomas (Figura 9.2)

Figura 9.1

Nota. Izquierda: tres cromosomas en una célula haploide ($n=3$); derecha: tres pares de cromosomas homólogos en una célula diploide ($2n=6$). En la imagen cada cromosoma está formado por una única cromátide. Nótese, en el par de homólogos, que cromosoma paterno y materno están representados en una misma gama de color.

Figura 9.2

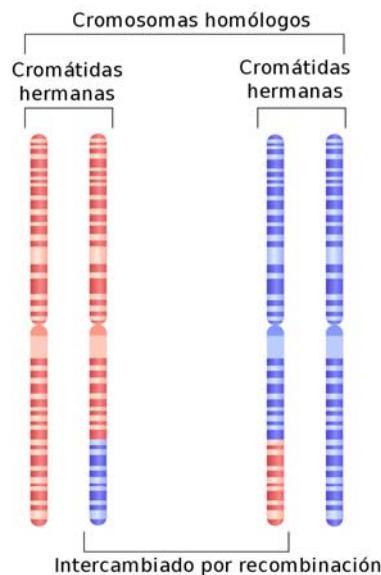
Nota. Generación de gametas haploides a partir de la meiosis y cigotas diploides a partir de la fusión de las gametas.

Comenzamos explicando entonces las etapas de la meiosis para luego comprender el proceso de gametogénesis que involucra a esta división y que permite la generación de las gametas.

La meiosis

La meiosis, supone la división de una célula diploide para generar cuatro células haploides. Esta reducción en el número de cromosomas se realiza mediante dos divisiones celulares consecutivas denominadas Meiosis I y Meiosis II que ocurren tras una única replicación de ADN. Al igual que la mitosis, la **meiosis I** comienza luego de que finalice la interfase celular. Sin embargo, la meiosis I comienza con una larga profase I que se divide a su vez en leptoteno, zigoteno, paquiteno, diploteno y diacinesis. A lo largo de esta primera etapa la cromatina progresiva en su condensación y los cromosomas homólogos toman contacto en toda su longitud. Este proceso es ayudado por una serie de proteínas que se asocian a los cromosomas formando el denominado complejo sinaptonémico. Este emparejamiento crucial de los cromosomas homólogos permite el contacto suficiente para que se dé el *crossing over* o intercambio de material genético entre cromátides no hermanas de cromosomas homólogos (Figura 9.3). Cuando la recombinación se completa, los cromosomas participantes del proceso permanecen unidos a través de los puntos de entrecruzamiento denominados quiasmas. Los pares de homólogos apareados conforman así una estructura denominada tétrada en relación a que pueden contabilizarse cuatro cromátides provenientes de ambos cromosomas homólogos emparejados. El entrecruzamiento de segmentos de cromátides no hermanas da lugar a nueva combinación de caracteres en la descendencia y constituye por ello el primer evento de variabilidad genética que ocurre en la meiosis y que distingue a esta división de la mitosis donde no hay intercambio de información genética por recombinación homóloga.

Figura 9.3

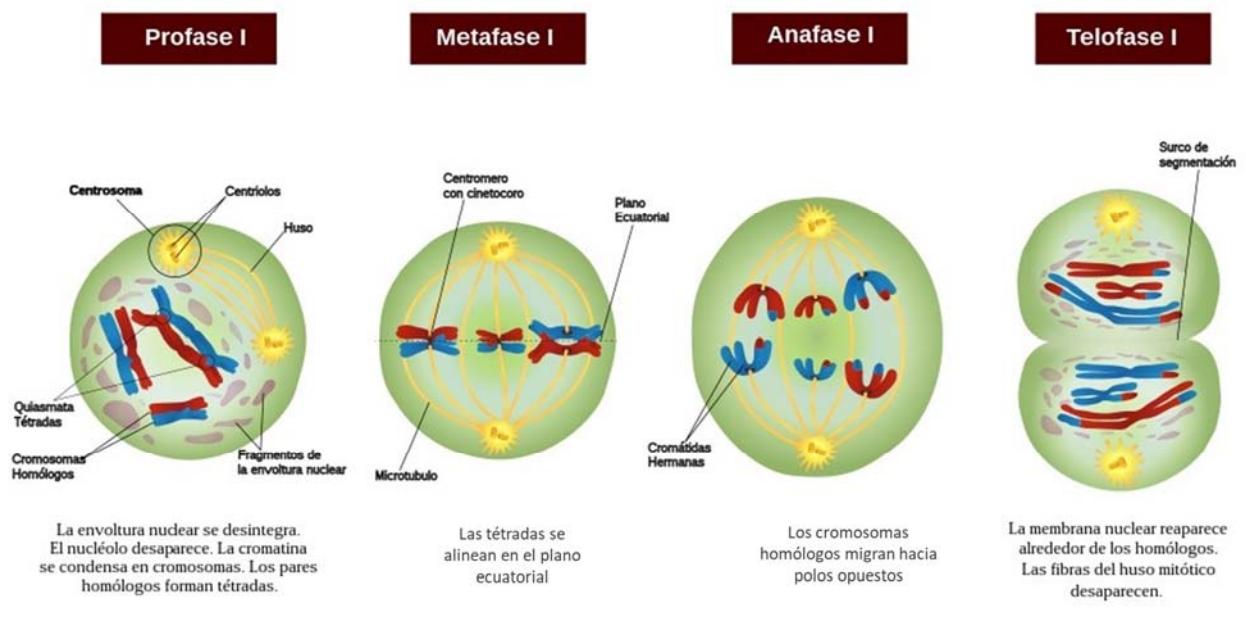


Nota. Entrecruzamiento de información genética entre cromátides no hermanas de cromosomas homólogos https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/8/84/HR_in_meiosis-es.svg

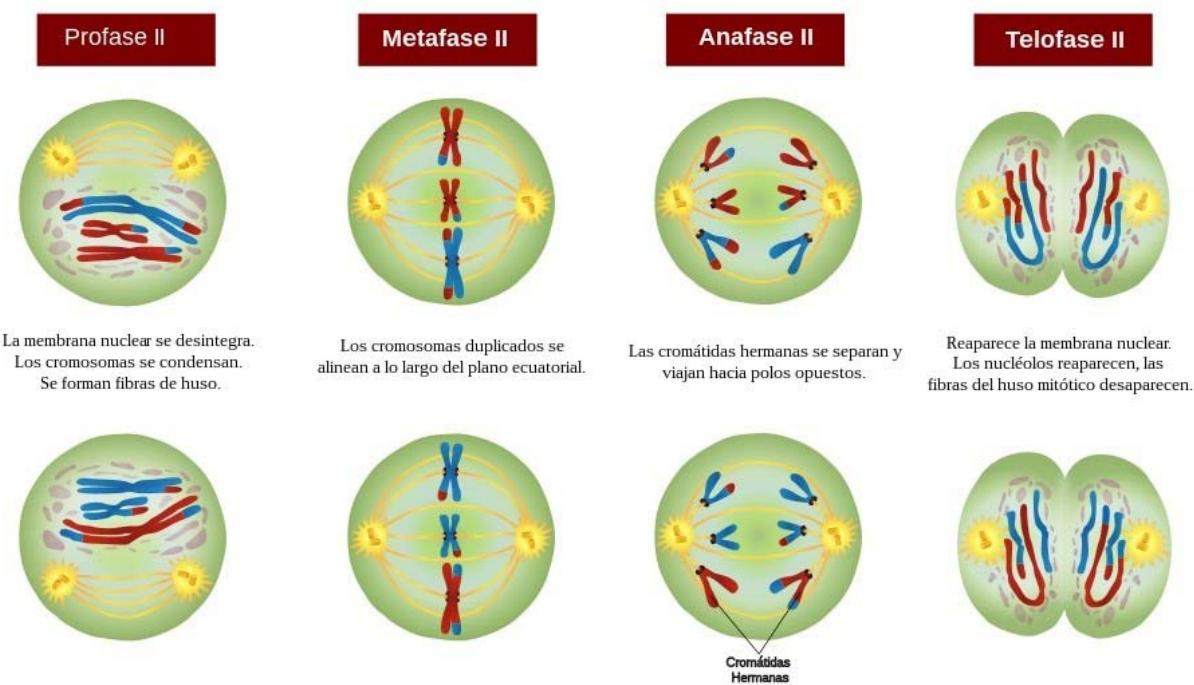
Luego de una larga profase I donde se aparean los cromosomas homólogos e intercambian la información genética, los centriolos empiezan a migrar hacia los polos, dando paso a la prometafase I. En este momento, se desorganiza la envoltura nuclear permitiendo que los

microtúbulos cinetocóricos formados a partir de los centrólos tomen contacto con los cinetocoros, complejo proteico que recordemos se ubica en la región centromérica. Cabe aclarar que muchos autores consideran este evento dentro de la profase I como parte de una profase que llaman tardía. Seguido a ello, en la metafase, las tétradas se ordenan en línea en el plano ecuatorial. En la siguiente etapa, anafase I, es importante marcar otra diferencia con respecto a la mitosis. El patrón de segregación cromosómico de la meiosis I es muy diferente al de la mitosis. Durante la meiosis I, los cromosomas homólogos que se han emparejado unos con otros en la profase I, se segregan a células hijas diferentes. En la Anafase I los cromosomas homólogos se separan y migran hacia polos opuestos. Allí, las cromátides hermanas de cada cromosoma permanecen unidas, por lo que tras la meiosis I se obtienen dos células que poseen un único miembro de cada par cromosómico (cada uno de los cuales está constituido por dos cromátides hermanas). La segregación de cromosomas ocurre al azar de manera que se constituye en el segundo aporte de la meiosis a la variabilidad genética. Es decir, no necesariamente el juego completo de cromosomas de origen materno migrará hacia un polo y lo mismo ocurrirá hacia el otro polo celular con el juego de cromosomas de origen paterno, por el contrario, los cromosomas de ambos juegos migran aleatoriamente hacia un polo u otro. Hacia finales de la anafase I o al inicio de la Telofase I comienza a formarse el anillo contráctil de actina y miosina que va a colaborar para que el citoplasma se estrangule y finalmente se separen las dos células hijas durante la citocinesis. En la Telofase I se reorganiza la envoltura nuclear, los microtúbulos se desorganizan y la cromatina de cada célula hija comienza a descondensarse (Figura 9.4).

Tras la meiosis I, luego de una breve interfase, sin duplicación del material genético, cada célula formada en la primera división comienza la **meiosis II**. Esta segunda división presenta puntos en común con una mitosis. Inicia con una profase II más corta que la profase I donde no hay crossing over. Allí los cromosomas comienzan a condensarse y los microtúbulos a organizarse. El par de centrólos emprende su migración hacia polos opuestos. Luego en profase II tardía o prometafase II se desorganiza la envoltura nuclear y ya en la metafase II los cromosomas se ordenan alineados en el plano ecuatorial para dar paso a la anafase II donde las cromátides hermanas de cada cromosoma migran al azar, hacia polos opuestos. Hacia finales de esta última etapa o a comienzos de la telofase II se forma el anillo contráctil de actina y miosina que permitirá la división del citoplasma en la citocinesis (Figura 9.5). De esta manera se formarán finalmente cuatro células haploides, con la mitad del número de cromosomas de la célula que inició el proceso de meiosis I y diferentes entre sí y respecto a la célula que comenzó la división, producto del intercambio de información genética durante la profase I y la segregación al azar de los cromosomas durante las anafases I y II.

Figura 9.4*Etapas de la Meiosis I*

Nota. En los dibujos se muestra una célula animal diploide ($2n$). Por claridad, sólo se ilustran tres pares de cromosomas. Los tres cromosomas del par heredados de un progenitor son de color celeste, y los tres heredados del otro progenitor son de color rojo. De izquierda a derecha: profase, metafase, anafase y telofase. En este caso se considera la desorganización de la envoltura nuclear dentro de la profase, hacia finales de la misma. Tomado de: https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/c/c0/Meiosis_Spanish.svg

Figura 9.5*Etapas de la Meiosis II*

Nota. En los dibujos se muestra una célula animal diploide ($2n$). Por claridad, sólo se ilustran tres pares de cromosomas. Los tres cromosomas del par heredados de un progenitor son de color celeste, y los tres heredados del otro progenitor son de color rojo. De izquierda a derecha: profase, metafase, anafase y telofase. En este caso se considera la desorganización de la envoltura nuclear dentro de la profase, hacia finales de la misma. Tomado de: https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/c/c0/Meiosis_Spanish.svg

Gametogénesis

La gametogénesis es el proceso por el cual se forman las gametas y se denomina ovogénesis cuando refiere a la generación de los óvulos y espermatogénesis cuando hace referencia a la formación de los espermatozoides. Ambos involucran principalmente la división meiótica. Sin embargo, el proceso comienza con divisiones mitóticas en células de la línea germinal, las ovogonias y espermatogonias, según el caso. Estas divisiones permiten mantener un número estable o pool de gametogonias, algunas de las cuales se diferenciarán a ovocitos primarios o espermatocitos primarios, según corresponda. Pero, ¿Qué implica el proceso de diferenciación? Hagamos el siguiente ejercicio: todas nuestras células tienen el mismo material genético ya que se originan por divisiones de la primera célula o cigota, sin embargo, no todas tienen iguales características morfológicas ni funciones, por ejemplo, tengamos en mente una célula epitelial, una neurona y una célula muscular. ¿Entonces de qué manera, partiendo de la misma información genética pueden diferenciarse hacia otros tipos celulares? La respuesta está en la expresión diferencial de genes en los distintos tipos de células. Es decir, algunas células expresarán un grupo de genes asociados a una característica y función determinada mientras

que otras células no lo harán, pero expresarán otro grupo diferente de genes relacionado a su morfología y función. De esta manera la diferenciación celular se explica por la expresión diferencial de genes.

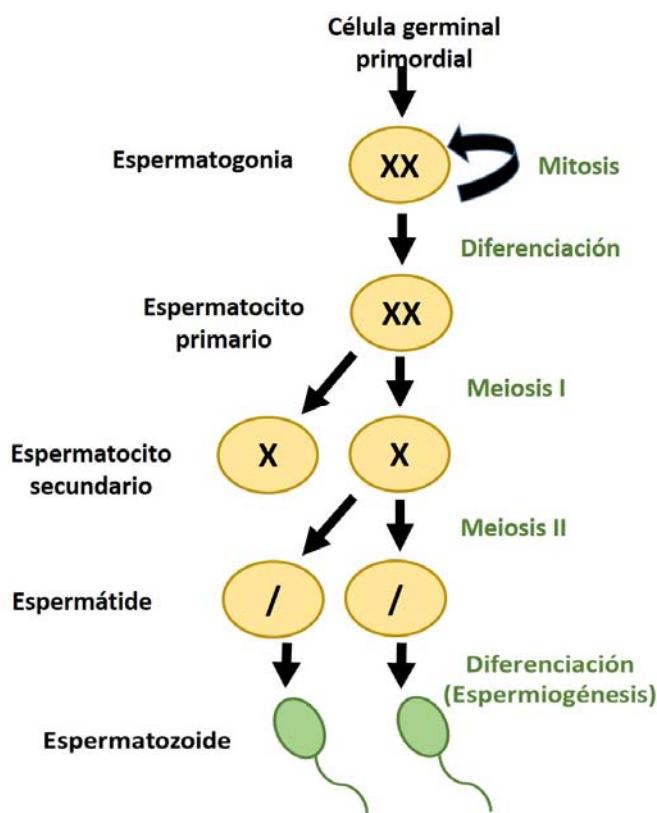
Una vez que las espermatogonias y ovogonias se han diferenciado a espermatocitos primarios u ovocitos primarios respectivamente, comienza la división meiótica. Este proceso lleva a la reducción de la ploidía en las gametas, pero, además, implica cambios en la carga de ADN, en la cantidad de ADN contenida en el núcleo celular, concepto que se ha abordado en el capítulo 7.

En la **espermatogénesis** (Figura 9.6) los espermatocitos primarios se dividen por meiosis I y forman dos células haploides, los espermatocitos secundarios. Éstos van a atravesar la segunda división meiótica y como resultado de ello se formarán cuatro células también haploides denominadas espermátides pero que a diferencia de los espermatocitos secundarios poseen sus 23 cromosomas conformados por una única cromátide, dado que éstas se segregan en la anafase de la Meiosis II. Si bien las espermátides son células haploides, no tienen aún la morfología y funcionalidad característica del espermatozoide. Para que ello ocurra las espermátides se diferencian en espermatozoides. Este proceso se denomina espermogénesis e involucra cambios morfológicos y bioquímicos (figura 9.7). Entre otros, los más significativos tienen que ver con la reducción del citoplasma que pasa a estar ocupado casi completamente por el núcleo. De allí que el aporte de las organelas a la cigota y al nuevo individuo esté dado por el óvulo. A partir de este conocimiento se han podido llevar adelante estudios de filiación madre e hijo que se basan en el análisis y comparación del ADN mitocondrial. Las mitocondrias, como ya sabemos, tienen su propio ADN. Los óvulos y espermatozoides poseen mitocondrias; sin embargo, el espermatozoide no las aporta al momento de la fecundación, sólo el óvulo lo hace. Por eso se afirma que el ADN mitocondrial se hereda a través de la línea materna.

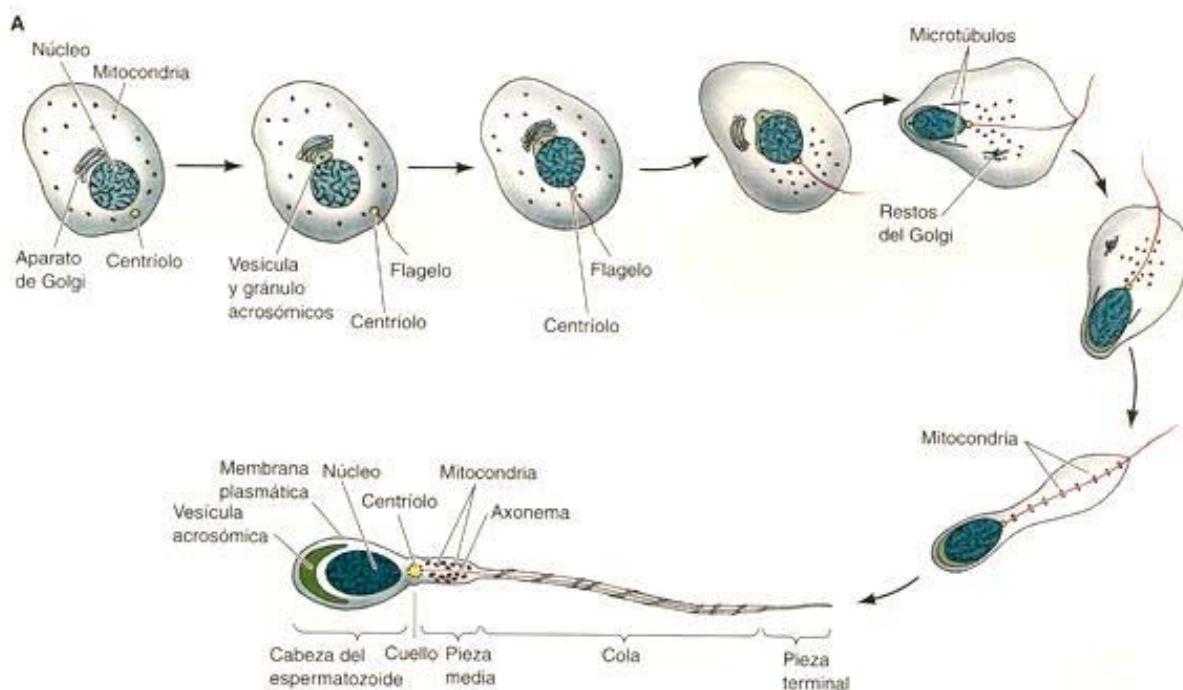
¿Sabías qué?

Las Abuelas de Plaza de Mayo abrieron el camino para que las técnicas de ADN se usen con el propósito de buscar justicia y dar respuestas a víctimas de abusos a los derechos humanos. Si la persona desaparecida tiene un familiar vivo de quien está puramente relacionado con el linaje materno, entonces el análisis del ADN mitocondrial resulta sumamente útil para determinar la filiación materna y por tanto para la recuperación de la identidad de bebés que nacieron en centros clandestinos de detención y arrebatados de sus progenitores durante la dictadura militar de Argentina de 1976. Este tema va a ser retomado en el capítulo 11.

Otro cambio morfológico de espermátide a espermatozoide tiene que ver con el desarrollo de la vesícula acrosómica en el extremo de la cabeza del espermatozoide que se desarrolla a partir del aparato de Golgi y que contiene un conjunto de enzimas necesarias, entre otras, para penetrar al óvulo. Las mitocondrias por su parte, se ubican agrupadas en la región del cuello del espermatozoide, entre la cabeza y la cola, de manera que aportan rápidamente la energía necesaria para el movimiento del flagelo que se ha formado a partir de los centríolos.

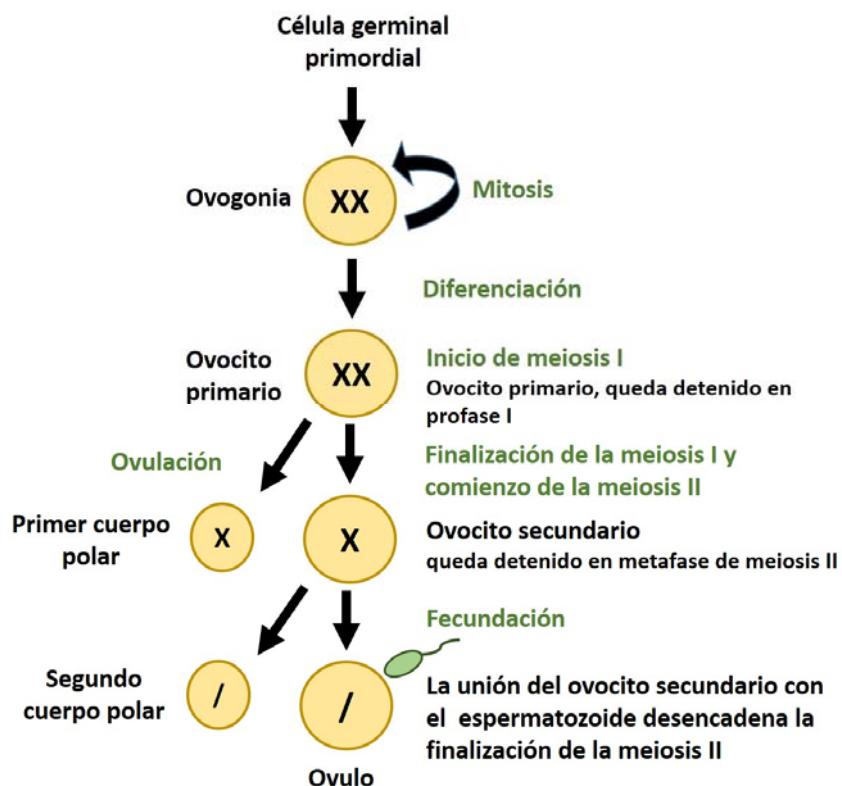
Figura 9.6*Espermatogénesis*

Nota. El esquema describe los procesos y células involucradas. Por claridad, sólo se ilustra un par de cromosomas en la célula germinal primordial

Figura 9.7*Espermiogénesis*

Nota. Cambios morfológicos más sobresalientes. Tomado de:
<https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/d/d2/Espermio%20y%20ovocito.jpg>

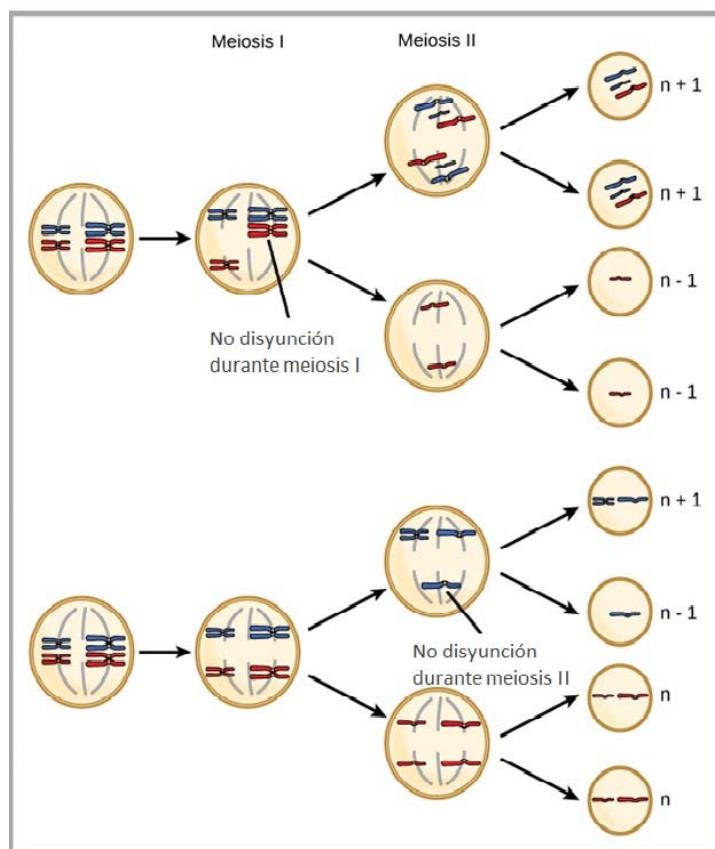
La ovogénesis guarda algunas similitudes y diferencias con el proceso, recién desarrollado, de formación de los espermatozoides (Figura 9.8). Antes de mencionar diferencias particulares que conciernen al proceso de gametogénesis cabe mencionar que la ovogénesis se inicia durante el desarrollo intrauterino y puede tomar años hasta culminar dado que hay dos momentos de detención del proceso que a continuación iremos desarrollando. En primer lugar y como ocurre con las espermatogonias, las ovogonias se diferencian a ovocitos primarios, siendo éstos últimos quienes van a atravesar la meiosis I. Como resultado de ello, se forman dos células que se denominan ovocito secundario y primer cuerpo polar. Aquí, a diferencia del espermatocito, el ovocito secundario tiene un tamaño mayor producto de una citocinesis asimétrica y el cuerpo polar generado, en general, se reabsorbe y desaparece. Sin embargo, es importante que éste último se origine porque permite reducir a la mitad el número de cromosomas. Así, el ovocito secundario que se forma es haploide. Una vez finalizada la meiosis I esta célula inicia la meiosis II generando nuevamente dos células denominadas óvulo y segundo cuerpo polar producto nuevamente de una citocinesis asimétrica. El ovocito secundario en realidad no completa esta segunda división meiótica hasta alcanzar la fecundación. Queda detenido en metafase II y solamente va a completar la división y formar el óvulo una vez producida la fusión con el espermatozoide, momento en el cual se induce el paso de la metafase II a la anafase II que da lugar a que se complete la meiosis II y se forme el óvulo. Por este motivo mencionamos previamente que la ovogénesis puede tener una duración muy larga en años ya que queda detenida en dos momentos. El primero de ellos ocurre antes del nacimiento y la pausa está dada en la profase I de la primera división meiótica. De esta manera al momento del nacimiento la dotación de ovocitos primarios ya está determinada. Este ovocito va a completar la meiosis I y continuar con la segunda división una vez que alcance la ovulación. Aun así, vuelve a quedar detenido en metafase II, como ya se describió, hasta que ocurre la fecundación y se forma el óvulo. Este hecho nos permite comprender la mayor probabilidad de ocurrencia de anomalías genéticas cromosómicas en los óvulos de mayor edad biológica ya que desde el nacimiento quedan expuestos al ambiente y a la acumulación de mutaciones que podrían desencadenar estas anomalías.

Figura 9.8**Ovogénesis**

Nota. El esquema describe los procesos y células involucradas. Por claridad, sólo se ilustran un par de cromosomas en la célula germinal primordial.

Pueden mencionarse dos tipos de anomalías, numéricas y estructurales. Es decir, aquellas que afectan al número de cromosomas y aquellas donde se ve alterada la estructura del cromosoma. Si bien van a ser abordadas con más detalle en el capítulo 11, mencionamos aquí que un posible factor de anomalía numérica es una falla en la separación de los cromosomas durante la anafase meiótica, fenómeno que se conoce como “no disyunción”. Como resultado de este error en la separación de los cromosomas pueden generarse gametas llamadas aneuploides, algunas de las cuales carecen de un cromosoma determinado (gametas que llamamos $n-1$, donde n =número total de cromosomas), y otras que tienen más de una copia de éste ($n+1$) (Figura 9.9).

Figura 9.9



Nota. No disyunción meiótica en meiosis I y meiosis II con generación de gametas aneuploides ($n+1$) y ($n-1$). Modificado de <https://espanol.libretexts.org/@go/page/59693?pdf>. Bases cromosómicas de los trastornos hereditarios compartido bajo Licencia CC BY 4.0

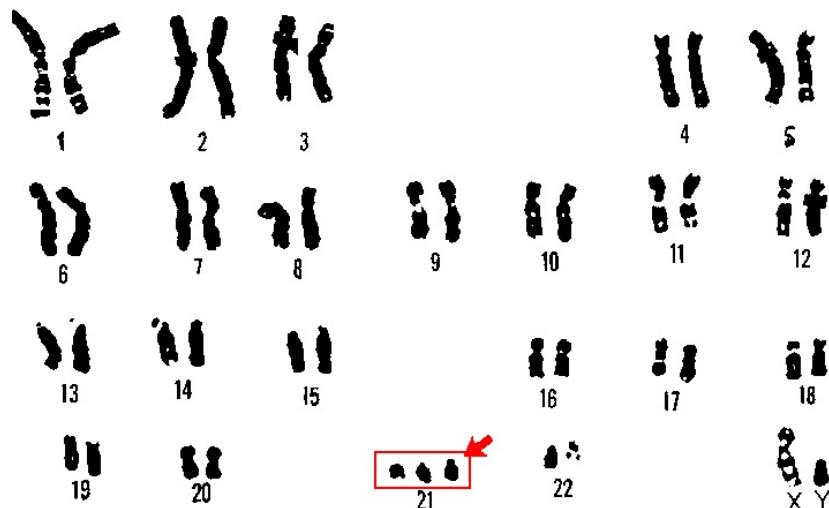
La frecuencia de una segregación errónea en los gametos humanos es notoriamente alta, en particular se observa falta de disyunción en alrededor del 10 % de las meiosis en los ovocitos humanos, que da origen a óvulos que contienen un número anormal de cromosomas. Este hecho guarda relación con la duración de la ovogénesis mencionada anteriormente.

Si las gametas aneuploides (sean óvulos o espermatozoides) participan de la fecundación, la mayoría de los embriones no sobreviven. Sin embargo, algunos lo logran y expresan síndromes como por ejemplo el síndrome de Down, un trastorno genético humano caracterizado por retraso mental grave y anormalidades físicas características, que encuentra entre las causas más frecuentes la presencia de una copia extra del cromosoma 21. La presencia de este cromosoma se debe a un error de disyunción del par cromosómico 21 durante la meiosis, que da origen a una gameta que contiene dos copias del cromosoma 21 en lugar de una. Cuando esta gameta se fusiona en la fecundación con una gameta que no ha presentado alteraciones en el número de cromosomas durante el proceso de formación, la cigota y luego el embrión, tendrán en sus células tres copias del cromosoma 21 en lugar de dos. Este desequilibrio cromosómico produce una dosis extra de las proteínas codificadas por el cromosoma 21, lo que interfiere con el desarrollo normal del embrión. Este y otros síndromes serán abordados y desarrollados en el capítulo 11.

La herramienta diagnóstica llamada cariotipo ya definido en el capítulo 6 ayuda a determinar el complemento diploide de cromosomas del individuo. El cariotipo muestra si hay cromosomas adicionales o faltantes, y también permite observar alteraciones estructurales. Para hacerlo se colocan células del individuo en un medio de cultivo líquido que estimula la mitosis. El medio de cultivo contiene colchicina, toxina que se enlaza con la tubulina y también interfiere con el ensamblaje de los husos mitóticos de la mitosis. De esta manera, las células llegan a la mitosis, pero la colchicina les impide dividirse, de modo que el ciclo celular se detiene en la metafase. Las células y el medio se transfieren a un tubo. Despues son separadas del medio líquido y se les agrega una solución hipotónica provocando que las células se hinchen, de modo que los cromosomas de su interior se separan. Luego se esparcen sobre un portaobjetos y se tiñen para que los cromosomas se hagan visibles al microscopio. El microscopio revela cromosomas en metafase en todas las células. Se reordena digitalmente una microfotografía de una sola célula para que las imágenes de los cromosomas queden alineadas por ubicación de centrómeros y ordenadas según su tamaño, forma y longitud. El arreglo terminado constituye el cariotipo del individuo, el cual se compara contra un estándar de la especie estudiada (Figura 9.10).

Figura 9.10

Cariotipo humano



Nota. Recuadro rojo: Trisomía del par 21 (47, XY, +21). Tomado de: https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/a/ab/21_trisomy - Down syndrome.png

Ya hemos visto cómo se reparten los cromosomas durante la meiosis y cómo este proceso permite la formación de gametas. Para que se produzca la fecundación el espermatozoide una vez maduro debe atravesar la cubierta del ovocito, denominada zona pelúcida. Por último, las membranas plasmáticas de ambos gametos deben contactarse y fusionarse. Aunque la fecundación tiene lugar naturalmente por este proceso de fusión, también se puede lograr "in vitro" de forma dirigida. Esto se hace en los servicios de reproducción asistida cuando por diferentes motivos no es posible lograr la fusión del ovocito y el espermatozoide en el ambiente uterino. Aunque muchos espermatozoides se pueden unir a un ovocito, sólo uno se fusiona con

la membrana plasmática. Sin embargo, la fecundación no se completa hasta que los dos núcleos haploides (llamados pronúcleos) se unen y combinan sus cromosomas en un solo núcleo diploide. La fecundación marca el comienzo de uno de los fenómenos más importantes de toda la biología, el proceso de embriogénesis, en el cual la cigota se divide y genera los diferentes tipos celulares y tejidos de un nuevo individuo (Figura 9.11).

Figura 9.11



Nota. A: Espermatozoides en contacto con el ovocito. Tomado de: <https://edukavital.blogspot.com/2013/01/conceptos-y-definicion-de-ovulo.html>. Disponible bajo licencia Creative Commons: Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 Unported. CC-BY-NC-SA License

Referencias

- Alberts, B.; Bray, D.; Hopkin, K.; Johnson, A.; Lewis, J.; Raff, M; Roberts, K.; Walter, P. (2011). Introducción a la Biología Celular. 3^a edición. Ed. Médica Panamericana. Madrid, España.
- Cooper G.M.; Hausman R. (2015) *La célula*. 6^a edición. Ed. Marbán, Madrid, España.
- De Robertis E; Hib J. (2012) *Biología Celular y Molecular de De Robertis*. 16^a edición. Ed. El Ateneo, Bs. As.
- Curtis, H; Barnes, S.; Schnek, A.; Massarini, A. (2022). *Biología: en contexto social*. 8^a edición. Ed. Médica Panamericana S.A. CABA.
- Langman Sadler TW. (2012). *Embriología Médica*. 12^a ed. Editorial. Lippincott/Williams & Wilkins,.
- Lodish, H.; Berk, A.; Kaiser, C.; Krieger, M.; Bretscher, A.; Ploegh, H.; Amon, A.; Scott, M. (2015). *Biología Celular y Molecular*. 7^a edición. Ed. Panamericana.
- Starr; Taggart. 2009. Biología. La Unidad y la Diversidad de la Vida -. 12^a Edición. Editorial Cengage Learning.

CAPÍTULO 10

Introducción a la genética

Carolina Elena Rosenberg

Historia y principios de la Genética Mendeliana

Desde épocas muy remotas, la humanidad se ha preguntado por qué las personas se parecen a sus padres y madres o a otras personas de la familia, o por qué ciertas características pasan, por ejemplo, en las plantas, de una generación a la siguiente y otras no. A finales del siglo XIX, las observaciones, experimentos, resultados y conclusiones de Gregor Mendel ayudaron a entender esos cuestionamientos y sentaron las bases biológicas de la herencia, dando lugar a lo que hoy conocemos como genética. Sus ideas supusieron una gran novedad en ese momento.

Gregor Mendel nació el 22 de julio de 1822 en Heinzendorf. Hijo de labradores, se hizo sacerdote agustino en 1847. En 1850 se marchó a Viena a estudiar física, química, zoología y botánica durante dos años. En 1853 se trasladó al monasterio de los agustinos en Brno (en lo que hoy es la república Checa) y allí comenzó a hacer sus experimentos con plantas. En 1865 presentó sus resultados y conclusiones en la reunión de la Sociedad de Historia Natural de Brno. Su trabajo, que contiene los postulados teóricos de la genética, deducidos a partir de sus experiencias de hibridación con plantas, fue publicado un año después en las Actas de dicha Sociedad. En 1868 fue nombrado abad del monasterio, por lo que desde entonces no pudo dedicar tanto tiempo a sus experimentos. Murió el 6 de enero de 1884 a causa de una glomerulonefritis.

Los postulados de Mendel no tuvieron una base celular cuando fueron dados a conocer, debido a que aún no se conocía la meiosis, la fertilización era escasamente comprendida y la mitosis no había sido analizada aun en detalle. Su deducción había surgido de los resultados de sus experiencias. Fruto de sus observaciones trabajando con híbridos de plantas, Mendel llegó al convencimiento de que el único modo de comprender las bases biológicas de la transmisión de caracteres hereditarios era mediante el estudio de variaciones *dialélicas*, es decir, aquellos caracteres que se presentan únicamente en dos formas alternativas. Como explica en su artículo, considera que es necesario: 1) determinar con exactitud el número de las diferentes formas que aparecen en la descendencia de los híbridos; 2) agrupar estas formas por separado en las distintas generaciones; 3) describir sus relaciones matemáticas exactas. Por ejemplo, en el artículo original de 1866 dice que, entre los numerosos experimentos hechos hasta el momento, ninguno había permitido determinar el número de las diferentes formas en que aparecen los descendientes de híbridos, o agrupar estas formas con certeza. Gracias a su diseño metodológico, que le supuso analizar unas 28.000 plantas, Mendel pudo observar que las

proporciones obtenidas en la descendencia de las distintas clases de híbridos se mantenían y se repetían para varios caracteres distintos. Esto le permitió elaborar una **teoría** que explicase cómo podrían darse esas proporciones y llevar a cabo experimentos concretos que validasen las predicciones formuladas por dicha teoría. Para ello, usó una **metodología estadística** para establecer reglas cuantitativas para sus resultados de hibridación, efectuados en varios miles de plantas. Para explicar sus resultados, Mendel imaginó "factores" abstractos (años más tarde estos factores serían llamados genes) que podían existir en estados alternativos (por ejemplo, un factor para el color verde de la semilla, y un estado alternativo de ese factor, para el color amarillo).

Distintos tipos de cruzamientos: los experimentos y las leyes de Mendel

Primera Ley de Mendel

Mendel escogió la planta del guisante *Pisum sativum* porque es fácilmente cultivable, tiene un ciclo de vida corto y los cruzamientos son fáciles de controlar y estudiar. Seleccionó 7 caracteres que mostraban variación claramente discontinua, es decir, representados cada uno por dos formas alternativas en líneas puras. Estas líneas puras eran el resultado de autofecundar plantas durante varias generaciones, hasta conseguir que esos caracteres se mantuviesen constantes. Los 7 caracteres fueron (cuadro 10.1):

- Guisantes rugosos/lisos
- Guisantes amarillos/verdes
- Vainas en posición axial/terminal
- Vainas hinchadas/arrugadas
- Vainas verdes/amarillas
- Flores violetas/blancas (o la envuelta de la semilla gris/blanca, respectivamente)
- Tallo de la planta alto/enano

Figura 10.1

Semilla		Flor	Vaina		Tallo	
Forma	Cotiledones	Color	Forma	Color	Lugar	Tamaño
		Blanco		Amarillo	Vainas axilares. Las flores crecen a los lados	Largo (~3m)
		Violeta		Verde	Vainas terminales. Las flores crecen en la cúspide	Corto (~30cm)
1	2	3	4	5	6	7

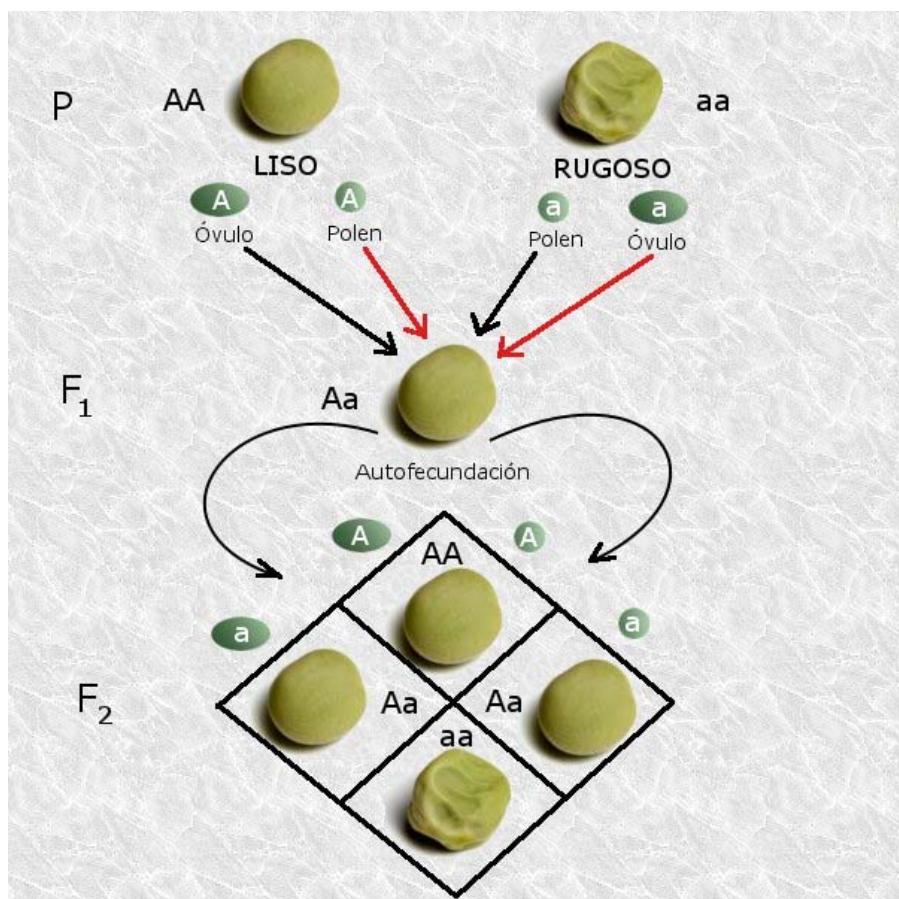
Nota. Caracteres seleccionados por Gregor Mendel para sus estudios. (Tomado de https://es.m.wikipedia.org/wiki/Archivo:Mendel_seven_characters_es.svg)

En primer lugar, Mendel llevó a cabo cruces monohíbridos, es decir, para cada uno de los siete caracteres por separado cruzó plantas que se comportaban como variedades puras (a las que actualmente llamamos organismos homocigotas). Observó que sólo una de las dos formas alternativas estaba presente en el 100% de la F1 (la primera generación filial), mientras que la otra forma había desaparecido. Luego, al autofecundar individuos de la F1, observó que esa forma desaparecida volvía a aparecer en la segunda generación filial (F2). Lo más importante, y esta fue la aportación más novedosa de Mendel, estableció las proporciones en que se daba cada una de las formas en cada generación (en la F1 y en la F2). Por ejemplo, al analizar la forma del guisante, cruzó la variedad pura que producía guisantes rugosos con la variedad pura que producía guisantes lisos (Figura 10.2). En la F1 todas las plantas producían guisantes lisos, pero al autofecundar estas plantas de la F1 observó que en la F2 resultante había 5.474 guisantes lisos y 1.850 guisantes rugosos, lo que supone una relación de 2,96:1 lisos frente a rugosos. Al repetir esto para los siete caracteres, observó que se repetía el mismo fenómeno, siendo las proporciones obtenidas muy parecidas y siempre en torno a una relación 3:1, por lo que Mendel concluyó que se trataba de un fenómeno general que debía tener una explicación coherente. Mendel razonó que estos datos numéricos podrían explicarse suponiendo que cada carácter está controlado por un factor, que puede presentarse en dos formas alternativas (hoy llamadas alelos). Por ejemplo, habría un factor responsable de la forma del guisante, con una forma que produce guisantes lisos y otra forma que produce guisantes rugosos. Además, cada planta debería tener dos copias de ese “factor”, que podrían ser idénticas (condición homocigota) o distintas (condición heterocigota): por ejemplo, podría haber plantas con dos copias de la forma que produce plantas rugosas, o con una copia de cada forma. En las variedades puras iniciales, cada planta tendría dos copias idénticas: las plantas con guisantes lisos tendrían dos copias de la forma que produce guisantes lisos, las plantas con guisantes rugosos tendrían dos copias de la forma que produce guisantes rugosos. Con estos presupuestos, si cada planta pasa a la descendencia sólo una de sus copias, todas las plantas de la F1 tendrían una copia de cada

progenitor, por lo que todas tendrían una copia del factor que produce guisantes lisos y otra copia del factor que produce guisantes rugosos. Ahora bien, si uno de los factores domina sobre el otro, todas las plantas de esta generación serían iguales (por ejemplo, si el factor que produce guisantes lisos domina sobre el factor que produce guisantes rugosos, todos los guisantes de la F1 serían lisos, como de hecho sucedía).

Figura 10.2

Cruzamiento monohíbrido



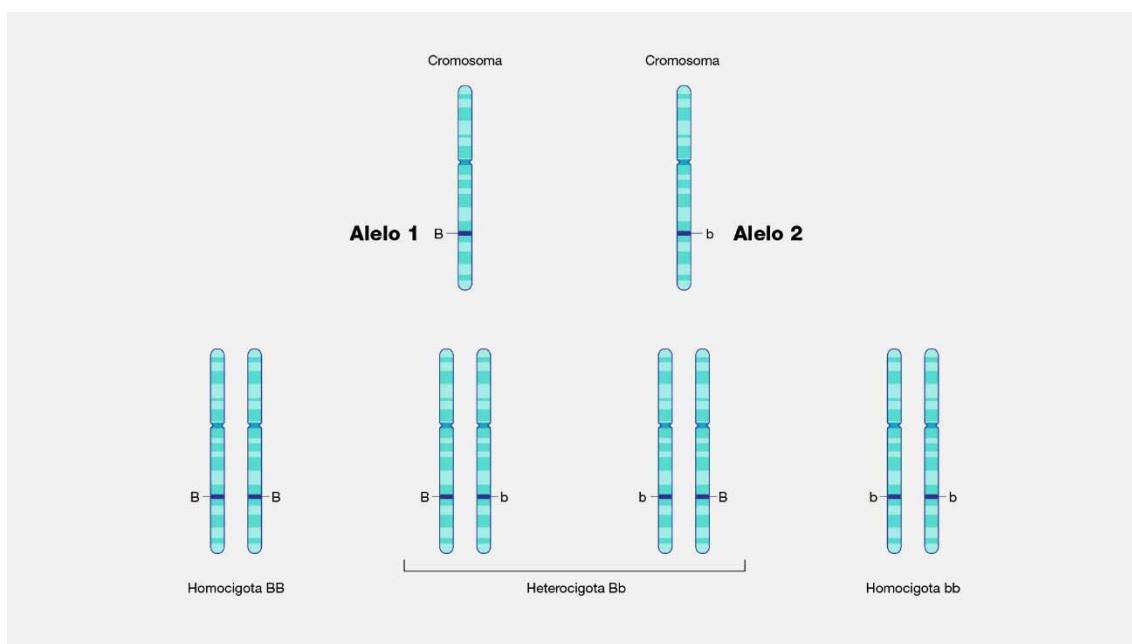
Nota. A: alelo dominante, a: alelo recesivo, P: generación parental, G: gametas, F1: Filial 1. (Tomada de Alejandro Porto - Derivada de fotografía "Pea seeds" (Visualphotos.com BF5844). http://www.visualphotos.com/image/1x7237681/pea_seeds, CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=26558202>)

Las leyes de Mendel constituyen el conjunto de reglas básicas sobre la transmisión por herencia genética de las características de generación en generación. La primera ley de Mendel se conoce como el principio de segregación de caracteres y establece que cada individuo lleva un par de factores (alelos) para cada característica (gen) y que los miembros del par se segregan -es decir, se separan- durante la formación de las gametas. Si bien cuando Mendel realizó sus experimentos y más tarde, cuando publicó sus resultados, no conocía el mecanismo de la meiosis, cuando hablamos de segregación de caracteres, nos referimos a la separación de alelos de un gen que se produce en la división celular meiótica cuando se separan los cromosomas

homólogos, donde se encuentran los alelos, (en anafase I) hacia cada nueva célula hija en la formación de las gametas.

Conceptos importantes

- Los **genes** son fragmentos de **ADN** ubicados a lo largo de los **cromosomas**, que contienen información para la síntesis de un ARN funcional o de una proteína. Los **alelos** son las formas alternativas de un gen, pueden o no ser idénticos en un individuo, y se encuentran en cada uno de los dos cromosomas del par de homólogos (Figura 10.3).
- Un individuo con alelos no idénticos de un gen es **heterocigota** para el mismo. Un individuo con alelos idénticos para un gen es **homocigota** para el mismo, pudiendo ser homocigota dominante u homocigota recesivo. Un alelo es **dominante** cuando su efecto enmascara el efecto del alelo **recesivo** homólogo. Un alelo es recesivo cuando para expresarse tiene que estar presente en los dos cromosomas homólogos. Las letras mayúsculas como “A” representan alelos dominantes y las letras minúsculas como “a” representan alelos recesivos. Un individuo homocigoto dominante tiene un par de alelos dominantes (AA). Un individuo homocigoto recesivo tiene un par de alelos recesivos (aa). Un individuo **heterocigota** tiene un par de alelos no idénticos (Aa). Los heterocigotos son híbridos. El lugar en que se encuentra un **gen** en el **cromosoma** se denomina **locus**, siendo loci es el plural de locus (Figura 10.3).
- **Dominante**, entonces, se refiere a la relación entre un rasgo observado y las dos versiones heredadas de un gen relacionado con ese rasgo. Los individuos heredan dos versiones de cada gen, conocidas como alelos, de cada progenitor. En el caso de un rasgo dominante, se necesita solo una copia del alelo dominante para expresar el rasgo. El efecto del otro alelo (el alelo recesivo) queda oculto por el alelo dominante. Para las características que tienen una herencia mendeliana, un individuo que porta dos copias de un alelo dominante presenta el mismo rasgo que las personas que portan una sola copia. Ocurre lo opuesto con un rasgo **recesivo**, que requiere que estén presentes los dos alelos para expresar el rasgo.
- **Genotipo** es la constitución genética específica para un determinado gen, por ejemplo, una planta es homocigota recesiva para el color de la flor (aa).
- **Fenotipo** es la expresión de ese genotipo, que puede ser influenciado por el ambiente en muy diversas maneras. Por ejemplo, una planta tiene flores blancas.

Figura 10.3*Cromosomas, genes y alelos*

Nota. (Cortesía de National Human Genome Research Institute
<https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Alelo>)

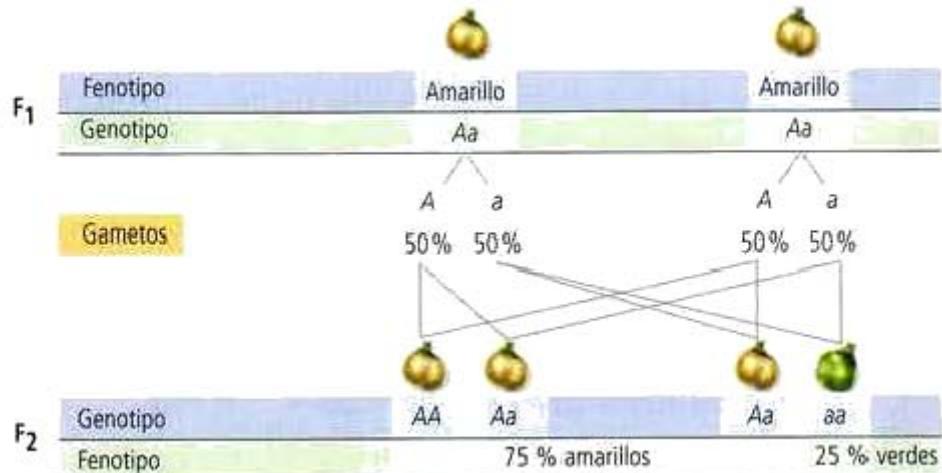
En las Figuras 10.2 y 10.3 (y siempre en la resolución de problemas de genética) se representan los alelos con letras, mayúsculas para el caso de los alelos dominantes y minúsculas para los recesivos. Cada progenitor cuenta con dos alelos (que pueden ser iguales en la condición homocigota o diferentes si son heterocigotas), pero las gametas, surgidas luego de varios procesos celulares que incluyen la meiosis, poseen solo un alelo. En el caso representado en la imagen, se cruza un individuo homocigota dominante (AA) con uno homocigota recesivo (aa). El primero de ellos solo puede producir gametas que contengan el alelo A, mientras que el individuo homocigota recesivo solo produce gametas que poseen el alelo a. En la fecundación se unirán las gametas, cada una con un alelo para cada uno de los genes que posee el organismo progenitor. Es decir que, en la cigota, y en todas las células somáticas de ese nuevo organismo, habrá dos alelos para cada gen, cada uno de ellos proveniente de uno de los dos progenitores. En este caso particular toda la descendencia será heterocigota para este carácter (Aa).

En las Figuras 10.4a y 10.4b se muestra un cruzamiento entre dos individuos heterocigotas (Aa), que pueden producir tanto gametas que poseen el alelo A como el alelo a. Se representan los posibles cruzamientos mediante una herramienta conocida como tablero o cuadrado de Punnet (Ver explicaciones sobre su diseño en el Cuadro 10.1), que permite calcular las proporciones o porcentajes de posibles genotipos y fenotipos en la descendencia. En este caso, podemos decir que existe 1/2 de probabilidad o un porcentaje del 50% de que la descendencia sea heterocigota, un 25% de que sea homocigota dominante y un 25% de que sea homocigota recesiva. Esas son las probabilidades **genotípicas**, que pueden ser expresadas como porcentajes o como proporciones (fracciones). Las probabilidades **fenotípicas** indican que en

este caso existe un 75% de que la descendencia tenga el fenotipo del alelo dominante y un 25% de que posea el del recesivo.

Figura 10.4a

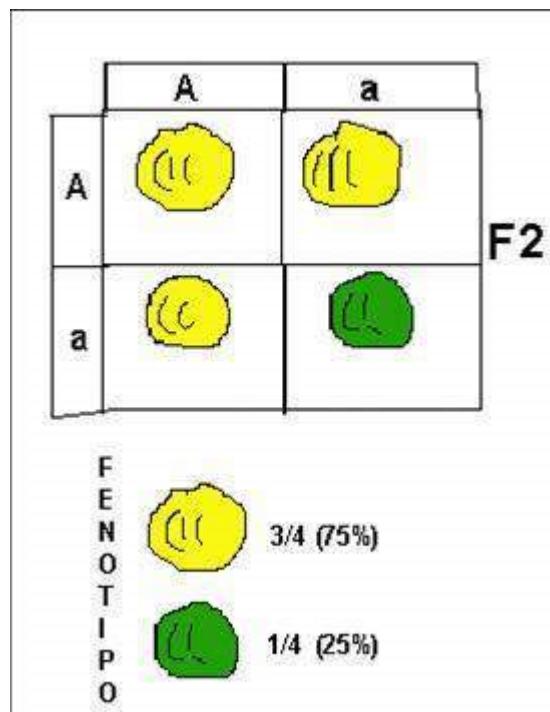
Cruzamiento de dos organismos heterocigotas para un carácter



Nota. A: alelo dominante, a: alelo recesivo, P: generación parental, G: gametas, F1: Filial 1, (Tomado de Gonzalo Escobar T. - Trabajo propio, CC BY-SA 4.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=46786019>)

Figura 10.4b

Tablero de Punnet para un cruzamiento de dos organismos heterocigotas para un carácter



Nota. A: alelo dominante, a: alelo recesivo, F2: Filial 2. (Tomado de <https://www.ecured.cu/index.php?curid=617017>)

Cuadro 10.1*El diseño del tablero de Punnet***Determinación de proporciones genotípicas y fenotípicas. Utilización del tablero o cuadrado de Punnett para la resolución de problemas**

El Tablero o cuadrado de Punnett es una tabla de doble entrada que permite predecir la probabilidad de genotipos en la descendencia. Se colocan en el cuadro las gametas posibles de cada progenitor y de la combinación de ellas se obtiene la probabilidad de genotipos en la descendencia. Este tablero debe su nombre al genetista inglés que utilizó este tipo de diagrama para el análisis de las características determinadas genéticamente.

Para construir un tablero o cuadrado de Punnett se dibuja una grilla y se colocan las gametas producidas por uno de los progenitores a lo largo del borde superior y las gametas producidas por el otro progenitor en el borde izquierdo. Cada celda (representada por un casillero del cuadrado de Punnett) contiene dos alelos (cada uno proveniente de cada una de las gametas correspondientes) y da origen al genotipo de la progenie que surge de la fusión de esas gametas. Simplemente contando, se pueden determinar los tipos de progenie producidos y sus proporciones genotípicas y fenotípicas. Si en una celda la progenie presenta un genotipo heterocigota, su fenotipo será el del alelo dominante, al igual que si presenta genotipo homocigota dominante. En cambio, si su genotipo es homocigota recesivo, presentará el fenotipo del alelo recesivo.

Segunda Ley de Mendel

La segunda ley de Mendel se conoce como el principio de la **distribución independiente**, y, a la luz de los conocimientos actuales de la meiosis, establece que, cuando se forman las gametas, los alelos del gen para una característica dada se segregan o separan independientemente de los alelos del gen para otra característica, siempre que estén en distintos cromosomas o alejados en el caso de que estén en el mismo.

Luego de realizar cruzamientos en los que analizaba los caracteres de forma individual, Mendel se propuso estudiarlos conjuntamente. En primer lugar, llevó a cabo cruces dihíbridos, es decir, entre plantas que se comportaban como variedades puras para dos caracteres distintos a la vez. Por ejemplo, estudió el color y la forma del guisante, obteniendo plantas con guisantes amarillos y lisos simultáneamente, y plantas con guisantes verdes y rugosos. Estas plantas podían considerarse **variedades puras** (homocigotas) para ambos caracteres, porque siempre se daban esas mismas combinaciones de forma y color. Al cruzar plantas de ambas variedades puras, Mendel observó que en la F1 todos los guisantes eran iguales: amarillos y lisos a la vez;

es decir, manifestaban los dos caracteres dominantes. La autofecundación de estas plantas (Figura 10.4) de la F1 dio como resultado una F2 con proporciones de 9/16 de dobles dominantes (amarillos/lisos), 3/16 para cada uno de las dos combinaciones de un dominante con un recesivo (3/16 amarillos/rugosos y 3/16 verdes/lisos) y 1/16 de dobles recesivos (verdes/rugosos). Al analizar estos resultados, Mendel se dio cuenta de que éste sería precisamente el resultado esperado si consideramos el cruce dihíbrido como dos cruces monohíbridos independientes. En estas circunstancias, cada planta de la F1 produciría cuatro posibles tipos de gametos: si denominamos A/a a los alelos amarillo/verde y B/b a los alelos liso/rugoso y, las plantas de la F1 (con guisantes amarillos y lisos) serían heterocigotos para ambos caracteres con genotipo AaBb. Por tanto, cada una de estas plantas puede transmitir cuatro posibles combinaciones alélicas: AB, Ab, aB, y ab. De este modo, al cruzar dos plantas de la F1 tendríamos 16 posibles tipos de cruces:

AB X AB, Ab X AB, aB X AB, ab X AB

AB X Ab, Ab X Ab, aB X Ab, ab X Ab

AB X aB, Ab X aB, aB X aB, ab X aB

AB X ab, Ab X ab, aB X ab, ab X ab

Podemos calcular fácilmente los genotipos resultantes de cada cruce usando cuadrados o tableros de Punnett (Figura 10.5). Como algunos cruces son idénticos, podemos agrupar los genotipos resultantes y obtenemos 9 posibles genotipos distintos en la descendencia, en las siguientes proporciones: 1/16 AABB, 2/16 AABb, 2/16 AaBB, 4/16 AaBb, 1/16 AAbb, 2/16 Aabb, 1/16 aaBB, 2/16 aaBb y 1/16 aabb. En el caso de los guisantes, debido a la dominancia del liso y del amarillo, estos 9 genotipos dan lugar solamente a 4 fenotipos en las siguientes proporciones: 9/16 amarillos/lisos, 3/16 amarillos/rugosos, 3/16 verdes/lisos y 1/16 verdes/rugosos. Éstas fueron las proporciones que Mendel encontró al realizar estos cruces, **la proporción fenotípica 9:3:3:1** de dobles dominantes: dominante/recesivo: recesivo/dominante: doble recesivo. Dado que sus resultados se ajustaban al modelo teórico, Mendel formuló la que se conoce hoy como la Segunda Ley, que establece que **las parejas de factores (hoy llamados pares de alelos) segregan no sólo al azar, sino además de manera independiente para caracteres (genes) distintos**.

Figura 10.5

	AB	Ab	aB	ab
AB	AABB	AABb	AaBB	AaBb
Ab	AABb	AAbb	AaBb	Aabb
aB	AaBB	AaBb	aaBB	aaBb
ab	AaBb	Aabb	aaBb	aabb

Nota. Tablero de Punnet para el cruzamiento entre dos organismos heterocigotas para dos caracteres (AaBb x AaBb) (Tomado de Rafael Maldonado - File:Cuadro_punnet.jpg, CC0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=23910593>)

Interacciones entre alelos: dominancia completa, incompleta y codominancia

Los fenómenos de dominancia se definen por la interacción entre alelos. La **dominancia completa** es aquella dominancia en la cual un alelo dominante se manifiesta completamente sobre un alelo recesivo. En este tipo de dominancia los individuos heterocigotos presentan el mismo fenotipo que los individuos que son homocigotas dominantes. Pero, aunque la interacción de la gran mayoría de los alelos ocurre según la modalidad dominante-recesivo (dominancia completa), en algunos casos existe **dominancia incompleta** y **codominancia**.

La **dominancia incompleta** es una interacción génica en la cual los individuos homocigotos son fenotípicamente diferentes de los heterocigotos. Los cruzamientos que tienen una dominancia incompleta son aquellos en los que no existe rasgo dominante ni recesivo y el fenotipo de un organismo heterocigoto resulta ser una “mezcla” entre los fenotipos de sus progenitores homocigotos. Por ejemplo, en la flor boca de dragón, *Antirrhinum majus*, una cruce entre una planta de flores blancas homocigota y una planta de flores rojas homocigota producirá descendientes con flores rosas. Este tipo de relación entre los alelos, con un fenotipo heterocigoto intermedio entre dos fenotipos homocigotos es lo que se denomina dominancia incompleta (Figura 10.5). En las personas, la textura del pelo está regulada por un gen con dos alelos dominantes incompletos, que podemos llamar P1 (alelo que codifica para dar pelo rizado) y P2 (alelo que codifica para dar pelo liso). Una persona con dos copias del alelo P1 (de genotipo P1P1) tendrá un fenotipo de pelo rizado, mientras que una persona con dos copias de P2 (de genotipo P2P2), tendrá el cabello liso (o lacio), en una persona con genotipo heterocigoto P1P2, como tiene un alelo de un tipo y otro de otro, se expresará un fenotipo intermedio, por lo que esa persona tendrá el pelo ondulado (o un intermedio entre rizado y liso).

En los cruzamientos en los que hay **codominancia**, los dos alelos del gen se expresan en los heterocigotos, pero sin “unirse”. Un clásico ejemplo es el de los alelos que determinan los grupos sanguíneos del sistema ABO, que trataremos en el siguiente apartado.

Grupos sanguíneos. Factor Rh e incompatibilidad en el embarazo

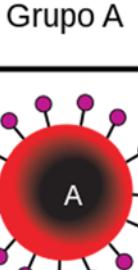
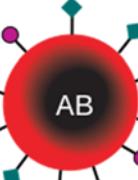
Existen varios grupos de proteínas que son de utilidad para caracterizar los glóbulos rojos. Su descubrimiento fue de enorme importancia sanitaria, ya que permitió identificar incompatibilidades entre distintos tipos de sangre, que podrían causar la muerte de una persona durante una transfusión sanguínea. Como se mencionó, los alelos que codifican para las proteínas que determinan los grupos sanguíneos del sistema ABO presentan codominancia, y, además se presentan como una serie multialélica, ya que son tres los posibles alelos en la población: I^A , I^B e i . Aunque en general un organismo diploide tiene dos alelos para un gen dado, es posible que, para ciertos genes, existan más de dos variantes en la población: se denominan alelos múltiples. En ese caso solo tienen posibilidad de combinarse de a dos. El sistema ABO es un ejemplo de gen que posee alelos múltiples. Los alelos I^A e I^B presentan dominancia completa sobre i (que es el alelo recesivo), es decir que una persona que sea heterocigota I^Ai o I^Bi , tendrá grupo sanguíneo A y B respectivamente y una persona cuyo genotipo sea ii tendrá grupo sanguíneo 0. Pero I^A e I^B son codominantes entre sí, es decir que si están los dos en el genotipo se expresarán ambos en el fenotipo y el grupo sanguíneo de ese individuo será AB (Cuadro 10.2). En el Cuadro 10.3 se muestran las compatibilidades entre los distintos tipos de sangre según la familia ABO de antígenos eritrocitarios.

Cuadro 10.2

Posibles genotipos para los grupos sanguíneos de la familia ABO de grupos sanguíneos

Fenotipo	Posibles genotipos
A	$I^A I^A$ o $I^A i$
B	$I^B I^B$ o $I^B i$
AB	$I^A I^B$
0	ii

Figura 10.6*Antígenos y anticuerpos en el sistema ABO de grupos sanguíneos*

	Grupo A	Grupo B	Grupo AB	Grupo O
Eritrocito				
Anticuerpos en plasma sanguíneo	Anti-B	Anti-A	Ninguno	Anti-A y Anti-B
Antígenos en los eritrocitos	Antígeno A	Antígeno B	Antígenos A y B	Ninguno

Nota. (Tomado de De De InvictaHOG (Traducido al español por Alejandro Porto) - File:ABO_blood_type.svg, CC0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=26638583>)

Cuadro 10.3*Compatibilidades entre grupos sanguíneos*

	Puede donar para	Puede recibir de
A+	A+, AB+	A+, A-, 0+, 0-
A-	A+, A-, AB+, AB-	A-, 0-
B+	B+, AB+	B+, B-, 0+, 0-
B-	B+, B-, AB+, AB-	B-, 0-
AB+	AB+	TODOS LOS GRUPOS
AB-	AB+, AB-	A-, B-, AB-, 0-
0+	A+, B+, AB+, 0+	0+, 0-
0-	TODOS LOS GRUPOS	0-

Nota. <https://genotipia.com/grupos-sanguineos/>

Es importante determinar los grupos sanguíneos de las personas ya que los glóbulos rojos se caracterizan por tener proteínas en la superficie que actúan como antígenos, es decir que al interactuar con anticuerpos presentes en el plasma (de otro individuo), desencadenan una respuesta inmunológica. Por ejemplo, una persona de grupo A tendrá en sus eritrocitos antígeno A y en su plasma sanguíneo anticuerpos anti B. En base a esto, si una persona de grupo A (que posee anticuerpos para B) recibe sangre de grupo B, aglutinará esos glóbulos rojos. Las transfusiones de sangre entre grupos no compatibles pueden desencadenar una reacción

inmunológica de aglutinación o hemólisis que puede derivar incluso en la muerte, como ya se mencionó (Figura 10.6 y Cuadro 10.3).

La importancia de la donación de sangre

Muchas veces hemos escuchado la famosa frase “se solicitan dadores de sangre para…”, o hemos recibido un mail, una cadena por WhatsApp, un pedido desesperado de alguna persona cercana. Nueve de cada diez personas necesitarán sangre para ellos/as o para algún amigo/a o parente en algún momento de su vida. Esto muestra que todas/os podemos estar de ese lado: del que necesita, con urgencia, juntar dadores de sangre. Las donaciones regulares de sangre de personas sanas son imprescindibles para garantizar la disponibilidad de sangre segura en el momento y el lugar en que se precise. Queremos que la sangre espere a las/os pacientes, y no al revés. Este es el regalo más valioso que le podemos hacer a alguien. La decisión de donar sangre puede salvar una vida, o incluso varias, si se separa la donación por componentes – glóbulos rojos, plaquetas y plasma-. Un poquito de algo tuyo puede hacer mucho por otras personas. Por cada vez que donás sangre, salvás - o mejorás - hasta tres vidas.

Al donar, te comprometés con:

Personas gestantes con complicaciones obstétricas (embarazos ectópicos, hemorragias antes, durante o después del parto, etc.).

Niños y niñas con anemia grave, a menudo causada por el paludismo o la malnutrición.

Personas con traumatismos graves.

Pacientes que se someten a intervenciones quirúrgicas y médicas complejas y pacientes con cáncer.

Se precisa también sangre para realizar transfusiones periódicas en personas afectadas por enfermedades, como la talasemia o la drepanocitosis. Además, se utiliza para la elaboración de diversos productos, por ejemplo, factores de coagulación para las personas que tienen hemofilia.

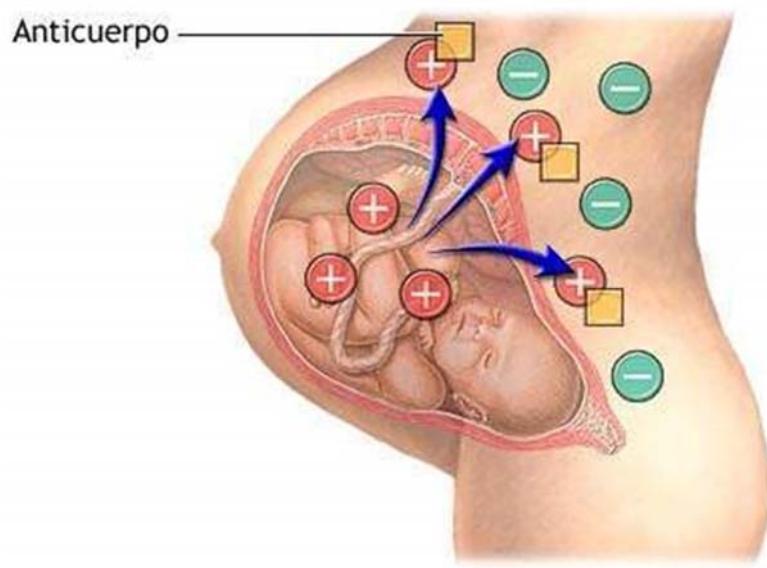
Tomado de: <https://www.argentina.gob.ar/noticias/por-que-es-importante-ser-donante-de-sangre#:~:text=Las%20donaciones%20regulares%20de%20sangre,le%20podemos%20hacer%20a%20alguien.>

La tipificación de la sangre comprende, no sólo a los grupos sanguíneos AB0, sino a otros antígenos de superficie de los glóbulos rojos, tales como el factor Rh. Está determinado por otra proteína que puede estar presente o no en la membrana de los glóbulos rojos. Es un carácter dialélico, de dominancia completa, el alelo dominante se representa con la letra D, y el recesivo con d. Para ser factor Rh positivo, una persona puede ser homocigota dominante o heterocigota, y para ser Rh negativo debe ser homocigota recesiva. Es de enorme importancia la determinación del factor Rh en las personas gestantes, ya que puede existir una incompatibilidad con el feto frente a sus antígenos eritrocitarios, pudiendo desencadenar la eritroblastosis fetal o “enfermedad hemolítica del recién nacido”. La razón de este problema es que el sistema inmune de la persona que gesta, considera a los glóbulos rojos Rh positivos del bebé como “extraños”, y dignos de ser atacados por su sistema inmune. Si los glóbulos rojos del feto llegan a estar en contacto con la sangre de la persona gestante, su sistema inmune responde desarrollando anticuerpos para combatir los glóbulos rojos del bebé. Esto no es un suceso común en el

transcurso de un embarazo normal, excepto durante el parto, cuando la placenta se desprende y la sangre del bebé entra en contacto con la sangre de la persona que gesta. El contacto sanguíneo también se produce durante un aborto, tanto espontáneo como provocado, o durante un procedimiento de examen prenatal invasivo (por ejemplo, una amniocentesis). Una vez desarrollado el ataque contra los antígenos Rh positivos, el sistema inmune guarda esos anticuerpos de forma indefinida por si dichas células extrañas vuelven a aparecer en contacto con la sangre, y con esto se produce la “sensibilización Rh”. Durante el primer embarazo dicha sensibilización Rh es improbable. Pero el riesgo de sensibilización se incrementa en relación directa con el número de embarazos (Figura 10.7a y 10.7b), así, luego de haber gestado un bebé con factor Rh positivo, en un segundo o tercer embarazo de una persona gestante Rh negativo, se podría desarrollar la enfermedad hemolítica del recién nacido. En estos nuevos embarazos, los anticuerpos gestantes cruzan la placenta para combatir los glóbulos Rh positivos del cuerpo del feto. A medida que los anticuerpos destruyen los glóbulos rojos, el feto va enfermándose. Este proceso se denomina eritroblastosis fetal durante el embarazo. En el neonato, el trastorno se denomina enfermedad hemolítica del recién nacido.

Figura 10.7a

Incompatibilidad por el factor Rh en el embarazo



Nota. (Tomado de <https://www.ecured.cu/index.php?curid=548942>)

Figura 10.7b

Sensibilización frente al factor Rh del feto y riesgo para futuros embarazos



Nota. (Modificado de <https://rhnegativoperu.com/incompatibilidad-de-rh-durante-el-embarazo/>)

Referencias

Novo Villaverde, F. J. (2007) Genética Humana. Conceptos, mecanismos y aplicaciones de la Genética en el campo de la Biomedicina. Pearson Educación. Madrid

CAPÍTULO 11

Genética humana

Carolina Elena Rosenberg y Viviana Madrid

ADN, identificación de individuos y filiación

El derecho a la identidad es un derecho humano inalienable, inherente a toda persona. Las técnicas de análisis del ADN colaboran con el ejercicio de este derecho, ya que, si se estudia en cromosomas no sexuales, cromosomas sexuales y mitocondrias un número estandarizado de determinadas secuencias (marcadores) de ADN, que son altamente variables en la población, se pueden obtener de manera precisa probabilidades de vínculo genético, ya sea de paternidad, abuelidad, u otras, lo suficientemente altas como para prácticamente confirmar o descartar un vínculo genético. Si bien la mayoría de los genes son iguales en todas las personas, el ADN de cada individuo, que es heredado de los progenitores, es único, pues una pequeña porción (menos del 1 por ciento del total) varía un poco de un individuo a otro, determinando rasgos únicos. La obtención de ADN es el punto de partida para la mayoría de los análisis genéticos, incluso contando con pequeñas cantidades del mismo, es posible amplificar secuencias determinadas a través de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR por sus siglas en inglés: Polymerase Chain Reaction). En algunas circunstancias, cuando no es posible obtener muestras de sangre, el ADN obtenido a partir de huesos o bulbos capilares puede ser utilizado para estas determinaciones.

Las abuelas de Plaza de Mayo y la genética

Con el objetivo de restituir la identidad a esos hombres y mujeres nacidos en cautiverio y apropiados por militares o civiles ligados a ellos, las Abuelas fueron tejiendo estrategias. Si en los primeros años eran ellas mismas quienes encaraban la búsqueda, más artesanal, con el tiempo y por la cantidad de casos acudieron a la ciencia y lograron que una gota de sangre rearmara el lazo familiar que buscó ser destruido por el terrorismo de Estado (Bárbara Komarovsky, 2015).

Los exámenes de sangre para determinar filiación ya eran conocidos en la década de 1970, y permitían establecer relaciones de parentesco entre miembros de una misma familia. Pero, para el caso de las personas desaparecidas durante la última dictadura cívico-militar, surgió el

interrogante sobre la posibilidad de usar la sangre de las abuelas, de los abuelos y de otros familiares para reconocer a las nietas y los nietos que habían sido robados. Las Abuelas visitaron academias y universidades y un equipo de investigación, en los Estados Unidos, asumió el desafío de ayudarlas. Así, empezaron a pensar en aplicar la genética forense a la búsqueda de sus nietos y nietas. En el año 1984 se creó y se hizo la primera determinación del **índice de abuelidad**, un parámetro innovador, ya que, como nadie se había propuesto demostrar una relación abuelo/abuela-nieto/nieto, no existía estadística forense para ese tipo de análisis. En 1987, las Abuelas plantearon armar una base de datos genéticos e impulsaron la creación de un banco para almacenar sus perfiles genéticos y garantizar la identificación de sus nietas y nietos. En ese año, el Congreso de la Nación de la República Argentina creó por ley el Banco Nacional de Datos Genéticos (BNDG) que, desde entonces, se encarga de resolver la filiación de las niñas y niños que fueron apropiadas y apropiados durante la última dictadura. En este Banco se encuentran almacenadas todas las muestras de familiares que buscan a las hijas e hijos de personas que el terrorismo de Estado hizo desaparecer, y de quienes sospechan ser hijas o hijos de personas desaparecidas.

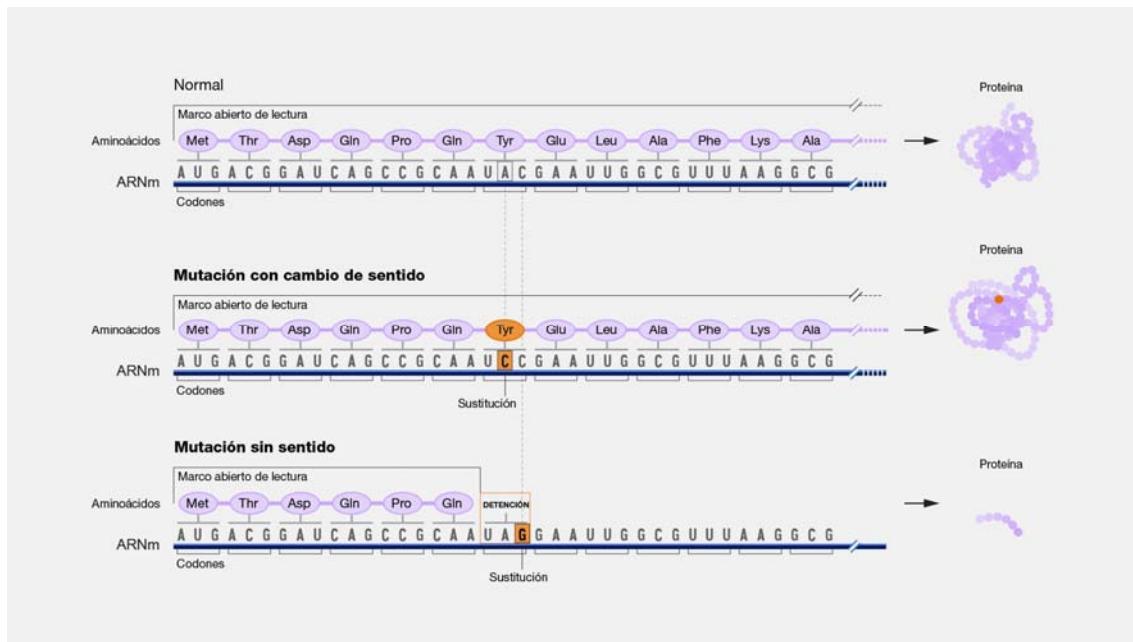
ADN, mutaciones y enfermedades

Además de servir como una herramienta útil y precisa para la identificación de individuos, como se vio en el capítulo 6, la información contenida en el ADN, en su interacción con el ambiente determina algunas de las características y funciones de las células y los organismos. La unidad de información es un gen, que, como ya fue definido, es una secuencia de ADN que codifica para la síntesis de una proteína o de un ARN funcional. Cualquier alteración que ocurra en esa secuencia y que no sea reparada constituirá una mutación que, en algunos casos, podrá derivar en un trastorno o enfermedad. Si las mutaciones se producen en células de la línea germinal, podrán ser transmitidas a la descendencia. Los errores que ocurren durante la replicación y no son reparados, la acción de algunos virus y la exposición a agentes ambientales son los principales factores que causan alteraciones en la secuencia del ADN. Entre los agentes ambientales podemos mencionar a las radiaciones y sustancias químicas, como es el caso de los agrotóxicos (plaguicidas), de uso generalizado y sostenido, asociado al modo agroindustrial de producción de alimentos utilizado extensivamente en la actualidad. Está documentado el efecto cancerígeno de muchas de estas sustancias, presentándose elevadas tasas de cáncer en poblaciones cercanas a zonas de cultivo que son fumigadas periódicamente. La ocurrencia de abortos espontáneos, malformaciones congénitas, enfermedades cutáneas y otras enfermedades crónicas no transmisibles, como la diabetes tipo II o problemas respiratorios, también son frecuentes en estas poblaciones. Además, se ha demostrado que la exposición prenatal a pesticidas a bajas dosis, se asocia con efectos sobre el neurodesarrollo, trastornos del espectro autista y problemas de aprendizaje. En síntesis, las personas gestantes y las niñezes son las poblaciones más vulnerables y vulneradas frente a esta grave problemática socio-ambiental.

Existen distintos tipos de mutaciones. Una mutación puntual, por ejemplo, se produce cuando se agrega, se remueve o se cambia un único par de bases. Si bien muchas mutaciones puntuales son benignas, como se mencionó, también pueden tener repercusiones funcionales, incluyendo cambios en la expresión génica o alteraciones en las proteínas codificadas. En la Figura 11.1 se muestra el efecto de dos mutaciones diferentes sobre la secuencia de aminoácidos que se utilizarán para la síntesis de una proteína determinada, lo que puede llegar a derivar en alguna disfuncionalidad.

Figura 11.1

Efecto de las mutaciones sobre la síntesis de las proteínas



Nota. (Cortesía de National Human Genome Research Institute, <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Mutacion-puntual/>)

Clasificación de las enfermedades genéticas

Si bien toda enfermedad que se relacione con alguna alteración en el material genético es una enfermedad genética, vamos a distinguir dos grandes grupos: aquellas que se originan por alteraciones en la secuencia del ADN, es decir, están causadas por mutaciones y las que se producen por una alteración en la estructura o el número de los cromosomas. Estas últimas son llamadas cromosomopatías, y sobre ellas volveremos más adelante.

Enfermedades causadas por mutaciones

El caso de la orina negra

La excreción de orina negra es un rasgo poco frecuente. En 1902, Archibald Garrod descubrió las bases hereditarias de este fenómeno y contribuyó así a la comprensión acerca de la naturaleza de los genes. Garrod era un médico que se preocupó por varios de sus pacientes que producían orina negra, un trastorno conocido como alcaptonuria. La orina de estas personas contiene un compuesto que se oxida al exponerse al aire y oscurece la orina. Garrod observó que la alcaptonuria aparecía después del nacimiento y persistía durante toda la vida. Descubrió que podían estar afectados varios niños o niñas de una misma familia. Además, los progenitores de estos niños y niñas con alcaptonuria eran casi siempre primos o primas. Con la ayuda del genetista W. Bateson descubrió que este patrón de herencia era precisamente el producido por la transmisión de un gen recesivo poco frecuente. Garrod propuso, más tarde, que algunos otros trastornos humanos, incluido el albinismo, se heredaban de la misma manera que la alcaptonuria. Concluyó que cada gen codifica una enzima que controla una reacción bioquímica. Cuando ocurre un defecto en ese gen, su enzima es insuficiente y esto deriva en un trastorno bioquímico. Designó estos cambios “errores innatos del metabolismo”. Este autor fue el primero en aplicar los principios básicos de la genética a la herencia de las enfermedades humanas. Su idea de que los genes codifican las enzimas fue revolucionaria y acertada. Lamentablemente, no se la consideró importante en ese momento y recién se la apreció al ser descubierta nuevamente (Tomado y adaptado de Pierce, 2016).

En la actualidad se conocen muchos genes que, al presentar mutaciones, se asocian a enfermedades que presentan diversas manifestaciones y patrones de herencia. En el Cuadro 11.1 se muestran algunas de estas enfermedades y los genes involucrados.

Cuadro 11.1*Genes de interés médico*

Gen	Enfermedad
G6PD (glucosa 6-P deshidrogenasa)	Anemia hemolítica
β- globina	β-talasemias, anemias
FAH (fenilalanina hidroxilasa)	Fenilcetonuria (PKU)
Factor VIII de coagulación	Hemofilia A
HPRT (hipoxantina P-ribosil transferasa)	Síndrome de Lesch-Nyhan
HEX-A (hexosaminidasa A)	Enfermedad de Tay-Sachs
CFTR (regulador transmembrana)	Fibrosis quística
Distrofina	Distrofia muscular (Duchenne-Becker)
COL1 A1 (colágeno I)	Osteogénesis imperfecta
LDLR (Receptor de lipoproteína de baja densidad)	Hipercolesterolemia familiar

Nota. Adaptado de Solari (2011)

Clasificación de las enfermedades causadas por mutaciones

Podemos clasificar a las enfermedades causadas por alteraciones en la secuencia del ADN según distintos criterios. El primero de ellos es el número de genes afectados, y así podemos hablar de enfermedades monogénicas (hay un único gen que presenta alteraciones) y poligénicas (más de un gen se encuentra mutado).

Si tenemos en cuenta el tipo de dominancia que presenta la enfermedad podemos hablar de enfermedades de herencia recesiva, cuando la mutación debe hallarse en ambos cromosomas homólogos para manifestarse, y enfermedades de herencia dominante, en las cuales la presencia de un único alelo mutado es suficiente para que se desarrolle la enfermedad.

También podemos tener en cuenta en qué cromosoma se encuentra la mutación, y hablaremos de enfermedades autosómicas (cuando la/s mutación/es se encuentra/n en autosomas) y enfermedades ligadas al cromosoma X, como son el daltonismo y la hemofilia A. También existen enfermedades (poco frecuentes) ligadas al cromosoma y.

Por último, existe un grupo de enfermedades en las cuales el ambiente tiene un rol determinante sobre la relación genotipo-ambiente, lo que permite que existan personas con igual genotipo, pero diferente fenotipo, debido a la exposición a factores ambientales que, en algunas ocasiones, permiten activar o impedir la manifestación de la enfermedad. A esas enfermedades se las conoce como multifactoriales. Es importante remarcar aquí la importancia de las políticas de salud pública, porque esos determinantes ambientales pueden ser los nutrientes recibidos (o evitados) desde las primeras horas de vida, o, como se mencionó antes, la exposición a

contaminantes, situaciones que en muchos sectores de la población no pueden resolverse sin la presencia de un Estado que asegure los derechos de todos y todas a la salud y a la educación.

Cromosomopatías. Alteraciones numéricas y estructurales

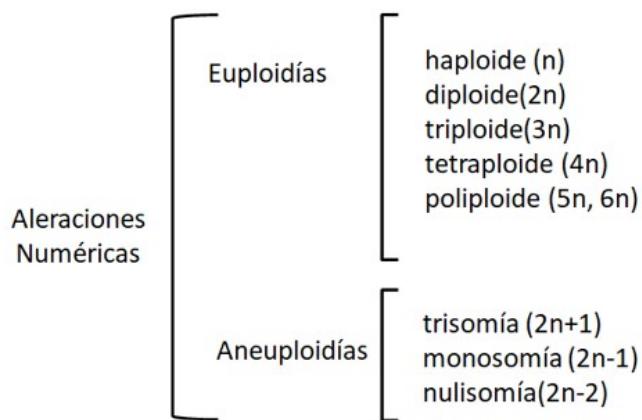
Existen diversos síndromes que, como se vio en el capítulo 9, muchas veces son originados por alteraciones en la separación de los cromosomas durante las divisiones meióticas de las y las y los progenitores (fenómeno conocido como NO disyunción). Algunos ejemplos son el síndrome de Down, producto de una alteración numérica cromosómica que afecta al par 21, la trisomía del cromosoma 18 (Síndrome de Edwards) y la trisomía del cromosoma 13 (Síndrome de Patau). Todas ellas son clasificadas como aneuploidías ya que afectan a determinados pares cromosómicos y dentro de ellas se clasifican como trisomías porque los pares alterados en su número presentan un cromosoma de más. Con respecto a las manifestaciones clínicas, en la trisomía del par 18 se ha registrado retraso mental, defectos congénitos del corazón, orejas de implantación baja, flexión de los dedos y de las manos. Además, con frecuencia presentan micrognatia (mandíbula pequeña), anomalías renales, sindactilia (fusión de dedos de manos o pies) y malformaciones del sistema esquelético. La incidencia es aproximadamente 1 en 5000 nacimientos. Entre la semana 10 de gestación y su término, se pierde 85% de los afectados; en cambio, los nacidos vivos en general mueren a los 2 meses de edad. Cerca de 5% logra sobrevivir más de un año. En cuanto a la trisomía del par 13, las principales características expresadas son retraso mental, holoproencefalia (un único lóbulo frontal que no se ha dividido), defectos congénitos del corazón, sordera, labio leporino, fisura palatina y defectos oculares como microftalmia (ojos pequeños, poco desarrollados), anoftalmia (ausencia de uno o ambos ojos) y coloboma (falta de tejido del ojo o su alrededor). Otras alteraciones numéricas pueden afectar al par sexual y una de las más frecuentes es el síndrome de Klinefelter (actualmente considerado un caso de intersexualidad, temática sobre la que volveremos más adelante). Las células tienen 47 cromosomas con un complemento del cromosoma sexual de tipo XXY (trisomía). La no disyunción de los cromosomas homólogos XX es la causa más habitual. A veces las personas que presentan el síndrome tienen 48 cromosomas (tetrasomía), 44 autosomas y 4 cromosomas sexuales (48, XXXY). El retraso mental rara vez forma parte del síndrome; pero, cuantos más cromosomas haya, mayores probabilidades habrá de algún grado de deterioro mental. El síndrome de Turner también afecta al par sexual, con un cariotipo 45, X es decir que presenta un cromosoma sexual de menos, es un ejemplo de monosomía compatible con la vida. Pese a ello, 98% de los fetos afectados se aborta de manera espontánea. Los pocos que logran sobrevivir se caracterizan por la ausencia de ovarios (disgenesia gonadal) y talla baja. Otras anomalías frecuentes son cuello corto, linfedema de las extremidades, malformaciones óseas y pecho ancho con pezones muy separados.

Los tipos mencionados de anomalías numéricas, las aneuploidías, son diferenciados de las poliploidías ya que, en estas últimas, la alteración en el número cromosómico no afecta a pares determinados, sino a todo el juego cromosómico. El 70% de las especies de plantas con flor y algunos insectos, peces y otros animales son poliploides, sus células tienen tres (triploides) o

más juegos completos de cromosomas. En la especie humana los individuos poliploides no son viables y no llegan a desarrollarse, aunque pueden encontrarse algunas células poliploides en hígado y en algunos tipos de cáncer (Figura 11.2). Como se mencionó en el capítulo 6, al parecer, las células poliploides, que pueden llevar copias adicionales de genes supresores de tumores importantes, estarían mejor protegidas y serían más resistentes a la formación de cáncer porque tienen estas copias extra del genoma. Esto explicaría su hallazgo en algunos tipos de cáncer en un intento de protección.

Figura 11.2

Tipos de alteraciones numéricas



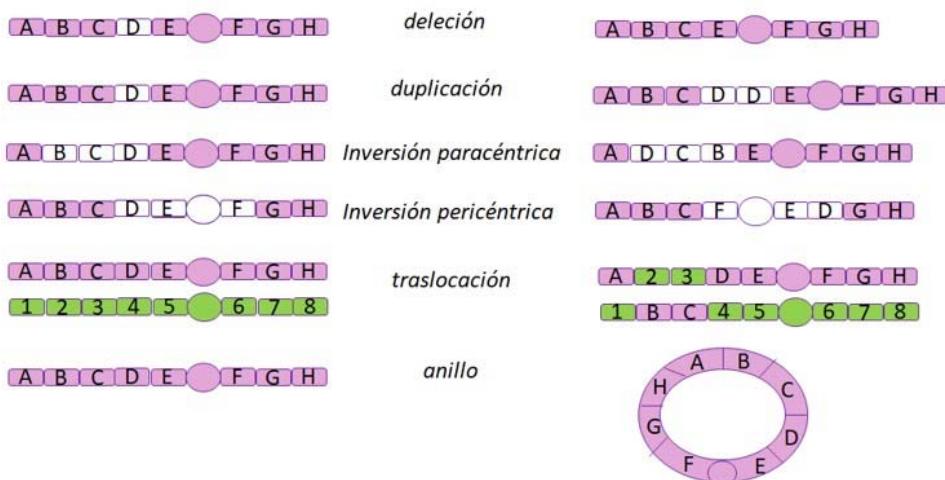
Cuando el fenómeno de no disyunción ocurre en las primeras divisiones mitóticas del cigoto, se producen dos líneas celulares con diferente número cromosómico y genera el fenómeno de mosaicismo. El 2% de las causas del Síndrome de Down se debe a mosaicismo. Esto se aclara en las **fórmulas cariotípicas o cromosómicas**. Las mismas son expresiones en las cuales se registra el número total de cromosomas, incluidos los sexuales, seguido de una coma, tras la cual se especifican los cromosomas sexuales), las alteraciones numéricas o estructurales se escriben a continuación, seguidas de un signo +. En los casos de mosaicismo, se expresan todas las fórmulas cariotípicas presentes en la persona, cada una de ellas separadas de las otras con una barra: (47, XX +21 / 46, XX) ó (47, XY +21 / 46, XY).

Por otro lado, pueden registrarse anomalías cromosómicas estructurales (Figura 11.3). Las anomalías cromosómicas estructurales, en que intervienen uno o varios cromosomas, generalmente se originan en la rotura de los cromosomas. Se ha supuesto que se rompen debido a factores ambientales como virus, radiación y drogas. Pero los datos no son concluyentes. El resultado de la rotura depende de lo que suceda a los fragmentos. En algunos casos se pierde el fragmento de un cromosoma y el recién nacido con delección parcial de un cromosoma presenta un fenotipo particular. Un síndrome muy conocido, atribuible a la delección parcial de un brazo corto del cromosoma 5, es el síndrome del maullido del gato. El recién nacido presenta llanto parecido a sonidos gatunos, microcefalia (cabeza pequeña), retraso mental y enfermedades cardíacas congénitas. Se sabe que muchos otros síndromes bastante raros provienen de una pérdida parcial de los cromosomas. En el síndrome de X frágil, ocurren más de 200 repeticiones en la región promotora del gen, mientras que hay de 6 a 54 repeticiones en los sujetos que no

presentan el síndrome. Se caracteriza por retraso mental, orejas grandes, quijada prominente y testículos grandes. El síndrome ocurre en 1 de cada 5 000 individuos. Como está ligado a X, afecta casi de manera exclusiva a los individuos XY que poseen una única copia del cromosoma X, lo cual explica la preponderancia de ellos entre los que sufren retraso mental.

Figura 11.3

Alteraciones cromosómicas estructurales más frecuentes



Nota. Las letras y números simbolizan genes diferentes

Las personas con discapacidad como sujetos de derecho

Durante mucho tiempo, las personas con discapacidad fueron segregadas, ocultadas y discriminadas o tratadas como cuerpos a corregir o normalizar, en el caso que se pudiera. Desde el modelo social de abordaje de la discapacidad, del año 2008, la discapacidad no es un problema de la persona y sus características, sino el resultado del encuentro de esas características con la forma en que fue diseñada la sociedad. Las personas que tienen determinada característica motriz, sensorial, intelectual o mental encuentran barreras que impiden su desarrollo, su vida digna y su participación plena y en igualdad de condiciones.

El caso del Síndrome de Down

El Síndrome de Down fue descubierto en 1866, pero recién en 1958 se descubrió que este síndrome estaba causado por una trisomía del par 21, que puede presentarse en todas las células o solo en algunas, (condición conocida como mosaico). Las personas con Síndrome de Down tienen una discapacidad cognitiva variable, y pueden padecer algunos trastornos cardíacos, digestivos y endócrinos. En la actualidad y gracias a los avances de la medicina, la esperanza de vida es de 60 años en los países desarrollados. Si bien se ha descifrado el genoma humano y se ha avanzado en la comprensión de los procesos bioquímicos que determinan la discapacidad cognitiva, no existe ningún tratamiento farmacológico que haya demostrado influir en las capacidades intelectuales de estas personas. Es importante considerar sujetos de derecho

a todas las personas, incluyendo, por supuesto, a quienes tienen ciertos síndromes o trastornos. Para contribuir a un cambio positivo en el desarrollo, calidad de vida y expectativas de estas personas, resulta fundamental la implementación de terapias de estimulación temprana, de educación inclusiva, la inserción laboral, la inclusión en actividades artísticas y deportivas y la promoción de un cambio en la mentalidad de la sociedad. Los y las profesionales de la salud tienen un rol muy importante en el abordaje inclusivo y no capacitista de todas las personas.

Genética médica: alcances y perspectivas

El conocimiento de la genética tiene una enorme relevancia en carreras relacionadas con las ciencias de la salud, como es el caso de la Licenciatura en Obstetricia. Una formación que incluya los fundamentos y los avances en esta área es necesaria para la comprensión de la mayoría de las enfermedades y síndromes, tanto en la población recién nacida y pediátrica como en personas adultas. La aplicación de la genética a la salud incluye estudios de filiación, de herencia de determinados genes, el mapeo de genes que causan o predisponen a enfermedades y el análisis de los mecanismos moleculares a través de los cuales algunos genes causan enfermedades genéticas. Además, el diagnóstico precoz y el asesoramiento genético permiten que las personas que presentan ciertas afecciones y sus familias sean informadas y aconsejadas sobre riesgos, pronósticos y tratamientos posibles.

Para realizar un diagnóstico adecuado en genética, el equipo profesional necesita realizar una historia clínica adecuada y rápidamente orientada a los problemas genéticos. Llegar a un diagnóstico suele ser un proceso complicado en ocasiones y requiere de exámenes complejos. Muchos síndromes son relativamente raros y la genética es una gran ayuda durante el diagnóstico y el asesoramiento genético de los individuos afectados y de su familia. Para dar un asesoramiento genético correcto es indispensable tener el diagnóstico exacto (siempre y cuando sea posible). La información que se proporcione debe ser clara y concisa, y es aconsejable que se pregunte a la persona que esté consultando sobre sus conocimientos de genética, lo cual facilitará la explicación de la naturaleza de la enfermedad (por ejemplo, si sabe lo que son los cromosomas, el ADN y los genes). El objetivo de la consulta es informar sobre el diagnóstico y sus implicaciones, no solamente para el individuo, sino también para la familia, y que las personas sean conscientes de las diferentes alternativas de prevención (como la detección de personas portadoras) y del tratamiento de la enfermedad. En la elaboración de la historia genética se debe realizar un árbol genealógico en el que se incluya la mayor cantidad de información posible para demostrar cómo se ha transmitido la o las mutaciones a través de la familia o para poder determinar si es que no hay antecedentes de la enfermedad o alteración. Existen algunos criterios que deberían tomarse en cuenta en cada tipo de herencia. El paso inicial es realizar una genealogía, para lo cual existen estándares. La genealogía conocida también como patrón de pedigrí, linaje genealógico o árbol genético, es una lista de antepasados o un registro familiar. Gracias a los trabajos realizados en conejos, ganado vacuno y otros, se ha podido generalizar las leyes de la herencia para la especie humana, cuyos estudios se dificultan por el reducido número de descendientes, el largo período de gestación, el tiempo requerido para

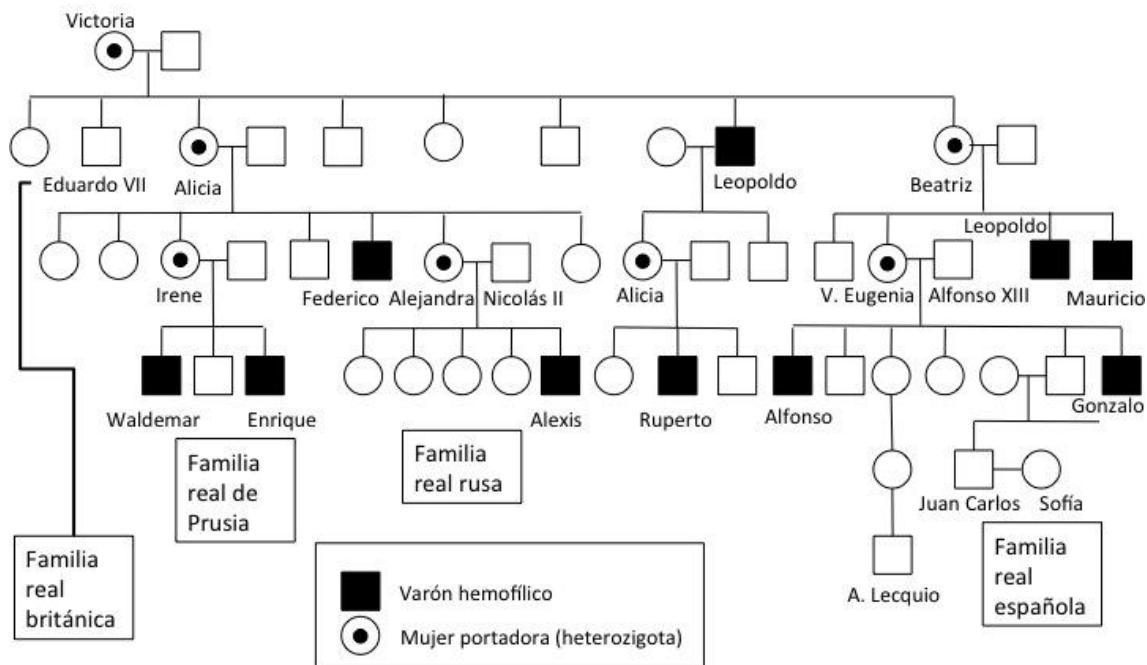
llegar a ser fecundables y, por supuesto, las lógicas limitaciones bioéticas. Por lo tanto, las y los genetistas utilizan las historias familiares y el linaje, para lograr establecer que muchos caracteres se heredan de madres y padres a la descendencia siguiendo las leyes de Mendel. Un árbol genealógico preciso debe revelar el tipo de herencia de la enfermedad genética, su penetrancia (proporción de personas con un cambio genético particular, como una mutación en un gen específico, que presentan signos y síntomas de un trastorno genético) y expresividad (rango de signos y síntomas que pueden ocurrir en diferentes personas con la misma afección genética) y, posiblemente en qué miembro de la familia se originó el trastorno. Esto permitirá realizar cálculos de la probabilidad de riesgo. Las características genéticas humanas que se transmiten de madres y padres a la descendencia tienen varias modalidades hereditarias. Las principales formas de transmisión hereditaria tienen patrones mendelianos conocidos: autosómicos dominantes, autosómicos recesivos y recesivos ligados al cromosoma X; otros tipos de herencia mendeliana no son comunes, como la dominante ligada al X y la ligada al Y. También existe la herencia poligénica, determinada por la interacción de varios genes, y, adicionalmente, se presentan casos inusuales como la herencia mitocondrial. Las características fenotípicas de un individuo proceden de la herencia de sus genotipos aun cuando algunas veces la influencia del ambiente hace variar el fenotipo esperado. Los rasgos debido a genes dominantes, generalmente se encuentran con mayor frecuencia que los que se deben a genes recesivos.

La observación de las genealogías es uno de los métodos principales del estudio genético en las personas. También es utilizada para deducir el modo de transmisión de una enfermedad hereditaria o para realizar diagnósticos diferenciales ante afecciones humanas parecidas. En la Figura 11.4 se muestra una genealogía para la hemofilia, una enfermedad ligada al cromosoma X, de herencia recesiva, en las familias reales europeas. La reina Victoria tuvo nueve hijos, cuatro varones³, de los cuales uno solo fue enfermo de hemofilia, y cinco hijas, de las cuales dos fueron portadoras del factor de la hemofilia, pero sin mostrar evidencias de la enfermedad. De acuerdo con los postulados de Mendel, el factor para la hemofilia debe ser recesivo frente al alelo normal (además, hoy sabemos que este gen está en el cromosoma X). El único hijo varón enfermo, Leopoldo de Albany, a pesar de los cuidados recibidos, murió a los 30 años, pero previamente se casó con la princesa Helena, con la cual tuvo dos descendientes: Alicia de Athlone (1883-1981) y Carlos Eduardo de Coburgo (1884-1954), que no evidenciaron ningún signo de hemofilia. Sin embargo, Alicia de Athlone tuvo tres descendientes, de los cuales uno, Rodolfo, resultó enfermo de hemofilia. Es decir, el gen mutado causante de hemofilia, reapareció en la generación F2, es decir se produjo la "segregación" de este gen mutado (recesivo) y su alelo normal (dominante), tal como lo predice Mendel. Por otra parte, el factor para la hemofilia se transmite ligado al cromosoma X, es decir que son los varones quienes expresan la enfermedad porque, como tienen un solo cromosoma sexual X, cuando este cromosoma lleva el alelo mutado lo expresan, en cambio las mujeres, que poseen dos cromosomas X, son "portadoras" porque el segundo cromosoma X con el alelo normal "oculta" los efectos del gen mutado (el individuo que lleva dos alelos diferentes se llama heterocigótico para ese gen). Generalmente los varones

³ Para simplificar la lectura y comprensión, llamaremos varones a las personas que tengan un par de cromosomas sexuales XY y mujeres a quienes posean el par XX. Aun así, sostendemos que el género de cada persona es aquel que se autopercibe y no está determinado por la biología.

afectados con hemofilia no llegan a tener descendencia, como se aprecia en la descendencia de Beatriz. Varios miles de enfermedades humanas se deben a la mutación de un único gen, cuando no hay otros factores que perturben su expresión, esas enfermedades debidas a la mutación de un solo gen se comportan como los rasgos estudiados por Mendel, y son llamadas enfermedades mendelianas o monogénicas.

Figura 11.4



Nota. Árbol genealógico resumido mostrando la hemofilia en las familias reales europeas.
<https://blogs.ua.es/genetica/2014/03/14/hemofilia-la-enfermedad-real/>

Un aspecto importante dentro del asesoramiento genético es el relacionado con la detección, tratamiento y prevención del cáncer. Este proceso frecuentemente se inicia con el relato por parte del o la paciente de la “historia del cáncer” en el ámbito individual como familiar, es decir los síntomas que le llevaron a sospechar de cáncer, la forma en la cual el diagnóstico finalmente fue realizado, y el éxito o el fracaso del tratamiento. El propósito de obtener esta información es determinar la probabilidad de que él o la paciente tenga un síndrome hereditario de cáncer. Aunque la información más relevante en términos de riesgo tiene que ver con la presencia de cáncer entre parientes de primer y segundo grado de consanguinidad, la historia genética en cáncer típicamente se extiende a tres o más generaciones y frecuentemente incluyen parientes de tercer grado de consanguinidad.

Los componentes biológicos de la sexualidad

La sexualidad es una construcción social que surge de un proceso de interacción entre un individuo y su entorno cultural, que se inicia en el nacimiento y se construye a lo largo de toda la

vida. Tiene que ver con el estado general de salud, el placer y la vida reproductiva, e incluye aspectos biológicos, psicológicos, afectivos, éticos, jurídicos, políticos y económicos, entre otros. Uno de los componentes de la sexualidad es el sexo biológico asignado al nacer que se relaciona con los caracteres sexuales primarios: órganos sexuales o gónadas: ovarios y testículos. Al hablar de sexo (asignado al nacer) se suele distinguir en hombres y mujeres, y se refiere a las características biológicas: físicas, anatómicas (acerca de las partes que componen el cuerpo) y fisiológicas (acerca de cómo funcionan esas partes). Pero esta clasificación solo tiene en cuenta identidades que entran en un enfoque binario, dejando afuera a disidencias sexo-genéricas. Desde una mirada más inclusiva, podemos decir que el sexo biológico se refiere a la presencia de ciertos órganos o estructuras incluidas dentro del sistema genital, posibles dentro de un espectro de gran variabilidad.

Las categorías de sexo pueden analizarse en distintos niveles:

- Cromosómico: qué factores están presentes en los cromosomas que constituyen las gametas (óvulos y espermatozoides) y en la célula huevo o cigota que se forma a partir de la fecundación (XX, XY y algunas variantes).
- Gonadal: qué gónadas (órganos llamados sexuales) tiene el individuo (testículos, ovarios o bien tejido ovárico y testicular en el mismo individuo).
- Hormonal: qué tipo de hormonas produce el individuo en mayor proporción en cada momento de la vida.
- Genital: qué características tienen los genitales externos (pene, vulva o distintas variantes), desde ausencia hasta diversidad de formas y tamaños.
- Características sexuales secundarias: la voz, el vello, la musculatura, las mamas, en sus distintas variantes.

Intersexualidad

Las personas intersexuales poseen órganos y características que no encajan dentro del patrón binario varón-mujer. Existen más de 40 variantes de condiciones de intersexualidad, que incluyen la trisomía XXY de los cromosomas sexuales, presencia simultánea de ovarios y testículos, insensibilidad a las hormonas sexuales, entre otras. Las personas intersexuales nacen con variaciones en las formas genitales, en la composición de las gónadas, en los niveles hormonales o en los patrones cromosómicos que no parecen encajar en las definiciones típicas de hombre o mujer. Por ejemplo, una persona puede nacer con formas genitales típicamente femeninas, pero cuenta con testículos internos y cromosomas XY. O una persona puede nacer con genitales que parecen estar en un estado intermedio entre los típicamente masculinos y femeninos, por ejemplo, un bebé puede nacer con un clítoris más grande de lo considerado “normal”, o carecer de la apertura vaginal, o tener un conducto común en donde desemboca la uretra y la vagina; o puede nacer con un falo que se considera más pequeño que el pene promedio, o con un escroto que está dividido de manera que se asemeja a labios vaginales. O una persona puede nacer con una composición genética denominada de “mosaico”, es decir unas células tienen cromosomas XX y otras tienen XY, o sus cromosomas son XXY o X0.

Entonces, no hay una sola anatomía intersexual. Esta variabilidad en la composición corporal es algo que no siempre se hace evidente al momento de nacer. Algunas veces, la persona no descubre que tiene una variación intersexual, sino hasta la pubertad cuando no se presentan los cambios corporales esperados para una mujer o para un hombre típicos. Siendo que la intersexualidad es básicamente una variación en las formas y la composición corporal, podemos afirmar que en sí misma no es una patología.

Es común que se piense que las variaciones genitales son una “malformación”, sin embargo, el desarrollo genital depende de los niveles de testosterona durante la gestación, todos los fetos sean XX o XY en algún momento de la gestación tienen las mismas formas genitales. Cuando un feto es expuesto a niveles “bajos” de testosterona se queda con formas genitales típicamente femeninas; en cambio, si el feto es expuesto a niveles más “altos” de testosterona sus genitales irán tomando apariencia típicamente masculina. Cuando en este proceso se quedan en un estado intermedio, los médicos hablan de que los bebés “nacen con genitales ambiguos”. Evidentemente, nada se ha formado mal, sino parte de un proceso natural que depende de los niveles de testosterona. Así, las características sexuales diversas en sí mismas no representan un problema de salud. Pero sí llega a ocurrir que estas variaciones corporales se pueden asociar a condiciones que requieren atención médica específica debido, por ejemplo, a desequilibrios metabólicos, los cuales nada tienen que ver con las características sexuales diversas. De hecho, cualquiera de las formas corporales, sean típicamente femeninas, masculinas o alguna de las diversas variaciones en las características sexuales, de acuerdo a su anatomía, tienen cierta tendencia a complicaciones de salud. Por lo tanto, tener una corporalidad con características intersexuales o no, no acarrea de manera inmediata condiciones de enfermedad o de salud. La intersexualidad es una variación natural en el ser humano. Más de 1 de cada 150 personas nace intersexual.

Reasignación sexual

Durante las infancias intersexuales, algo que se repite en todas partes del mundo, es la necesidad imperante de profesionales de la salud y familias de “normalizar” al cuerpo intersexual, a menudo quirúrgicamente y de forma completamente unilateral (pues se hace en unas fases de desarrollo humano en las que las y los menores no pueden decidir lo que quiere que hagan con su cuerpo.) De esta manera, durante los primeros momentos de la infancia, se le hace encajar en alguno de los moldes binarios sexuados. Si genéticamente parece una mujer (en términos cis-sexistas y binarios), se le opera para que sus genitales encajen en ese modelo; si por el contrario parece un hombre, se le opera para que encaje en estos otros términos. Todas estas intervenciones innecesarias y meramente estéticas, lo único que suelen producir es que las y los menores no sepan de su condición intersexual hasta que son muy mayores y por causas externas, o porque su intersexualidad se manifiesta de una forma que sí produce daños en la persona.

Las intervenciones más comunes suelen ser: reducción de clítoris, extirpación de gónadas, creación de vagina nueva (vaginoplastia) o normalizar el aspecto del pene. Como bien hemos señalado anteriormente, esto se suele hacer sin consentimiento, y es una cirugía muy invasiva que cambia la vida de las y los infantes antes de que puedan formarse una opinión sobre lo que

se les está haciendo, lo que puede acarrear muchas consecuencias a lo largo de su vida, como por ejemplo la necesidad de seguir un tratamiento hormonal permanente.

Referencias

- Curtis, H, Barnes, S., Schnek, A y Massarini, A. (2022). Biología: en contexto social. 8va Ed. Médica Panamericana S.A. CABA.
- Langman Sadler TW. (2012). Embriología Médica. 12^a ed. Editorial. Lippincott/Williams & Wilkins.
- López Cortés, A y Paz y Miño, C. (2014). Genética Molecular y Citogenética Humana. Universidad de las Américas. Universidad Yachay. Quito, Ecuador.
- Pierce. B. (2016) Genética. Un enfoque conceptual. 5ta edición. Ed. Médica Panamericana.
- Solari, J.A. (2011). Genética humana. 4ta Ed. Editorial Médica Panamericana. CABA.

CAPÍTULO 12

Integración de contenidos

Viviana Madrid y Carolina Elena Rosenberg

A modo de cierre, en este capítulo abordaremos, desde un enfoque complejo, una problemática sanitaria de impacto social, incluyendo no solo contenidos disciplinarios, sino también valores que contribuyan a una formación basada en los principios de integridad, ética, idoneidad, equidad, colaboración y solidaridad, aplicados a la asistencia, acompañamiento y cuidado de las personas gestantes y las familias. Asimismo, se propone incluir las voces de los diversos actores sociales que podrían implicarse en la problemática, con las tensiones y controversias que podrían generarse y las distintas dimensiones desde las cuales puede enfocarse el análisis propuesto.

Seleccionamos, a modo de ejemplo, **las tecnologías reproductivas**, incluyendo aspectos como la donación de esperma, de óvulos y la subrogación de úteros porque consideramos que esta cuestión socio-científica permitirá problematizar los contenidos abordados en este libro, aún así, sabemos que serán numerosos los temas o conflictos que irán presentándose en el futuro y que valdrá la pena incluir su tratamiento en las aulas de la Licenciatura en Obstetricia.

Gracias al avance científico de las últimas décadas, la calidad de vida de la mayor parte de la población del mundo ha mejorado notablemente. El aspecto reproductivo no ha quedado fuera y los procedimientos de reproducción asistida no sólo han surgido y mejorado en paralelo, sino que se han difundido ampliamente, siendo actualmente de conocimiento público. Pero, a pesar de que pareciera que no hay problema reproductivo que no sea solucionado por los expertos en este campo, se presentan numerosas limitaciones y controversias.

La **reproducción asistida** o tecnomediada, que, según la socióloga Dora Barrancos (2015), modificó mucho el significado y las expectativas de la maternidad y la paternidad, se refiere a cualquier procedimiento que, por medios artificiales, e interviniendo en alguna de las fases de la reproducción humana, haga posible la fecundación y la posterior implantación del ovocito en el útero, con la finalidad de lograr el nacimiento de una niña o un niño que se espera tenga buena salud. Existen muchos procedimientos de reproducción asistida, desde los menos invasivos, como la inducción de ovulación y la inseminación artificial, hasta el más sofisticado de todos que es la inyección intracitoplasmática del espermatozoide dentro de un ovocito. Para Barrancos (2015), en el conjunto estrategias de reproducción tecnomediada, se distinguen, al menos, dos grandes modalidades que no son equiparables en lo absoluto, a saber: el de la reproducción asistida y el que alude de modo directo a la sustitución de maternidad bajo el nombre de maternidad subrogada, (también conocida como maternidad por alquiler de vientre), sobre la que volveremos más adelante. La subrogación implica la intervención de tecnologías habilitantes,

pero no es esto lo que la caracteriza centralmente, sino la acción deliberada de sustituir con otro cuerpo, contratado ad hoc, el proceso completo de la gestación. En todo caso, se asiste con determinadas medidas pro concepcionales a una persona gestante que, en la enorme mayoría de los casos, no guarda ninguna relación con quien solicita los servicios y que se arrogará la maternidad.

Podemos analizar esta temática desde múltiples dimensiones: la tecnocientífica, la ambiental, la ética, la política, la legal y la social. Como vemos, la mayoría de ellas exceden el campo de la ciencia y la tecnología. Si bien los aspectos que atraviesan estas tecnologías reproductivas se podrían asociar principalmente a la dimensión biológica, la dimensión social cobra enorme importancia en la actualidad, ya que distintos tipos de intervenciones pueden permitir que parejas homosexuales, personas que no tengan parejas y deseen ser padres o madres o mujeres que han postergado la maternidad por diversas razones, muchas veces relacionadas con las exigencias del ritmo de vida contemporáneo, puedan cumplir con sus expectativas de maternidad o paternidad. Nos parece importante evaluar si los avances de la ciencia constituyen soluciones a problemáticas de salud que parten de una demanda social, a la vez que consideramos relevante visibilizar los procesos de mercantilización y privatización de los productos tecnocientíficos relacionados con las tecnologías reproductivas. Asimismo, los lineamientos y controles sobre estos procedimientos no han tenido un progreso igual de vertiginoso; no obstante, se han formado comités de ética en todo el mundo que han intentado regular, no siempre al mismo ritmo, su aplicación en seres humanos (Cortiñas, 2001).

Como se mencionó, existen muchas indicaciones (médicas o no) para que se recurra a este tipo de procedimientos, y son muy diversas las intervenciones que pueden aplicarse, desde las más antiguas, como la inseminación artificial y la fecundación in vitro, hasta las más novedosas como son la selección y congelamiento de gametas y embriones, la selección de características de las personas donantes de gametas, la criopreservación de células madre y la gestación por sustitución o subrogación de vientre. No queremos dejar de mencionar aquí la incidencia de los deteminantes ambientales, como es el caso de muchos agrotóxicos utilizados en el modelo agroindustrial que funcionan en nuestros cuerpos como disruptores endócrinos, provocando infertilidad, situación que en muchas ocasiones puede llevar a buscar prácticas como las que trataremos en este capítulo.

Inseminación artificial y fecundación in vitro: las prácticas tradicionales

En la inseminación artificial la fecundación se produce naturalmente en el útero de la persona gestante luego de que se haya introducido esperma, que puede ser de donantes o de un miembro de la pareja, que pudo haberse mantenido criopreservado. En la fecundación in vitro, en cambio, la fecundación se produce fuera del cuerpo gestante, y posteriormente, el embrión es transferido al útero.

Fue hace poco más de 40 años cuando un equipo inglés de investigación obtuvo logros en el campo de la fertilización asistida de alta complejidad: el ginecólogo Patrick Steptoe, el fisiólogo Robert Edwards y la embrióloga Jea Purdy desarrollaron un método de laboratorio que consiste

en unir el espermatozoide y el óvulo fuera del útero. A esta técnica se denominó fertilización *in vitro* (FIV) y gracias a ella, en 1978 nació la primera “bebé de probeta” del mundo. En nuestro país, el primer nacimiento con estas características fue de mellizos, en 1986 en la ciudad de Buenos Aires, bajo la tutela del doctor Roberto Nicholson y su equipo. Por supuesto, el hito le valió a Nicholson el título de “padre de la fertilidad asistida en la Argentina”.

El avance de esta rama de la medicina no se detuvo y, como las hijas e hijos tan esperados, nacieron nuevas estrategias, entre ellas la ovodonación. Mediante este procedimiento, que también es una fertilización *in vitro*, se utiliza para la fecundación el óvulo de una persona donante y luego el embrión se transfiere al cuerpo gestante. El primer nacimiento mediante ovodonación en el mundo fue en Australia en 1984. Solo cuatro años después, en el Centro de Estudios en Ginecología y Reproducción (CEGyR) de Buenos Aires, el grupo de la doctora Ester Polack fue pionero en lograr un embarazo por ovodonación en Latinoamérica.

Maternidad subrogada: tensiones y controversias

Generalmente, según el marco legal específico, se distingue la gestación por sustitución altruista, que tiene motivos humanitarios, y la comercial, en la cual existe una compensación monetaria para la persona gestante, a quien se le niega todo derecho sobre el embrión y la maternidad es adjudicada a la mujer contratante del servicio. Existen muchos países en los que no existe un marco que regule estos procedimientos, y otros que prohíben cualquier tipo de gestación por sustitución. Se reconocen dos modalidades, la tradicional, en la que la persona gestante también es aportante de ovocitos, y la gestacional, en la que la fusión de las gametas se realiza por fecundación *in vitro*. En torno a esta práctica se presentan conflictos de índole ético ya que muchas veces involucran la explotación de cuerpos gestantes de sectores vulnerables de la población. Además, cuando no es posible usar las gametas de las personas que contratan el servicio, los ovocitos y los espermatozoides son elegidos y comprados generalmente en Europa o Estados Unidos, ya que se buscan características fenotípicas caucásicas (pieles, cabello y ojos claros), características genéticas asociadas a perfiles determinados, con ausencia de genes que causan o predisponen a enfermedades e incluso rasgos que desde una perspectiva determinista se pretenden como hereditarios, como es el caso del coeficiente de inteligencia o la personalidad. Con mucha preocupación se advierten en estas prácticas la presencia de perspectivas reduccionistas y eugenésicas.

En nuestro país funcionan bancos de esperma y ovocitos donde se registra una gran demanda de éstos últimos. Esta situación lleva a que los centros de reproducción confeccionen largas listas a la espera de donantes. Los motivos que llevan a esta situación son variados, desde el miedo al procedimiento para la obtención de las gametas, la escasez de campañas masivas que promuevan la donación de ovocitos y la desinformación de la población general respecto al tema. Otro aspecto a mencionar es en relación a la selección de ovocitos, si bien es cierto que se hacen exámenes exhaustivos para asegurar que esas células sean sanas y que haya compatibilidad sanguínea, en Argentina, en general, no se busca el perfil fenotípico acorde, más allá de rasgos generales. En relación al marco legal, en Argentina, la Ley Nacional 26.862

sancionada y promulgada en 2013, establece que toda persona mayor de edad, cualquiera sea su orientación sexual o estado civil, tenga obra social, prepaga o se atienda en el sistema público de salud, puede acceder de forma gratuita e igualitaria a las técnicas y procedimientos realizados con asistencia médica para lograr el embarazo. Garantiza tratamientos y técnicas de baja complejidad (cuando la unión entre el óvulo y el espermatozoide ocurre dentro del cuerpo de la persona con capacidad de gestar) y de alta complejidad (cuando esta unión se produce fuera del cuerpo, o cuando se vitrifican tejidos vivos). Pese a las dificultades expuestas y gracias a la legislación vigente, datos del Registro Argentino de Fertilización Asistida (RAFA), de 2019, indican que, de aproximadamente 4.000 casos registrados de ovodonación, fueron transferidos cerca de 3.000 embriones, de los cuales más de 1.000 terminaron en embarazo.

Cosificación del cuerpo gestante

La gestación por sustitución consiste en la aceptación que hace la persona gestante para “portar en su vientre un niño por encargo de otra persona o de una pareja, con el compromiso de, una vez llevado a término el embarazo, entregar el recién nacido al comitente o comitentes, renunciando a la filiación que pudiera corresponderle sobre el hijo así gestado” (Sánchez, 2010 en Szygendowska, 2021). En la mayoría de los casos, el consentimiento de la persona subrogante deviene de su condición económica, lo que hace posible la explotación de mujeres o personas gestantes vulnerabilizadas, situación que profundiza desigualdades sociales. Quienes defienden esta vía para resolver su problema y satisfacer su deseo de ser padre o madre, se apoyan en el derecho a formar una familia y respetar la decisión libre de gestar un feto para otras personas. Asimismo, quienes abogan por la prohibición absoluta de esta práctica sostienen que esta conlleva a mercantilizar y cosificar el cuerpo de la mujer. En todo caso, la gestación por sustitución se ha ido convirtiendo en una industria desde los años ochenta y el negocio creado por las empresas intermediarias se ha expandido a lo largo del mundo, generando actualmente una ganancia de 2,3 mil millones de dólares al año. Las agencias de gestación por sustitución, que en realidad son empresas intermediarias que actúan entre los comitentes dispuestos a pagar una alta suma de dinero por tener un bebé, y la gestante que generalmente es proveniente de un entorno vulnerable, desarrollan su negocio en los países en vía de desarrollo. Así, se garantizan un coste reducido del servicio y la mayor ganancia. Se plantea así una tensión entre los derechos individuales de la gestante y la expansión del mercado que sobrepasa los límites morales y le pone precio a la vida.

Refuerzo de estereotipos de género

La gestación por sustitución está generando una amplia polémica, también dentro del movimiento feminista que está dividido en cuanto a la aceptación de esta figura. En este sentido, su aprobación o rechazo ha estado relacionado con el rol reproductivo de la mujer. Es sabido que el papel de las habilidades reproductivas femeninas ha sido fuente de la dominación patriarcal durante siglos. Si bien en las últimas décadas, debido a los cambios sociales, políticos y culturales, la procreación biológica es considerada como una de las opciones que tiene la mujer, la figura de la gestación por sustitución refleja el rol con el que la mujer ha estado cumpliendo durante siglos, sustentado en la desigualdad entre hombres y mujeres y su subordinación frente

al sistema patriarcal. Por su parte, varios factores influyen en la situación socioeconómica de las mujeres y son el impulso para tomar la decisión de ser gestante. La posición de desventaja en la que se encuentran en el mercado laboral está históricamente marcada por su rol social que les fue adjudicado siglos atrás y que pertenece al ámbito privado, y que, a pesar de la progresiva conquista de derechos, sigue latente en la sociedad. Las labores domésticas, el cuidado de hijos y ancianos, falta de formación como consecuencia de lo anterior, o tradiciones culturales y familiares, en la mayoría de los casos, impiden a que la mujer consiga una estabilidad laboral o incluso, en varios casos, le imposibilita el ingreso al mercado de trabajo. A este respecto, una persona que se encuentra en una situación vulnerable que genera circunstancias de necesidad, va a aceptar una oferta cuyas condiciones no serían favorables si no se hallara en esta posición. Así, de acuerdo con lo señalado anteriormente, la relación comercial que existe entre las partes del contrato de subrogación se desarrolla en un contexto en el que predomina la asimetría económica, social y educacional entre ambas: los comitentes suelen ser personas de mejor posición económica y mejor educadas que las gestantes, y estas últimas normalmente provienen de los países en vía de desarrollo que viven en la extrema pobreza. En este sentido, el mercado de subrogación produce un efecto peligroso que lleva a la explotación, tráfico de mujeres y secuestros de niñas y niños. En el caso de varios países asiáticos, la estructura patriarcal de la sociedad somete a las mujeres a la explotación laboral. En el contexto global en el que se encuentran estas mujeres, la opción de decidir libremente se convierte en una obligación. La situación de necesidad de ambas partes ha sido utilizada por el mercado que ha visto una oportunidad de ganancia en la figura de gestación por sustitución. El hecho de prevalecer en nuestra sociedad valores conservadores y sumando al prototipo de la mujer como madre, muchas veces lleva a las personas a cumplir con las expectativas sociales a toda costa. Por su parte, el sistema capitalista ha creado una nueva forma de negocio, aprovechándose de la desesperación de, por un lado, las personas infériles que por la presión social y familiar hacen todo lo posible para poder tener un hijo con el mismo ADN que ellos, y, por otro lado, de las mujeres pobres que, en gestar a un feto para otros, encuentran la única forma de sobrevivir. En este sentido, el sistema convierte a las personas en mercancías, generando cada vez mayor desigualdad social entre los países occidentales y los que están en vía de desarrollo.

Impacto psicosocial en las personas nacidas con estas prácticas

Si bien el nuevo Código Civil hace referencia al derecho que tienen las personas a saber que nacieron mediante estas nuevas tecnologías, establece, asimismo, que sólo pueden acceder a información biogenética, biomédica del donante “cuando es relevante para la salud” y que se la puede brindar el centro médico donde retiró la muestra. También determina que las personas nacidas por donación únicamente pueden recibir información identitaria de las personas donantes a través de un proceso judicial y con un motivo fundado. Entre quienes promueven la necesidad de que la donación de gametas deje de ser anónima se suele mencionar el potencial riesgo a la consanguinidad a la hora de formar pareja en un futuro. Además de causas de sanitarias, creemos que puede ser importante, para las personas nacidas con estas prácticas, conocer la identidad de las personas que donaron gametas, porque esto puede ayudar, en

algunos casos, a evitar procesos de crisis de identidad, aunque implique, en ciertas ocasiones, ruptura del vínculo con la persona gestante.

El Código Civil y Comercial define en su artículo 562 qué se entiende por voluntad procreacional, reafirmando que las y los nacidos por las técnicas de reproducción humana asistida son hijas e hijos de quien dio a luz y del hombre o de la mujer que prestó su consentimiento, siempre que éste se encuentre debidamente inscripto en el Registro Civil, con independencia de quién haya aportado los gametos. Esto deja en segundo lugar el dato genético en cuestiones filiatorias. Así, toda persona que se somete a tratamiento de reproducción debe prestar el consentimiento. Si se trata de una mujer sola que debe apelar a la donación de espermatozoides, la voluntad procreacional y correspondiente consentimiento debidamente protocolizado e inscripto en el registro civil, hace generar vínculo filial con esta; de este modo, las técnicas de reproducción asistida constituyen un supuesto de monoparentalidad originaria. Si se trata de una pareja, casada o no, de igual o diverso sexo, ambos integrantes de la pareja también deben proceder a prestar el correspondiente consentimiento informado para generar vínculo filial con la niña o el niño que nace, hayan aportado o no material genético.

Epigenética y fenotipo

El protagonismo en ascenso de la epigenética, mencionada en el capítulo 7, también se despliega en el escenario de la ovodonación. Esta disciplina nos permite explicar todos aquellos mecanismos que van a modificar la expresión de los genes, pero sin alterar la secuencia de ADN. Su aparición generó un gran revuelo porque por mucho tiempo en el ámbito de la ciencia y, aún hoy día, se tiene la idea de que únicamente nuestros genes nos condicionan y predeterminan. Muchas veces se genera un duelo genético a la hora de decidir la maternidad a partir de la donación de ovocitos, el pensar “como yo no pongo el óvulo, no va a ser mi hijo” y por lo tanto no habrá parecidos fenotípicos. Sin embargo, es ya bien conocido que los hábitos saludables en la persona gestante receptora y un medio sociocultural armónico, son tan o más poderosos que la carga genética contenida en el núcleo de un óvulo. Hay que tener en cuenta que la genética es una base, pero no todo viene marcado por los genes, y el desarrollo en el útero, el contacto con la microbiota vaginal durante el parto, la educación, los valores y el entorno familiar y social tienen un gran papel en el desarrollo. Las niñas y los niños al nacer llevan la carga genética de los gametos que lo han formado. Desde el momento del nacimiento y en la formación como persona, en la gesticulación, el tono de voz, el carácter, etc. hay una gran parte que es adquirida. El ambiente tiene un efecto muy potente sobre el desarrollo del embrión, a tal punto que decimos que el cuerpo gestante tiene influencia sobre la genética. Eso ya es un hecho explicado y totalmente fundamentado gracias a la epigenética.

A modo de cierre

Para ir cerrando este capítulo, y en coherencia con el planteo que hicimos en el comienzo, nos parecía importante poner en debate una problemática como la seleccionada, en la cual diversos conceptos estructurantes de la biología y la genética fueron puestos en juego, de manera interrelacionada y contextualizada, atendiendo a las controversias que pudieran presentarse en torno a ellos. Tuvimos en cuenta la diversidad de actores y actrices sociales que

intervienen en esta problemática, a saber, la ciudadanía, integrantes de organismos estatales, de organismos de ciencia y tecnología, instituciones del sistema de salud, del sector público y privado, empresas, instituciones educativas, medios de comunicación, entre otros posibles. Creemos que es difícil arribar a una o varias conclusiones concretas al abordar el tema de las tecnologías reproductivas, por lo variable que pueden ser las diferentes sociedades, países, culturas e individuos. En el ejercicio pleno de la autonomía, dos personas pueden tener criterios diferentes con respecto a si es o no correcto pagar para obtener un ovocito; pero más allá de las cuestiones éticas y morales, es necesario sopesar los intereses y deseos de cada persona involucrada en estas prácticas. Existen situaciones que no merecen discusión, dadas sus características claramente apartadas de la ética, como son la venta de gametas y embriones sin consentimiento de las personas donantes, la obtención de ovocitos para no someterse a estimulación ovárica y el engaño a parejas sometidas a procedimientos de fecundación asistida sobre el número de gametas obtenidos para comerciar con el resto. Mientras, los filósofos defienden la autonomía y dignidad de las y los pacientes y donantes, las y los juristas legislan sobre el derecho de las parejas a reproducirse y el derecho de las personas nacidas producto de estas técnicas a conocer sus orígenes, y las biólogas y los biólogos defienden la factibilidad de los avances técnicos logrados. Probablemente, el papel de los equipos de salud sea el más conciliador al sopesar todo esto para lograr el beneficio posible de las partes involucradas y así evitar las potenciales lesiones físicas y emocionales (Cortiñas, 2001).

Esperamos que la lectura de este libro de cátedra no solo haya facilitado la comprensión y reflexión crítica sobre los contenidos de la materia, desde una perspectiva de géneros y derechos humanos, sino que también haya contribuido a la formación de las y los lectores en principios de diversidad, inclusión y equidad que luego podrán ser aplicados a la asistencia, acompañamiento y cuidado de las personas gestantes y sus familias.

Referencias

- Artículo 562 del Código Civil y Comercial de la Nación: Voluntad procreacional. Código civil y Comercial Comentado. Recuperado de: <https://leyfacil.com.ar/codigo-civil-y-comercial/articulo-562/>
- Barrancos, D. (2015). Dilemas éticos de la reproducción tecno-mediada: una reflexión más allá de la cosmovisión religiosa. Centro de Estudios e Investigaciones Laborales. Área Sociedad, Cultura y Religión. Sociedad y Religión; XXV; 44; 10-2015; 155-179
- Massarini A. y Schneck, A. (2015). *Ciencia entre todxs. Tecnociencia en contexto social. Una propuesta de enseñanza*. Bs. As. Paidós
- Cortiñas S., Paula. (2001). Ética y donación del gameto femenino. Interciencia, 26(9), 404-411. Recuperado el 17 de marzo de 2023, de http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S03788442001000900007&lng=es&tln_g=es.
- Nietzsche Alejandro, Raiti Laura, Santarsiero Gilda Santarsiero, Velázquez Lilia. (20 de mayo de 2022). Ovodonación y epigenética: más allá de los genes, ciento por ciento mi hijo. Farmacia

en foco, publicación digital de la facultad de farmacia y bioquímica, UBA.

<http://enfoco.ffyb.uba.ar/content/ovodonaci%C3%B3n-y-epigen%C3%A9tica-m%C3%A1s-all%C3%A1/A1-de-los-genes-ciento-por-ciento-mi-hijo>

Oliva Lorena (18 de mayo de 2014). Identidad desconocida: el lado no previsto de la fertilización asistida. La Nación, edición impresa. Recuperado de : <https://flacso.org.ar/noticias/identidad-desconocida-el-lado-no-previsto-de-la-fertilizacion-asistida/>

Szygendowska Marta (2021). La gestación por sustitución como una forma de mercantilización del cuerpo femenino. *Revista de Derecho* (Valdivia)] Vol. XXXIV - Nº 1 - JUNIO 2021 - ISSN 0716-9132 / 0718-0950 Páginas 89-109. DOI:<http://dx.doi.org/10.4067/S0718-09502021000100089>

Las autoras

Coordinadoras

Rosenberg, Carolina Elena

Doctora en Ciencias Naturales y Licenciada en Biología, Facultad de Ciencias Naturales y Museo, Universidad Nacional de La Plata (UNLP); Especialista en Educación en Ciencias Exactas y Naturales y Especialista en Pedagogía de la Formación, Facultad de Humanidades y Ciencias de la Educación, Especialista en Docencia Universitaria, UNLP; Especialista en Enseñanza de la Biología para una Cultura Científica, Ministerio de Educación, Ciudad de Buenos Aires, Postítulo de Actualización Académica en ESI, Ministerio de Educación Argentina, Postítulo Especialización Docente en Educación Ambiental, Dirección General de Cultura y Educación Provincia de Buenos Aires, Profesora Adjunta ordinaria, Biología e Introducción a la Biología Molecular y Ambiente y Nutrición, Lic. en Nutrición, Facultad de Ciencias Médicas (FCM), UNLP, Jefa de trabajos prácticos Biología Celular y Genética, Lic. en Obstetricia, FCM, UNLP y docente en pregrado de la UNLP. Autora de numerosos aportes bibliográficos sobre enseñanza de la biología con perspectiva de género y educación ambiental integral.

Madrid, Viviana Graciela

Doctora en Ciencias Naturales, Facultad de Ciencias Naturales y Museo, Universidad Nacional de La Plata (UNLP). Licenciada en Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad Nacional de Mar del Plata. Especialista en Docencia Universitaria (UNLP). Jefa de trabajos prácticos en la cátedra Biología Celular y Genética, Lic. en Obstetricia, Facultad de Ciencias Médicas (FCM), UNLP. Ayudante diplomada en las cátedras Biología e Introducción a la Biología Molecular, y Ambiente y Nutrición, Lic. en Nutrición, FCM, UNLP. Profesional especialista en Control de Calidad de productos biológicos, Dirección provincial Instituto Biológico Dr.“Tomás Perón”, Ministerio de Salud provincia de Buenos Aires. Se ha desempeñado en tareas de investigación como becaria en Centro de Endocrinología Experimental y Aplicada (CENEXA-CONICET-La Plata). Autora y coautora de capítulos de libros y artículos científicos publicados en revistas de impacto.

Autoras

Del Re, Claudia Luján

Profesora en Ciencias Biológicas, Facultad de Humanidades y Ciencias de la Educación (FaHCE) de la Universidad Nacional de La Plata (UNLP); Diplomada en Enseñanza de las Ciencias en Carreras Científico –Tecnológicas (UNQUI); Especialista en Enseñanza de la Biología para una Cultura Científica (GCABA); Especialista en Educación Ambiental (GDEBA – DGCYE); Tesista en Maestría y Especialización en Educación en Ciencias Exactas y Naturales,

(FaHCE – UNLP). Autora y co-autora del cuadernillo de Ingreso a la carrera de Lic. Licenciada en Obstetricia y docente del curso de Ingreso a la vida universitaria 2022 -2023 (FCM - UNLP). Ayudante diplomada en Biología y Genética de la Licenciatura en Obstetricia (FCM -UNLP). Titular de los espacios Genética Molecular, Enseñanza de las Ciencias Naturales, Enseñanza de la Química, Biología y Laboratorio II en ISFD. Docente en el Nivel Secundario de la ciudad de La Plata.

Ferretti, Valeria Alejandra

Doctora en Ciencias Naturales y Licenciada en Biología, Facultad de Ciencias Naturales y Museo (FCNyM), Universidad Nacional de La Plata (UNLP). Finalizando la Especialización en Docencia Universitaria (UNLP). Docente en la cátedra de Histología y Embriología animal (FCNyM), en Anatomía e Histología de la Facultad de Ciencias Exactas (UNLP), en Biología y Genética de la Lic. en Obstetricia y en Biología e Intr. a la Biología Molecular de la Lic. en Nutrición, Facultad de Ciencias Médicas (UNLP). Se ha desempeñado en tareas de investigación como becaria doctoral y postdoctoral en Centro de Investigaciones Inmunológicas Básicas y Aplicadas (CINIBA-CICPBA-UNLP) y como pasante de posgrado en el Centro de Química Inorgánica (CEQUINOR-CONICET). Autora y Coautora de varios artículos científicos y revisiones científicas en revistas internacionales de alto impacto en el ámbito de la biología molecular del cáncer.

Biología celular y genética: la licenciatura en obstetricia como contexto de enseñanza y aprendizaje / Carolina Elena Rosenberg. [et al.]; Coordinación general de Carolina Elena Rosenberg; Viviana Madrid.- 1a ed. - La Plata: Universidad Nacional de La Plata ; La Plata : EDULP, 2025.
Libro digital, PDF - (Libros de cátedra)

Archivo Digital: descarga
ISBN 978-950-34-2523-7

1. Biología Celular. 2. Genética. 3. Obstetricia. I. Rosenberg, Carolina Elena
II. Rosenberg, Carolina Elena, coord. III. Madrid, Viviana, coord.
CDD 618.2

Diseño de tapa: Dirección de Comunicación Visual de la UNLP

Universidad Nacional de La Plata – Editorial de la Universidad de La Plata
48 N.º 551-599 / La Plata B1900AMX / Buenos Aires, Argentina
+54 221 644 7150
edulp.editorial@gmail.com
www.editorial.unlp.edu.ar

Edulp integra la Red de Editoriales Universitarias Nacionales (REUN)

Primera edición, 2025
ISBN 978-950-34-2523-7
© 2025 - Edulp

n
naturales


edulp
EDITORIAL DE LA UNLP



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE LA PLATA