



Secretaría de Educación de Medellín  
Institución Educativa Fe y Alegría Aures  
“Educar para la vida con dulzura y firmeza”



Guía de trabajo en casa 2021

<b>Area:</b> Ciencias Naturales y Educación Ambiental	<b>Asignatura:</b> Biología	<b>Grado:</b> 10°	<b>Intensidad Horaria</b> 2h/semana
<b>Profesor:</b> Edilberto Rodas Cardona	<b>Año:</b> 2021	<b>Periodo:</b> 3	<b>Semanas:</b> 01 a 10
<b>Entorno:</b> Vivo	<b>Procesos:</b> celular, orgánico y ecosistémicos.		

**Fecha**

Tercer periodo académico, según se programa institucionalmente (entregar hasta la quinta semana).

**Contenidos de Aprendizaje (Temas)**

- |   |   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Transporte de sustancias a través de la membrana plasmática</li><li>• El transporte de agua en la membrana plasmática</li><li>• Estructura del DNA</li><li>• Replicación del DNA</li><li>• Transmisión</li><li>• Traducción</li><li>• RNA</li><li>• Síntesis de proteínas</li><li>• Bacterias</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Virus</li><li>• Resistencia a los antibióticos</li><li>• Ciclos biogeoquímicos</li><li>• Acumulación de sustancias tóxicas</li><li>• Intervención humana en los ciclos biogeoquímicos</li><li>• Factores que modifican los ciclos biogeoquímicos</li><li>• Organismos transgénicos para la resistencia a microorganismos</li><li>• Bioética</li><li>• Importancia de las bacterias para el ser humano</li></ul> |
|---|---|

**Indicador de logro**

- Explica el rol de la membrana plasmática en el mantenimiento del equilibrio interno de la célula, y describe la interacción del agua y las partículas (ósmosis y difusión) que entran y salen de la célula mediante el uso de modelos.
- Establece relaciones entre los genes, las proteínas y las funciones celulares.
- Interpreta a partir de modelos la estructura del DNA y la forma como se expresa en los organismos, representando los pasos del proceso de traducción (es decir, de la síntesis de proteínas).
- Explica los principales mecanismos de cambio en el DNA (mutación y otros) identificando variaciones en la estructura de las proteínas que dan lugar a cambios en el fenotipo de los organismos y la diversidad en las poblaciones.
- Argumenta, basado en evidencias, los impactos bioéticos, legales, sociales y ambientales generados por el uso de transgénicos, clonación y terapias génicas.
- Comprende que la biotecnología conlleva el uso y manipulación de la información genética a través de distintas técnicas (fertilización asistida, clonación reproductiva y terapéutica, modificación genética, terapias génicas), y que tiene implicaciones sociales, bioéticas y ambientales.
- Explica los usos de la biotecnología y sus efectos en diferentes contextos (salud, agricultura, producción energética y ambiente).

**Actividades y Recursos**

Para realizar sus productos académicos, como los **contenidos temáticos (talleres)**, los diferentes **tipos de preguntas**, sus preguntas de **investigación**, **exposiciones** y ampliar la información sobre los contenidos temáticos, los estudiantes deben **usar la biblioteca que tengan disponible**, sus **textos y computador si lo tienen**, las explicaciones y orientaciones del docente en clases virtuales, los **correos** que el profesor envía con la información necesaria para que resuelvan sus trabajos, los encuentros en Hangouts, Meet y Zoom, más la **plataforma Moodle**.

Los registros de los contenidos, las preguntas y los avances del proyecto de investigación se elaboran **a mano** y en el **cuaderno de Biología**, pues **leer** y **escribir** le permite disfrutar de sus

propios logros y aprender de sus equivocaciones. Se pretende, además, orientar hacia el uso adecuado del vocabulario, tanto en la expresión oral como en la escrita, por este motivo escribir o hablar con coherencia permite una mejor comunicación, pues se evitan repeticiones mecánicas que no permiten comprender, interpretar, valorar, crear ni enjuiciar los conocimientos.

Recuerde elaborar y presentar mínimo 20 preguntas con Tipo I, IV, y abiertas, como ya se le ha enseñado a hacerlas (ver metodología) y continuar con su **proyecto de investigación en su hogar**.

Lea con atención el documento ciclo celular y las funciones vitales (de relación), consulte para ampliar los siguientes aspectos:

Genética de las Bacterias y de los Virus con sus clasificaciones, ciclos biogeoquímicos, acumulación de sustancias tóxicas, intervención humana en los ciclos biogeoquímicos, factores que modifican los ciclos biogeoquímicos, organismos transgénicos para la resistencia a microorganismos, importancia de las bacterias para el ser humano.

Recuerde consignar los **conceptos** con las **ilustraciones** (lámina, dibujo, diagrama, esquema, fotografía o fotocopia) con su respectivo pie de foto, es decir, explicando que quiere representar con dicha ilustración.

### **Las células y el proceso de transporte**

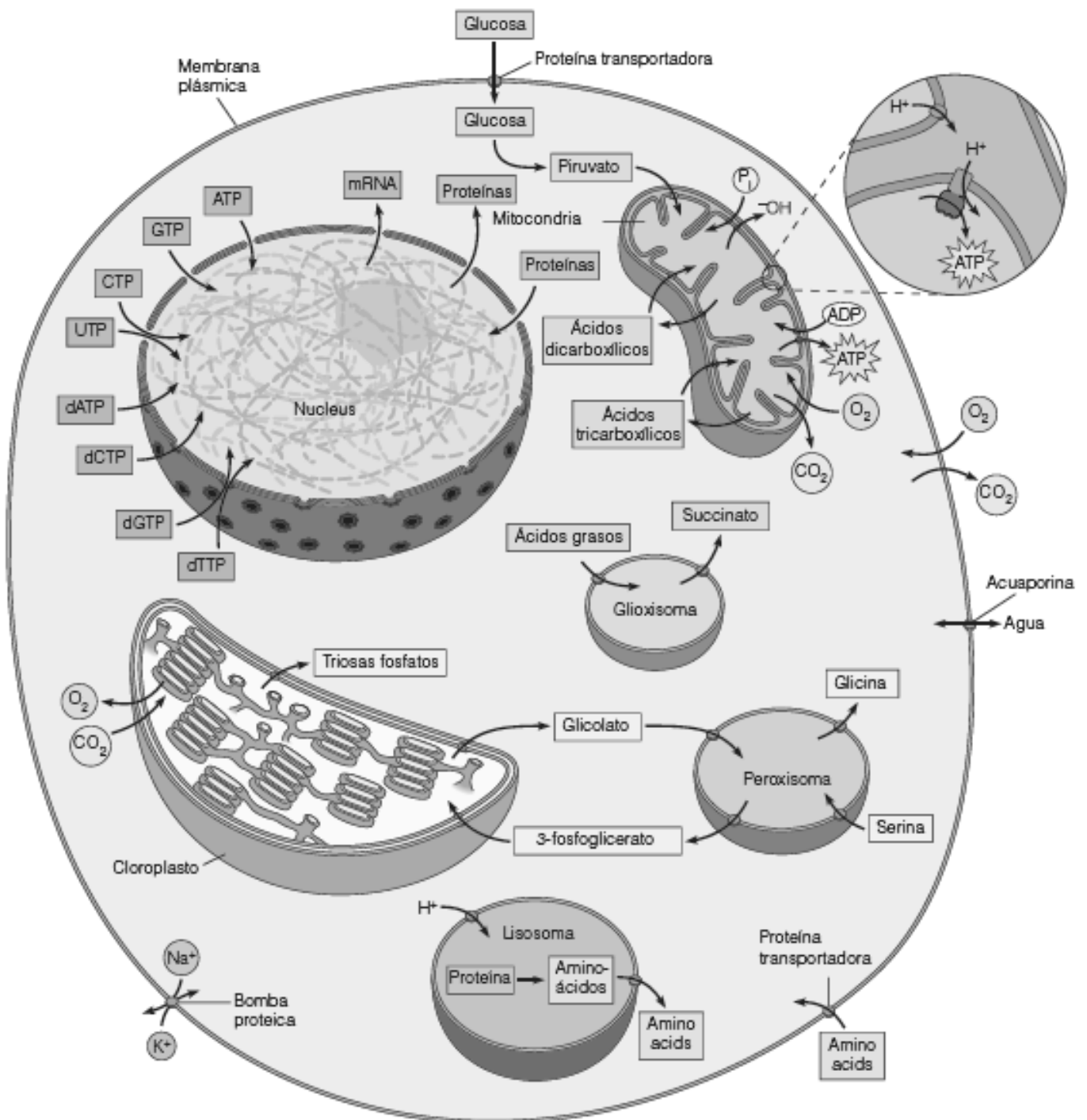
El mundo de la célula, 6ta Edición - Becker Kleinsmith Hardin, Cap. 8

Una característica esencial de cada célula o compartimiento intracelular, es su capacidad para acumular una variedad de sustancias en concentraciones, a menudo significativamente diferentes a las del medio que les rodea. Algunas de estas sustancias son macromoléculas, que entran y salen de la célula por mecanismos que serán analizados en otros capítulos. Es importante recordar sobre la *endocitosis* y la *exocitosis*, procesos de transporte en masa que permiten el movimiento de sustancias encerradas en vesículas limitadas por membranas.

Por muy importantes que sean los procesos antes citados, la mayoría de las sustancias que atraviesan una membrana no son macromoléculas, sino iones y pequeñas moléculas orgánicas en disolución —en otras palabras, *solutos*—. Estos solutos atraviesan la membrana en fila de a uno, un ion o una molécula cada vez. Los iones más comúnmente transportados son el sodio ( $\text{Na}^+$ ), el potasio ( $\text{K}^+$ ), el calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ), el cloruro ( $\text{Cl}^-$ ) y el hidrógeno ( $\text{H}^+$ ).

La mayoría de las moléculas orgánicas de pequeño tamaño que son transportadas, son *metabolitos*-sustratos, productos intermedios y productos finales de rutas metabólicas, que se verifican en la célula o sus orgánulos. Los ejemplos más comunes son los de los azúcares, los aminoácidos y los nucleótidos. Estos solutos están casi siempre más concentrados en el interior de la célula u orgánulo, que en el exterior. Muy pocas reacciones o procesos celulares podrían verificarse a una tasa razonable, si las concentraciones a las que se encontrarán los sustratos fueran las del exterior celular. En algunos casos, como en la señalización eléctrica de neuronas y células musculares, el movimiento regulado de iones a través de la membrana, es el elemento central.

Así pues, el **transporte**, la capacidad de mover selectivamente iones y moléculas orgánicas a través de una membrana, es un proceso básico en la función celular. La importancia del transporte queda demostrada por el hecho de que, aproximadamente el 20% de los genes identificados en la bacteria *Escherichia coli*, están implicados en dicho proceso. En la siguiente Figura se resumen algunos de los fenómenos de transporte que tienen lugar en una célula eucariota.



### Los solutos cruzan la membrana por difusión simple, difusión facilitada o transporte activo.

El movimiento de solutos a través de una membrana se realiza mediante tres tipos de mecanismos. Algunas moléculas apolares pequeñas, como el oxígeno, el dióxido de carbono y el etanol, atraviesan la membrana por *difusión simple* -movimiento de solutos a través de la bicapa lipídica, en la dirección dictada por la diferencia de concentración del soluto entre ambos lados de la membrana-. Sin embargo, para la mayoría de los solutos, el movimiento a través de la membrana, con una tasa significativa, sólo es posible por la presencia de *proteínas transportadoras* -proteínas integrales de membrana, que reconocen sustancias con una alta especificidad, acelerando su traslocación-. En algunos casos, las proteínas de transporte permiten la *difusión facilitada* de solutos, moviéndolos a favor del gradiente de energía libre (gradiente de concentración, de carga o ambos), en la dirección del equilibrio termodinámico. En otros casos, las proteínas transportadoras permiten el transporte activo de

solutos en contra de su respectivo gradiente de energía libre, en un proceso endergónico acoplado a la hidrólisis de ATP o al transporte concomitante de otro soluto, generalmente un ion, como  $H^+$  o  $Na^+$ , a favor de su gradiente de energía libre.

### **El movimiento de solutos a través de la membrana está determinado por su gradiente de concentraciones o su potencial electroquímico.**

El movimiento de una molécula sin carga neta, viene determinado por el **gradiente de concentración** de dicha molécula a ambos lados de la membrana. La difusión facilitada de una molécula, implica su movimiento exergónico a favor del gradiente de concentración, mientras que el transporte activo implica el movimiento en contra de dicho gradiente y requiere aporte energético.

El movimiento de un ion, por otra parte, depende de su **potencial electroquímico**, que resulta de la integración de los gradientes de concentración y de carga, a ambos lados de la membrana. La difusión facilitada de un ion, implica el movimiento exergónico en la dirección dictada por su potencial electroquímico, mientras que el transporte activo se caracteriza por el movimiento de ese ion en contra de su potencial electroquímico. De hecho, es el transporte activo de iones quien genera el gradiente de cargas o **potencial de membrana ( $V_m$ )**, responsable de que un lado de la membrana tenga una carga neta negativa y el otro lado, positiva.  $V_m$  se expresa en voltios (V) o milivoltios (mV). La mayoría de las células tienen un exceso de solutos cargados negativamente en su interior, y por convención se dice que tiene un potencial de membrana negativo. Esta diferencia de carga favorece la entrada de cationes y la salida de aniones, a la vez que se opone a la salida de cationes y entrada de aniones.

En sentido estricto, a la hora de considerar el transporte iónico, debe usarse el término «potencial electroquímico» para designar el efecto combinado del gradiente de concentración y el potencial de membrana. Para muchos lectores, sin embargo, el término «gradiente electroquímico» es probablemente más fácil de entender. Usaremos ambos términos, pero preferentemente el de potencial electroquímico.

### **La membrana plasmática del eritrocito como ejemplo de los mecanismos de transporte**

Éstas están entre las proteínas de transporte más estudiadas y, por tanto, entre las mejor comprendidas. Para asegurar la distribución de oxígeno a los tejidos desde de los eritrocitos, tienen que intercambiarse a través de la membrana, no sólo el  $O_2$ , sino también el  $CO_2$  y el ion bicarbonato ( $HCO_3^-$ ), así la glucosa, que sirve como fuente principal de energía, es también importante el mantenimiento del potencial de membrana, gracias al transporte activo de iones potasio hacia el interior y iones sodio hacia el exterior. Por último, intervienen también unos *canales* o poros especiales, que permiten la entrada y salida rápidas de agua y iones, como respuesta a las necesidades de la célula.

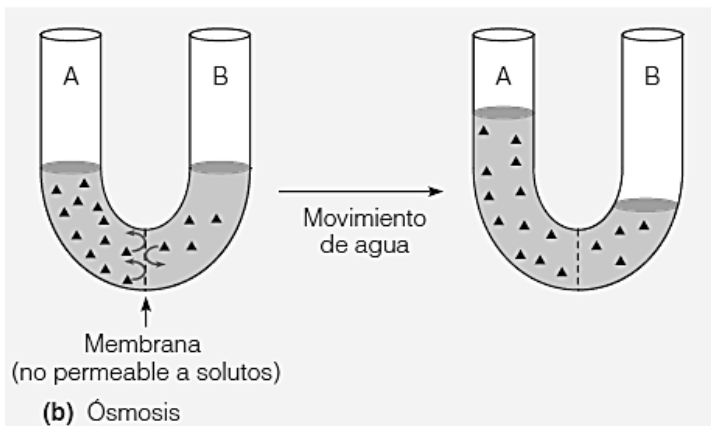
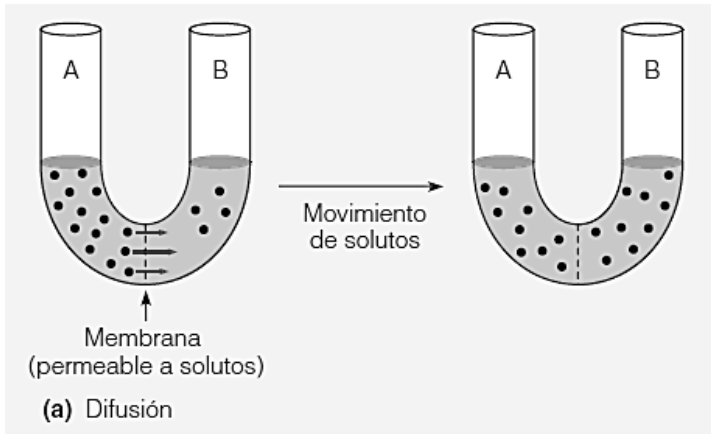
### **Difusión simple: movimiento no asistido a favor de gradiente.**

La forma más sencilla por la que un soluto puede pasar de un lado a otro de la membrana es la **difusión simple**, movimiento neto no asistido de un soluto desde una región donde su concentración es mayor, a otra donde ésta es menor. Dado que las membranas presentan una zona central hidrófoba, la difusión simple es un proceso relevante sólo para moléculas pequeñas y relativamente poco polares. Tales moléculas acceden a la bicapa lipídica, por un lado, difunden pasivamente a través de ella y emergen por el otro lado, desde donde pasan, de nuevo, al medio acuoso. El oxígeno es un modelo de molécula pequeña y no polar, que atraviesa fácilmente la bicapa lipídica hidrófoba, por difusión simple. Esta circunstancia permite que los eritrocitos del sistema circulatorio tomen oxígeno en los pulmones y lo liberen luego en los tejidos. En los capilares de los tejidos corporales, donde la concentración de oxígeno es baja, éste es liberado desde la hemoglobina y difunde pasivamente desde el citoplasma del eritrocito hacia el plasma sanguíneo y desde allí a las células que limitan los capilares. En los capilares pulmonares se verifica el proceso contrario: el oxígeno difunde desde el aire inhalado en los pulmones, donde su concentración es mayor, al citoplasma de

los eritrocitos, donde la concentración es menor. El dióxido de carbono también atraviesa las membranas por difusión simple; sin embargo, la mayoría del  $\text{CO}_2$  viaja en forma de ion bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ).

No es de extrañar que el dióxido de carbono y el oxígeno atraviesen la membrana en sentido opuesto, difundiendo aquél desde los tejidos hacia los pulmones.

### La difusión mueve a los solutos hasta alcanzar el equilibrio.



Con independencia de cómo se distribuya inicialmente una población de moléculas, la difusión tiende a crear una solución en la cual la concentración es la misma en todas partes. Consistente en dos cámaras separadas por una membrana permeable a las moléculas del soluto no cargado S, representadas por puntos negros. Inicialmente la cámara A tiene una mayor concentración de S que la cámara B. Si el resto de las condiciones son las mismas, el movimiento aleatorio de moléculas a través de la membrana, en ambas direcciones, hará que se produzca un desplazamiento neto de S desde la cámara A hacia la cámara B. Cuando la concentración de S sea igual a ambos lados de la membrana, el sistema habrá alcanzado el equilibrio; el movimiento aleatorio de moléculas de un lado a otro continúa, pero no se producen cambios netos en la concentración. Así pues, *la difusión es siempre un movimiento que conduce al equilibrio*. Otra forma de expresar esto es que la difusión siempre

tiende a la reducción de la energía libre. Como aprendimos, las reacciones químicas y los procesos físicos proceden siempre, de acuerdo con el segundo principio de la termodinámica, hacia la disminución de la energía libre. La difusión a través de las membranas no es una excepción: la energía libre se minimiza conforme las moléculas se mueven a favor de su gradiente de concentración y los iones fluyen siguiendo su gradiente electroquímico. Aplicaremos de nuevo este principio cuando calculemos la variación de energía libre,  $\Delta G$ , debida al transporte de moléculas y iones a través de membranas. En la mayoría de los procesos de transporte en las membranas, el cambio en la energía libre depende sólo de los gradientes de concentración o electroquímico, pero también contribuyen otros factores, como el calor, la presión o la entropía, y en ciertos casos, es necesario tomarlos también en consideración. Por tanto, en términos estrictos, *la difusión progresa siempre desde regiones de mayor a menor energía libre*. En el equilibrio termodinámico, no existe movimiento neto, pues la energía libre del sistema es mínima.

### Ósmosis es la difusión de agua a través de una membrana con permeabilidad selectiva.

Ciertas propiedades del agua hacen que ésta se comporte de una manera peculiar. En primer lugar, las moléculas de agua no están cargadas y, por tanto, no se ven afectadas por el potencial de membrana. Más aún, la concentración de agua a ambos lados de la membrana no presenta una diferencia apreciable. Entonces, ¿quién determina el sentido en el cual difunden las moléculas de agua? Cuando un soluto se disuelve en agua, las moléculas del

solutos interrumpen la ordenada red de interacciones tridimensionales, que habitualmente tiene lugar entre las moléculas de agua, aumentando la entropía y disminuyendo la energía libre del sistema. El agua, como otras sustancias, tiende a difundir desde áreas de mayor energía libre a otras en las cuales es menor. Así pues, el agua tiende a moverse desde regiones de menor concentración de solutos (energía libre alta) a las de mayor concentración de solutos (energía libre baja). Este principio se ilustra en la **b** de la figura anterior. Las cámaras A y B de la **a** están ocupadas por disoluciones con diferente concentración de soluto y separadas por una membrana de permeabilidad selectiva, permeable al agua, pero no al soluto en disolución. En estas condiciones, el agua se mueve o difunde a través de la membrana, desde la cámara A la cámara B. Tal movimiento de agua, en respuesta a diferencias de concentración de solutos, se llama **ósmosis**. El movimiento osmótico de agua a través de una membrana se produce siempre desde el lado de mayor energía libre (es decir, con la menor concentración de soluto) hacia el lado de menor energía libre (es decir, con la mayor concentración de soluto). Para la mayoría de las células, esto significa que el agua tenderá a moverse hacia el interior, pues la concentración de solutos es siempre mayor en el interior que en el exterior. Si no se controla, la entrada de agua puede causar el hinchamiento y posible ruptura de la célula.

### **La difusión simple está limitada a moléculas pequeñas no polares.**

Para conocer los factores que influyen en la difusión de solutos a través de una membrana, los científicos usan a menudo modelos de membrana. Un importante avance en el desarrollo de tales modelos se debe a los trabajos de Alec Bangham y sus colaboradores, que en 1961 descubrieron que los lípidos extraídos de membranas celulares se dispersaban en el agua, formando liposomas, pequeñas vesículas de aproximadamente 0,1  $\mu\text{m}$  de diámetro, constituidas por una bicapa lipídica, cerrada, esférica y carente de proteínas. Bangham demostró que mientras se forman los liposomas, es posible atrapar en ellos solutos como los iones potasio y posteriormente medir la tasa con la cual los solutos se escapan por difusión a través de la bicapa del liposoma. Los resultados fueron muy importantes: los iones como el potasio y el sodio quedaban atrapados en las vesículas durante días, mientras que las moléculas pequeñas sin carga tales como el oxígeno, se intercambiaban tan rápidamente, que la tasa de transporte era difícilmente medible.

La conclusión lógica fue que las bicapas lipídicas son la barrera primaria de permeabilidad de una membrana. Las moléculas pequeñas sin carga pueden atravesar la barrera por difusión simple, mientras que los iones sodio y potasio prácticamente no pasan. Con base en experimentos posteriores de muchos investigadores, que utilizaron diferentes tipos de bicapas lipídicas y miles de solutos diferentes, podemos predecir, con considerable fiabilidad, cómo difunde un soluto a través de una bicapa lipídica. Los tres factores que afectan sustancialmente a la difusión de solutos, son el tamaño, la polaridad y la carga -si el soluto es un ion-. Consideraremos a continuación cada uno de estos factores.

**Tamaño del soluto.** En términos generales, las bicapas lipídicas son más permeables a las moléculas pequeñas que a las grandes. Las moléculas pequeñas más relevantes para la función celular son el agua, el oxígeno y el dióxido de carbono. Las membranas son bastante permeables a estas moléculas; no se requieren mecanismos de transporte específicos para introducirlas o sacarlas de las células. Pero incluso estas moléculas tan pequeñas no atraviesan la membrana libremente. Las moléculas de agua, por ejemplo, difunden a través de una bicapa, ¡10.000 veces más despacio de lo que se mueven en ausencia de una membrana! La mejor manera de imaginar el movimiento pasivo de pequeñas moléculas a través de una membrana, es considerar que su difusión está limitada por la presencia de la bicapa lipídica, pero que ocasionalmente atraviesan dicha bicapa y se difunden al azar hacia el otro lado, donde abandonan de nuevo la membrana. La regla del tamaño sirve para moléculas de hasta aproximadamente unos cien daltons. El etanol ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ ; 46 daltons) y el glicerol ( $\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ ; 92 daltons) son capaces de difundir a través de membranas con una tasa de transporte razonable, pero no así la glucosa ( $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$ ; 180 daltons).

Las células precisan, por tanto, de proteínas insertadas en su membrana plasmática, que faciliten la entrada de glucosa y otros muchos solutos.

**Polaridad del soluto.** En general las bicapas lipídicas son relativamente permeables a moléculas no polares y menos permeables a las moléculas polares. Esto es debido a que las moléculas no polares se disuelven más fácilmente en la fase hidrófoba de la bicapa lipídica y así pueden atravesar la membrana mucho más rápidamente que las moléculas polares de tamaño similar.

La medición de la polaridad (o no polaridad) de un soluto es su *cociente de reparto*, que es la relación entre su solubilidad en un disolvente orgánico (como el octanol o un aceite vegetal) y su solubilidad en agua. En otras palabras, el equilibrio de distribución de un soluto, entre las fases acuosa y lipídica de una membrana, que determina cómo difundirá el soluto a través de dicha membrana. En general, cuanto más apolar o hidrófoba sea una sustancia, más rápidamente se mueve a través de una membrana. Nótese, por ejemplo, que un compuesto polar como la urea, con un bajo cociente de reparto, presenta también una permeabilidad relativamente baja. Sin embargo, puede disminuirse su polaridad añadiendo dos grupos metilo para formar dimetilurea, aumentando significativamente, tanto su cociente de reparto, como su permeabilidad, de hecho, ambos se incrementan aproximadamente en el mismo orden.

**Permeabilidad a iones.** La relativa impermeabilidad a las sustancias polares en general y a los iones en particular, es debida a su fuerte asociación con las moléculas de agua, que forman un *escudo de hidratación*. Para mover tales solutos en la membrana, se requiere que sean desnudados del agua, eliminando los enlaces entre los iones y las moléculas de ésta, en un proceso fuertemente endergónico. La rehidratación de los iones al otro lado de la membrana es, consecuentemente, un proceso exergónico. La asociación de los iones con las moléculas de agua para formar los escudos de hidratación es un fenómeno que restringe dramáticamente el transporte de iones a través de las membranas.

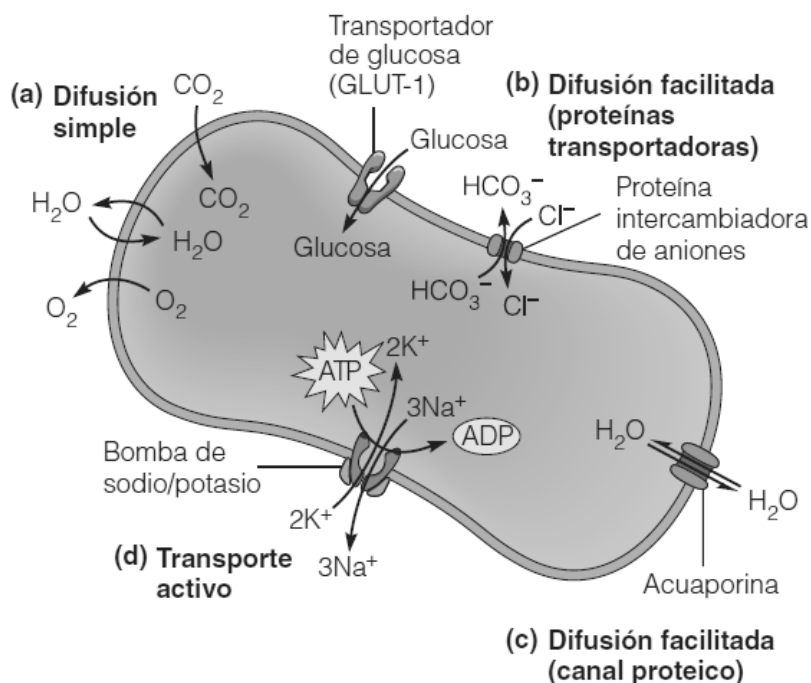
La impermeabilidad de las membranas a iones es muy importante para la actividad celular, puesto que todas las células deben mantener un potencial electroquímico de membrana para su correcto funcionamiento. En la mayoría de los casos se consigue con un gradiente de sodio (células animales) o de protones (casi todas las demás células). Análogamente, las mitocondrias y los cloroplastos dependen de gradientes de protones para poder funcionar. Por otra parte, las membranas deben dejar pasar iones de una forma controlada. Como veremos más adelante, las proteínas que facilitan el transporte de iones, sirven de canales hidrófobos de baja energía. Efectivamente, la interacción del ion con el interior relativamente hidrófilo del poro del canal, es en parte similar a la interacción con las moléculas de agua del ambiente acuoso existente a ambos lados de la membrana.

**La tasa de difusión simple es directamente proporcional al gradiente de concentraciones.**

Hasta aquí, nos hemos centrado sólo en los aspectos cualitativos de la difusión simple. Podemos ahora incidir en términos cuantitativos, considerando las propiedades termodinámicas y cinéticas del proceso. Termodinámicamente, la difusión simple es siempre un proceso exergónico y, por tanto, no requiere energía. Las moléculas individuales difunden al azar en ambos sentidos, pero el flujo neto es siempre en la dirección de la menor energía libre -que, en el caso de las moléculas no cargadas, significa a favor de gradiente de concentración-. Desde el punto de vista cinético, una propiedad básica de la difusión simple, es que la tasa neta de transporte de una sustancia, es proporcional a la diferencia de concentraciones de dicha sustancia a través de la membrana.

Como resumen de la difusión simple, haremos notar que es solamente relevante para moléculas tales como en etanol y el O<sub>2</sub>, que son lo suficientemente pequeñas y/o apolares para atravesar las membranas con una tasa razonable, sin que se precise la asistencia de proteínas transportadoras.

## Difusión facilitada: movimiento a favor de gradiente, asistido por proteínas



La mayoría de las sustancias en las células son demasiado grandes o demasiado polares para atravesar las membranas por difusión simple con tasas de transporte razonables, pese a ser un proceso exergónico. Estos solutos entran y salen de las células y de los orgánulos de forma eficaz gracias a la asistencia de **proteínas transportadoras**, que intervienen en el movimiento de solutos a través de la membrana. Si el proceso es exergónico, se denomina difusión facilitada, pues el soluto difunde en el sentido impuesto por el gradiente de concentraciones (en moléculas sin carga) o el gradiente

electroquímico (en iones). La función de las proteínas transportadoras es, simplemente, la de facilitar la difusión a favor de gradiente de sustancias polares o con carga, que, de otra manera, no podrían pasar.

Como ejemplo de difusión facilitada, consideremos el paso de glucosa a través de la membrana plasmática de un eritrocito (o para el caso, de cualquier célula del organismo). La concentración de glucosa es mayor en la sangre que en el eritrocito, por lo que su entrada es exergónica -es decir, no requiere aporte energético-. Sin embargo, la glucosa es muy grande y muy polar para poder difundir sin asistencia a través de la membrana; se requiere una proteína de transporte para facilitar su movimiento de entrada (véase anterior Figura, la **b**).

### Las proteínas transportadoras y los canales proteicos facilitan la difusión empleando mecanismos diferentes.

Las proteínas de transporte que intervienen en la difusión facilitada de pequeñas moléculas y iones, son proteínas integrales de membrana que contienen algunos, o incluso muchos, segmentos transmembranales. Desde el punto de vista funcional, estas proteínas se clasifican en dos tipos principales, que transportan los solutos de formas diferentes. Los **transportadores proteicos** (denominados también *permeasas*) captan una o más moléculas de soluto en un lado de la membrana, sufriendo luego un cambio conformacional que permite la transferencia del soluto hacia el otro lado de la membrana. Se supone que el transportador rodea a las moléculas de soluto de tal forma, que aísla a los grupos polares o cargados del interior no polar de la membrana. Los **canales proteicos**, por otra parte, constituyen *canales* hidrófilos que atraviesan la membrana y permiten el paso de solutos sin necesidad de grandes cambios conformacionales.

Algunos de esos canales son relativamente grandes e inespecíficos, tales como los *poros*, propios de las membranas externas de las bacterias, mitocondrias y cloroplastos. Los poros están formados por proteínas transmembrana denominadas porinas, que permiten la difusión, a través de la membrana, de solutos hidrófilos con pesos moleculares de hasta 600 Da. Sin embargo, la mayoría de los canales son pequeños y muy selectivos. Casi todos estos intervienen en el transporte de iones, por lo que son descritos como *canales iónicos*. El movimiento de solutos a través de canales iónicos es mucho más rápido que el transporte por



medio de transportadores proteicos, posiblemente porque no son necesarios cambios conformacionales complejos.

### **Las proteínas transportadoras alternan entre dos estados conformacionales.**

Uno de los motivos de interés en el estudio actual de las membranas es el concerniente a los mecanismos por los cuales las proteínas transportadoras facilitan el movimiento de solutos a través de membranas. Para las permeasas, la explicación más plausible es la del **modelo de conformación alternativa**, propuesto por S. Jonathan Singer y otros. De acuerdo con este modelo, un transportador es una proteína alostérica que alterna entre dos estados conformacionales, de forma que el lugar de unión del soluto está abierto o es accesible primero a un lado de la membrana y luego al otro. El soluto que se une a la proteína en un lado de la membrana, será liberado hacia el otro lado, cuando la proteína cambie a la conformación alternativa. Veremos en breve un ejemplo de este mecanismo, cuando discutamos la difusión limitada de glucosa en los eritrocitos.

### **Las proteínas transportadoras son análogas a las enzimas, por su especificidad y cinética.**

Como ya hemos señalado, las proteínas transportadoras son denominadas a menudo *permeasas*. El término es apropiado, porque el sufijo -asa sugiere una similitud entre estas proteínas y las enzimas. Como en las reacciones catalizadas por enzimas, la difusión facilitada implica la unión inicial del «sustrato» (el soluto a transportar) a un lugar específico de la superficie de la proteína (el lugar de unión al soluto). Tras la formación de un complejo intermedio «encima-sustrato» (el soluto unido al transportador), se liberará el «producto» (el soluto transportado).

**Especificidad de las Proteínas de Transporte.** Otra propiedad que comparten las permeasas y las enzimas, es la *especificidad*. Al igual que las enzimas, las proteínas de transporte son muy específicas, a menudo para un solo compuesto o un pequeño grupo de compuestos íntimamente relacionados e incluso a veces, para un determinado estereoisómero. Un buen ejemplo es la permeasa que facilita la difusión de glucosa hacia el interior de los eritrocitos (véase anterior Figura, la **b**). Esta proteína reconoce específicamente a la glucosa y a unos cuantos monosacáridos similares, como la galactosa y la manosa. Además, la permeasa es *estereoespecífica*: acepta a los isómeros D, pero no a los L de estos azúcares. Esta especificidad es posiblemente el resultado de un encaje muy preciso entre el soluto y el bolsillo de unión de la proteína transportadora.

**Porinas:** proteínas transmembranales que permiten el paso rápido de diversos solutos. Comparados con los canales iónicos, los poros de las membranas externas de las mitocondrias, cloroplastos y muchas bacterias, son bastante más grandes y mucho menos específicos. Estos poros se forman por proteínas denominadas **porinas**, que atraviesan varias veces la membrana. Las porinas bacterianas están entre las proteínas transmembranales cuya estructura ha sido determinada por cristalografía de rayos-X. Una característica esencial revelada por esta técnica es que los segmentos transmembranales de las porinas, no son hélices  $\alpha$ , sino cilindros cerrados de láminas  $\beta$ , denominados barriles  $\beta$ . Los barriles  $\beta$  tienen en su centro un poro lleno de agua. El interior del poro está limitado por cadenas laterales polares, mientras que en la parte externa del barril las cadenas laterales son en su mayoría no polares e interactúan con el interior hidrófobo de la membrana. El poro permite el paso de varios solutos hidrófilos, cuyo paso queda únicamente restringido por el tamaño del poro de la porina en particular.

**Acuaporinas:** proteínas transmembranales que permiten el paso rápido de agua. El agua atraviesa las membranas naturales y artificiales con una tasa mucho mayor de la que podría esperarse de una molécula polar. No se conoce bien la razón de este comportamiento. Una posibilidad sería que las membranas contuvieran poros que permitieran el paso de moléculas de agua y que a la vez fueran lo suficientemente pequeños para impedir el intercambio de otras sustancias polares. Una alternativa sugerente es que, en el continuo movimiento de los lípidos de la membrana, pudieran crearse «agujeros» transitorios que permitieran el paso de

agua, primero a través de una monocapa y después a través de la otra. Existen pocas evidencias experimentales que apoyen una u otra hipótesis, siendo un enigma cómo se mueve el agua a través de la mayoría de las membranas. Sin embargo, en las células de algunos tejidos, existe un movimiento específico de agua, mediado por una familia de canales proteicos, denominados **acuaporinas (AQPs)**.

Las acuaporinas no son las responsables del intercambio de toda el agua que pasa a través de cualquier membrana (véase anterior Figura, la **a** y **c**). Más bien facilitan la entrada y salida rápida de moléculas de agua en tejidos que así lo requieren. Por ejemplo, los túbulos proximales del riñón reabsorben agua durante la formación de la orina; las células en este tejido tienen una elevada densidad de AQPs en sus membranas plasmáticas. Lo mismo ocurre en los eritrocitos, que deben ser capaces de expandirse o retraerse rápidamente, en respuesta a los cambios repentinos de presión osmótica, que tienen lugar cuando se desplazan por las arterias renales o de otros órganos (véase la acuaporina de la anterior Figura, la **c**). En los vegetales, las AQPs son elementos destacados en la membrana de las vacuolas, como reflejo de los requerimientos de transporte rápido de agua que regulan la turgencia. Las acuaporinas pueden ser también responsables del intercambio rápido de agua en otros tipos celulares, pero los citados son los ejemplos que mejor se conocen. Es interesante destacar que los procariotas parecen carecer de acuaporinas, posiblemente por su pequeño tamaño, ya que su gran relación superficie/volumen convierte en innecesario al transporte facilitado de agua.

Todas las acuaporinas descritas hasta la fecha son proteínas integrales de membrana con seis segmentos transmembranales de naturaleza helicoidal. En el caso de la AQP-1, la acuaporina propia de los túbulos proximales del riñón, la unidad funcional es un tetrámero formado por cuatro monómeros idénticos. Parece ser que los monómeros se asocian lateralmente en la membrana, con los 24 segmentos transmembranales orientados de manera que forman un canal central, limitado por cadenas laterales hidrófilas. El diámetro del canal es de unos 0,3 nm, el tamaño justo para permitir el paso de una molécula de agua cada vez. Aunque de diámetro tan restringido, el agua atraviesa el canal tetramérico de AQP-1 con una tasa de varios miles de millones de moléculas por segundo.

### **Transporte activo: movimiento en contra de gradiente, asistido por proteínas.**

La difusión facilitada es un mecanismo que permite acelerar el intercambio de sustancias a través de las membranas celulares, pero sólo hasta que las moléculas alcanzan el equilibrio, es decir, a favor de los gradientes de concentraciones o electroquímico. ¿Qué ocurre cuando una sustancia tiene que ser transportada en contra de gradiente? En tales situaciones, se requiere el **transporte activo**, un proceso que se diferencia de la difusión facilitada en un aspecto crucial: el transporte activo hace posible el movimiento de solutos en contra del equilibrio termodinámico (es decir, contra un gradiente de concentración o contra el potencial electroquímico), por lo que se requiere siempre el aporte de energía. En otras palabras, el transporte activo acopla un proceso termodinámicamente desfavorable (es decir, endergónico) a otro exergónico. Así pues, las proteínas de membrana implicadas en el transporte activo, deben proporcionar mecanismos, no sólo para mover las moléculas de soluto deseadas a través de la membrana, sino también para acoplar tales movimientos a reacciones que cedan energía. El transporte activo realiza tres funciones principales en las células y sus orgánulos. Primero, hace posible la toma de sustancias nutritivas esenciales del medio circundante, incluso cuando sus concentraciones son mucho menores que dentro de la célula. Segundo, permite que sean eliminadas varias sustancias, como productos de secreción y de desecho, incluso cuando la concentración en el exterior es mayor que en el interior. Tercero, permite que la célula mantenga constantemente, un desequilibrio en las concentraciones de ciertos iones inorgánicos, principalmente  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$  y  $H^+$ . Esta capacidad de crear un ambiente celular cuyas concentraciones de soluto se alejan del equilibrio, es un rasgo crucial del transporte activo. En contraste con la difusión simple o

facilitada, que tiende a igualar las condiciones a un lado y otro de la membrana, el transporte activo tiene como consecuencia el establecimiento de diferencias en la concentración de soluto y/o el potencial eléctrico, a ambos lados de las membranas. El resultado final es un desequilibrio en estado estacionario, sin el cual la vida, tal y como la conocemos, sería imposible.

A menudo, las proteínas de membrana implicadas en el transporte activo, se denominan *bombas*, tanto en la literatura científica como en los libros de texto. Pese a todo, no hay ninguna analogía funcional con las bombas mecánicas. Al contrario, las bombas mecánicas transfieren fluidos de un lugar a otro, mientras que las bombas de la membrana, transportan selectivamente ciertos componentes -moléculas o iones- desde un fluido a otro.

Una diferencia importante entre el transporte activo y la difusión, sea simple o facilitada, concierne a la dirección del transporte. La difusión simple y la facilitada son no direccionales, en relación a la membrana; el soluto se puede mover en uno u otro sentido, dependiendo de los gradientes electroquímico y de concentración. El transporte activo, por otra parte, suele tener una **direccionalidad** intrínseca. Un sistema de transporte activo, que mueve un soluto en un sentido, por lo general no transportará dicho soluto activamente en el otro sentido. Se dice, por tanto, que el transporte activo es un proceso *unidireccional* o *vectorial*.

Algunos procesos de transporte activo son, en realidad, reversibles, pero en estos casos, el movimiento a favor de gradiente, o exergónico, se emplea para la formación de ATP u otros compuestos de alta energía, que servirán para impulsar el transporte en el otro sentido. Por ejemplo, una ATPasa que transporta protones activamente en un sentido, para crear un potencial electroquímico de protones a través de una membrana, puede ser invertido fisiológicamente, funcionando como un ATP sintasa, que utiliza la energía proporcionada por el potencial electroquímico. Análogamente, la mayor parte de los sistemas de antiporte y de simporte, pueden trabajar en sentido inverso.

### **El acoplamiento del transporte activo a una fuente de energía, puede ser directo o indirecto.**

Los mecanismos activos de transporte pueden dividirse en varias categorías, que se diferencian, principalmente, por la fuente de energía y por el número de solutos transportados. Atendiendo a la energética del transporte, éste puede ser directo o indirecto. En el **transporte activo directo**, la acumulación de moléculas de soluto o de iones a un lado de la membrana, se acopla directamente a una reacción química exergónica, comúnmente la hidrólisis de ATP. Las proteínas de transporte que utilizan la energía liberada por la hidrólisis de ATP, se llaman *ATPasas de transporte* o *bombas ATPásicas*.

El **transporte activo indirecto** depende del intercambio simultáneo de dos solutos, uno de ellos a favor de gradiente, permitiendo que el otro lo haga en contra. El transporte puede ser un simporte o un antiporte, según los dos solutos se mueven en el mismo sentido o en sentidos contrarios. En la mayor parte de los casos, uno de los dos solutos es un ion (por lo general  $\text{Na}^+$  o  $\text{H}^+$ ) que se mueve exergónicamente a favor de su gradiente electroquímico, facilitando el transporte concomitante del segundo soluto (por ejemplo, un monosacárido o un aminoácido) en contra de su gradiente de concentración o, en el caso de iones, contra su potencial electroquímico.

### **El transporte activo directo se realiza mediante cuatro tipos de ATPasas.**

El mecanismo más común de transporte activo directo es el debido a ATPasas de transporte, que acoplan el transporte a la hidrólisis del ATP. Se han identificado cuatro tipos principales de ATPasas de transporte, conocidas como *tipo P*, *tipo V*, *tipo F*, y *tipo ABC*. Se diferencian en la estructura, el mecanismo, la localización y papeles fisiológicos, pero todas ellas usan la energía de la hidrólisis del ATP, para transportar solutos contra un gradiente de concentración o un potencial electroquímico.

## Ósmosis: un caso especial de difusión de agua

La mayoría de lo tratado en este capítulo se centra en el transporte de solutos -iones y pequeñas moléculas que están disueltas en el medio acuoso de las células, sus orgánulos y el medio que los rodea-. Esto está plenamente justificado por el hecho de que la mayoría del tráfico a través de la membrana implica a iones, como  $K^+$ ,  $Na^+$  o  $H^+$  y a moléculas hidrófilas, como azúcares, aminoácidos y varios metabolitos intermedios. Pero para comprender correctamente el mecanismo de transporte de solutos, necesitamos entender también las fuerzas que actúan sobre el agua y que determinan su movimiento dentro y fuera de las células. Así, aprenderemos que el agua, el disolvente universal en el mundo biológico, representa un caso especial en diferentes aspectos.

El movimiento de la mayoría de sustancias a través de una membrana puede expresarse en términos de gradiente de concentración y, en el caso de solutos cargados, de potencial de membrana. Sin embargo, esto no es válido para el agua; su concentración es esencialmente la misma a ambos lados de la membrana y como es una molécula sin carga, no se ve afectada por el potencial de membrana. Sin embargo, el agua atraviesa una membrana como respuesta a diferencias en la concentración de solutos. El agua tiende a difundir desde el lugar con menor concentración al de mayor concentración de soluto. Esta difusión del agua, denominada ósmosis, se observa fácilmente cuando una membrana de permeabilidad selectiva separa dos compartimientos, uno de los cuales contiene un soluto para el cual la membrana no es permeable.

El movimiento osmótico de entrada o salida de agua en una célula está relacionado con la **osmolaridad**, o concentración relativa de soluto en la solución en que se encuentra la propia célula. Las disoluciones con mayor concentración de soluto que el medio intracelular, se denominan *hipertónicas*, mientras que las de menor concentración, son las *hipotónicas*. Las soluciones hipertónicas hacen que las moléculas de agua difundan hacia el exterior de la célula, y las hipotónicas, que difundan hacia el interior. En otras palabras, el movimiento osmótico de agua se produce siempre desde la disolución hipotónica hacia la hipertónica. Las disoluciones en las que no se produce un desplazamiento neto de agua se denominan *isotónicas*. La ósmosis es la responsable de un fenómeno bien conocido: las células tienden a contraerse o hincharse cuando la concentración del medio varía. Considérese, por ejemplo, una célula animal, inicialmente en una solución isotónica (una solución 0,25 M de sacarosa es prácticamente isotónica para la mayoría de las células), se retrae y deshidrata cuando es transferida a una solución hipertónica. Contrariamente, la célula se hinchará en una solución hipotónica y, de hecho, reventará (lisis celular) cuando la solución sea muy hipotónica, tal como el agua sin solutos.

### **Osmolaridad: un problema frecuente con diferentes soluciones.**

Los movimientos de agua se producen por las diferentes osmolaridades entre el citoplasma y el medio extracelular. En la mayoría de las situaciones, la concentración de solutos es mayor en la célula que en el exterior. Esto se debe, en parte, a los elevados requerimientos de iones y moléculas orgánicas, para el normal funcionamiento del metabolismo y otras funciones celulares. Además, la mayoría de metabolitos y macromoléculas biológicas están cargados y los *contraiones* necesarios para equilibrar las cargas, inciden significativamente en la osmolaridad celular. Como consecuencia, la mayoría de las células son hipertónicas con relación al medio, lo cual significa que el agua tenderá a entrar a través de la membrana plasmática. Si esta tendencia no se controlara, las células se hincharían y posiblemente se lizarían. La manera en que las células resuelven el problema de la alta osmolaridad y la consecuente entrada osmótica de agua, depende del reino al que el organismo pertenezca. Las células vegetales, algas, hongos y muchas bacterias están rodeadas por paredes celulares suficientemente gruesas y rígidas para evitar la hinchazón y ruptura en una solución hipotónica. Como consecuencia, las células -y los tejidos, en organismos pluricelulares como los vegetales- adquieren una gran firmeza debido a la presión generada por la entrada de agua. En el equilibrio la presión de turgencia del agua es proporcional a la concentración

intracelular de solutos. En vegetales perfectamente hidratados, la turgencia resultante es la responsable de la firmeza celular o *turgor*. Por el contrario, en una solución hipertónica, el movimiento de salida de agua facilita la separación entre la membrana y la pared celular, fenómeno denominado **plasmólisis**. La laxitud de un vegetal en condiciones de privación de agua es debida a la plasmólisis de sus células. La plasmólisis puede demostrarse fácilmente sumergiendo una rama de apio en una solución con un contenido alto de sal o azúcar. La plasmólisis puede llegar a ser un problema importante en plantas cultivadas en condiciones de salinidad alta, como ocurre algunas veces en lugares próximos al mar.

Las células animales y otras desprovistas de pared celular, resuelven sus problemas de osmolaridad bombeando hacia el exterior iones inorgánicos, de forma continua y activa, minimizando así la diferencia en la concentración de solutos entre la célula y el medio. Las células animales expulsan constantemente iones sodio; de hecho, esta es la principal función de la *bomba de Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>*. La importancia de esta bomba en la regulación del volumen celular se comprueba con el aumento de volumen, e incluso lisis celular, que tiene lugar cuando las células se tratan con *ouabaína*, un inhibidor de la bomba de Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>. Así pues, las células sin paredes deben gastar significativamente más energía para asegurarse una osmolaridad relativamente baja, que impida su ruptura, mientras que las células con paredes toleran presiones osmóticas considerables sin riesgo de lisis.

### Estructura y organización del Material Genético

El complemento de DNA de un organismo es su *genoma*. Este puede presentarse en forma única denominada *haploide* –como en las bacterias, y la mayoría de las algas y hongos– o en dos complementos o genomas denominados *diploides* tal como ocurre en la mayoría de los hongos, las plantas y los animales (Fig.1.1). El genoma está conformado por una sola molécula de DNA organizada en una estructura que conocemos como *cromosoma*. En los organismos diploides los dos cromosomas de un par se llaman *homólogos*. Cuando un cromosoma se replica antes de la división celular se replican todos los genes que en él se encuentran, de modo tal que después de la división celular de una célula somática, las dos células hijas contienen el genoma completo.

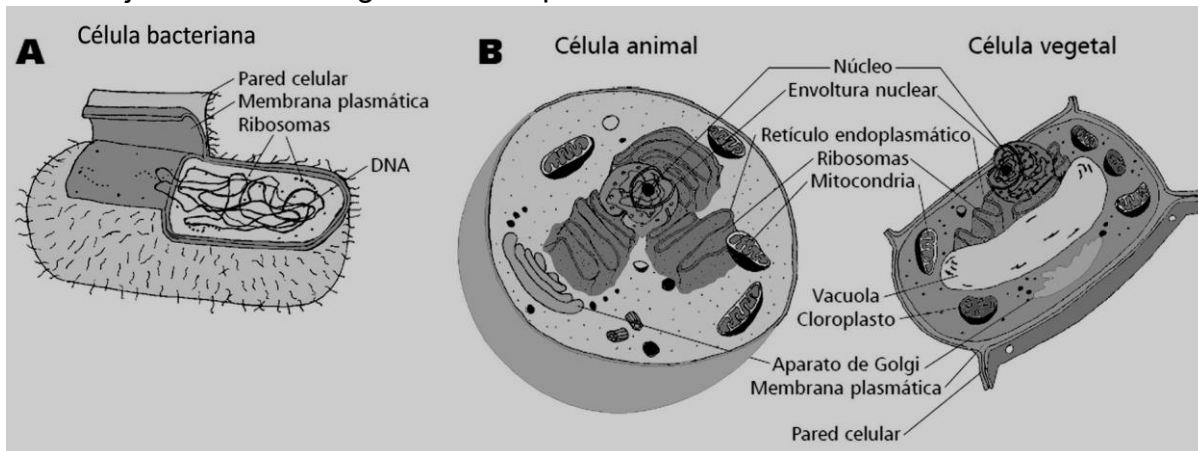


Fig. 1.1. A. Célula procarionte; B célula eucarionte

El DNA es una estructura lineal en forma de doble hélice. Cada hebra o cadena de la doble hélice está formada por unidades o nucleótidos que consisten de un grupo fosfato, una molécula del azúcar desoxirribosa y una de las cuatro bases nitrogenadas: adenina (A), timina (T), citosina (C) y, guanina (G). Las bases nitrogenadas se encuentran en el centro de la molécula de la doble hélice y, se unen entre sí a través de puentes de hidrógeno, dos entre la adenina y la timina y tres entre la guanina y la citosina. Las bases nitrogenadas están unidas al azúcar la que a su vez se une

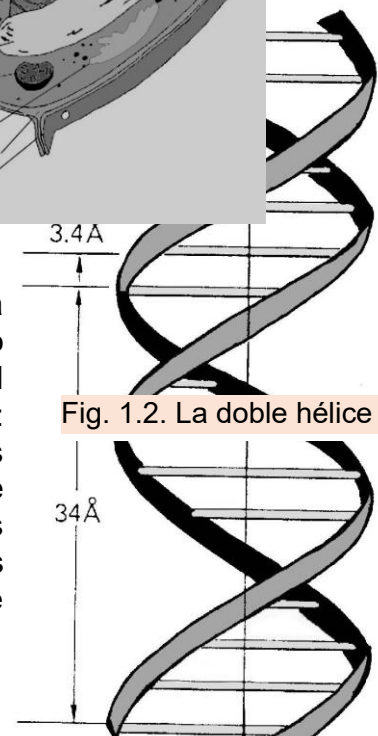
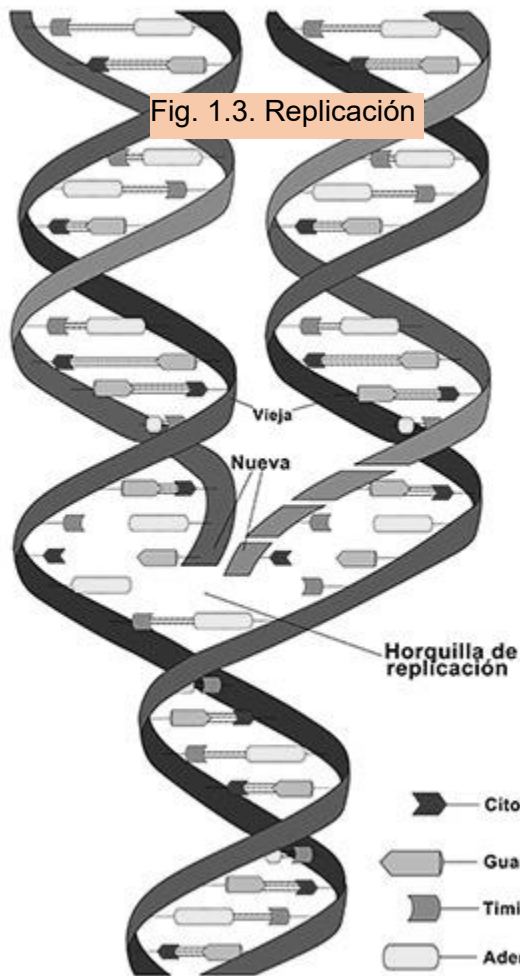


Fig. 1.2. La doble hélice

al grupo fosfato, mediante un puente fosfodiéster, que se encuentra por fuera formando una columna. En el DNA los nucleótidos están conectados entre sí en las posiciones de los carbonos 5' y 3' de la desoxirribosa, razón por la cual cada cadena tiene una polaridad en posición opuesta, es decir, son antiparalelas (Fig. 1.2).



Las bases nitrogenadas son estructuras planas hidrofóbicas complementarias, en el momento de la replicación las dos cadenas de la doble hélice unidas por los puentes de hidrógeno se rompen, proceso que es mediado por una endonucleasa. Las bases expuestas de cada cadena sirven como moldes o templates para la réplica de la complementaria, los nucleótidos que han sido sintetizados dentro de la célula atraviesan el núcleo por difusión, y son incorporados a la cadena en formación proceso que es mediado por la DNA polimerasa. Esta enzima une una secuencia específica de nucleótidos en el origen de la replicación y luego va polimerizando -incorporando nucleótidos- en las nuevas cadenas hijas a imagen y semejanza de la cadena que sirve como molde. Debido a que las cadenas son complementarias las hebras hijas son idénticas a la cadena original, este proceso de replicación se denomina semiconservativo (Fig. 1.3).

### Expresión del Material Genético

Cada gen funcional se traduce por la maquinaria celular y se genera un producto que usualmente es una proteína. El primer paso en la expresión génica es la transcripción de la información genética contenida en el DNA a una molécula intermedia de cadena sencilla: el ácido

ribonucleico (RNA) que contiene como azúcar a la ribosa. El RNA está compuesto, como el DNA, de nucleótidos, la única diferencia en cuanto a su composición es que en lugar de la base nitrogenada timina se encuentra el uracilo (U). La polimerización de ribonucleótidos se realiza siempre a partir del extremo 3' de la cadena en crecimiento y, se lleva a cabo por la RNA polimerasa. La copia de RNA o transcrito contiene la secuencia completa de un gen. En los eucariontes los genes tienen en un extremo secuencias reguladoras, a las que se pegan diversas proteínas que regulan la transcripción, y en el otro extremo secuencias que codifican para la terminación de la transcripción. En muchos genes de los eucariontes la secuencia que codifica para los dominios estructurales de la proteína, denominados exones, está interrumpida por secuencias no codificantes denominadas intrones. Éstos son removidos en el interior del núcleo del transcrito primario quedando la secuencia de RNA mensajero maduro formada por las regiones codificantes o exones. El RNA mensajero (RNAm) sale del núcleo, la secuencia es traducida en el citoplasma donde se realiza la síntesis de proteínas en los organelos conocidos como ribosomas. El código genético está formado por grupos de tres nucleótidos (tripletes), denominados codones de los cuales existen 64 (ya que el arreglo de cuatro nucleótidos en tripletes es:  $4 \times 4 \times 4 = 64$ ). Cada codón codifica para al menos un aminoácido (61 codones) o para una señal de terminación de la traducción (3 codones). Los ribosomas se pegan al extremo 5' del RNAm y se van moviendo sobre el mensaje catalizando la incorporación de aminoácidos en la cadena polipeptídica en crecimiento. Cada aminoácido es transportado al ribosoma por un RNA de transferencia (RNAt) específico. Cada gen



codifica para una proteína específica y cada proteína realiza una función específica en la célula.

En los procariontes los genes, por regla general, no tienen intrones. La expresión génica, transcripción y traducción del mensaje genético, se realiza con el concurso de las mismas moléculas: RNAm y RNAt y RNAr (ribosomas). Las células procariontes no contienen compartimentos celulares, por lo cual, la expresión génica se realiza en el mismo espacio – el citoplasma – y al mismo tiempo.

En los seres vivos los genes suelen estar regulados, algunos de éstos se expresan continuamente y se conocen como *genes constitutivos* o *domésticos*, éstos son necesarios para que la célula lleve a cabo sus funciones básicas. Otros genes se expresan en momentos particulares y bajo condiciones específicas, estos genes se conocen como *inducibles*.

### **Replicación del DNA.**

El DNA es la macromolécula que provee la continuidad de una generación a la siguiente, es químicamente muy estable y además se autocopia de manera precisa durante la replicación. Si esto no ocurriera el DNA hijo sería diferente al de la célula progenitora, las proteínas de la prole serían también distintas y las características de las dos generaciones, serían por ende diferentes. ¿Cómo se realiza la réplica? Watson y Crick (1953) proponen la hipótesis de la replicación semiconservativa, hecho que es comprobado cuando Herbert Taylor, Woods y Hughes (1957) hacen los primeros experimentos de autoradiografía en células de eucariontes y muestran que la replicación es semiconservativa y se realiza en la fase S del ciclo celular. Matthew Meselson y Franklin Stahl (1958) demuestran con un experimento, en el que marcaron con  $^{15}\text{N}$  un cultivo bacteriano y estudiando la densidad del DNA durante varias generaciones, que la replicación del DNA es semiconservativa. Cairns (1963) mediante autoradiografía muestra el cromosoma de *E. coli* durante el proceso de replicación. Arthur Kornberg (1960) aísla y caracteriza a la polimerasa I; en 1971 purifica la DNA polimerasa III o replicasa. Kornberg, Brutlag, Wickner, Schekman y Giedler (1971) descubren que se requiere un cebador de RNA para que dé inicio la replicación. En ese mismo año Okazaki (1971) resuelve el problema de la síntesis discontinua de la hebra 5'-3'. Huberman y Tsai (1973) observan al microscopio electrónico DNA de células humanas con múltiples replicones.

Estos experimentos mostraron que la replicación del DNA es un proceso extraordinariamente fiel pero no es perfecto, ocasionalmente se producen cambios en la secuencia de los nucleótidos denominados *mutaciones*, lo que genera nuevas variantes alélicas, las que en el proceso evolutivo pueden ser eliminadas, otras son indiferentes y se conservarán o eliminarán al azar, y otras serán mejores y tenderán a sustituir a las preexistentes en las siguientes generaciones.

La réplica es un proceso semiconservativo ya que cada hebra sirve como molde para la réplica de la complementaria. Inicia con la relajación del superenrollamiento de la molécula, proceso que es mediado por unas enzimas denominadas *topoisomerasas*, estas proteínas además introducen cortes en las moléculas. La topoisomerasa I corta hélices sencillas mientras que la topoisomerasa II, también llamada DNA girasa, corta la doble hélice. Estas enzimas también rehacen el superenrollamiento. La separación de ambas hebras la llevan a cabo las *helicadas*, enzimas que rompen los puentes de hidrógeno que mantienen unidas a las dos hebras, en cada hebra se une una molécula de helicasa y van avanzando una en dirección 5' a 3' y otra en dirección 3' a 5'. La proteína estabilizadora de unión a hebra sencilla (SSB: *single strand binding protein*) se une a cada una de las dos hebras lo cual impide que se vuelvan a formar los puentes de hidrógeno entre las bases complementarias. El punto donde la doble hélice se separa se conoce como origen de la replicación, en los eucariontes cuyos cromosomas tienen una enorme longitud existen varios orígenes de replicación. Éstos contienen secuencias repetidas de nucleótidos que son reconocidas por las enzimas que intervienen en el proceso. Una vez que las hebras se han separado otras proteínas ocupan el lugar, éstas son las enzimas *polimerasas* encargadas de ir incorporando los nucleótidos

complementarios a la hebra en crecimiento. En la célula existen varias polimerasas, todas polimerizan el DNA añadiendo nucleótidos en el extremo 3'OH de una hebra preexistente por lo que la hebra crece en dirección 5' a 3'. Las polimerasas I y II están involucradas en proceso de reparación mientras que la III es la que realiza la replicación. La DNA polimerasa III o *replicasa* además de incorporar el nucleótido complementario a la hebra en crecimiento realiza el enlace fosfodiéster 5'-3' liberando PP. La replicasa además de su actividad polimerasa 5' a 3' tiene actividad de exonucleasa 3' a 5' lo cual le permite escindir a algún nucleótido que se haya incorporado de forma incorrecta. Debido a que las polimerasas no pueden iniciar la polimerización a partir de un templete se requiere que exista una pequeña pieza de RNA de 10 nucleótidos que funciona como *cebador* y a partir del cual la polimerasa ya puede ir añadiendo a la cadena en crecimiento los nucleótidos complementarios.

### **Resistencia a los antibióticos. 1928 y la penicilina.**

La penicilina, sintetizada por el hongo *Penicillium*, fue el primer antibiótico conocido. Un antibiótico es, por definición, una sustancia química que es producida por un organismo vivo y es capaz de inhibir el crecimiento de microorganismos. La penicilina fue descubierta, en 1928, por el médico inglés Alexander Fleming § (1881-1955), quien ya había hallado la lisozima. Fleming había dejado un cultivo de bacterias –*estafilococos*– al descubierto durante algunos días. Al darse cuenta, se dispuso a desechar el recipiente, pero se percató de que había en él algunas colonias de moho. En torno a cada una de ellas, las bacterias parecían haberse “disuelto”: habían muerto. Fleming aisló el moho y, luego de un cierto tiempo, lo identificó como *Penicillium notatum*. Ese moho liberaba un compuesto que, de alguna manera, inhibía el crecimiento bacteriano. Fleming probó esa sustancia en varios tipos de bacterias y halló que algunas se veían afectadas y otras no. Diez años más tarde, otros investigadores prosiguieron su estudio y lograron aislar la penicilina. Esto les permitió compartir el Premio Nobel de Fisiología y Medicina otorgado en 1945.

Los campos de batalla de la Segunda Guerra Mundial fueron los terrenos de prueba de antibióticos como las sulfas y la penicilina. Muchos otros antibióticos son producidos por bacterias, especialmente los actinomicetes, y por hongos. Varios en la actualidad, incluyendo a la penicilina, pueden sintetizarse en el laboratorio. Los antibióticos y otros agentes quimioterapéuticos son efectivos porque interfieren con algún proceso esencial del patógeno, sin afectar a las células del hospedador debido, por ejemplo, a las diferencias existentes entre las células procarióticas (las bacterias) y las eucarióticas (el hospedador). Entre los modos de acción de los antibióticos podemos mencionar: la inhibición de la síntesis de la pared bacteriana por la penicilina G y las cefalosporinas, la inhibición de la síntesis proteica por la estreptomina, la gentamicina, la neomicina y las tetraciclinas y la inhibición de la síntesis de los ácidos nucleicos por la rifampicina, las sulfamidas, la trimetoprima y los nitroimidazoles.

Luego del descubrimiento de la penicilina y de otras drogas antibacterianas, se creyó que se habían desarrollado las herramientas para vencer a las bacterias que causan enfermedades. Sin embargo, junto con el descubrimiento de estas drogas antimicrobianas, surgieron casos de resistencia a los antibióticos en las bacterias. *Staphylococcus aureus*, principal agente infeccioso hospitalario en Inglaterra, rápidamente presentó resistencia a la penicilina. Otros antibióticos como la estreptomina, el cloranfenicol y la tetraciclina, descubiertos posteriormente, también encontraron resistencia en *Staphylococcus aureus* y otras bacterias.

Desde la década de 1940 hasta la actualidad, fueron apareciendo bacterias resistentes a las nuevas drogas que se incorporaban a la terapéutica. El aumento de la resistencia impulsó la inversión económica en investigaciones destinadas a la búsqueda de nuevas drogas. Pero el desarrollo de resistencia es más rápido que la capacidad de la industria para producir nuevas drogas. Se postula que el abuso de las sustancias antibacterianas contribuyó a aumentar la presión de selección de bacterias resistentes. Contribuye a esto la automedicación de pacientes, la prescripción –tanto médica como veterinaria– indiscriminada de drogas, su uso masivo como aditivos en los alimentos (para ciertos animales se utilizan como medida



curativa, preventiva o para aumentar su peso). También los productos de la ingeniería genética podrían contribuir al desarrollo de resistencia ya que, para seleccionar, por ejemplo, plásmidos de interés, muchas veces se utilizan como “marcadores genéticos” genes de resistencia a antibióticos.

Parece entonces que existe una “escalada” de medidas ofensivas y defensivas por parte de uno y otro bando: los científicos deben estar en lo cierto al postular que los seres humanos y los organismos infecciosos evolucionan de manera conjunta.

¿Cuál hubiera sido la explicación lamarckiana del desarrollo de la resistencia a drogas en las bacterias? ¿De qué manera el experimento de los Lederberg refuta la hipótesis de Lamarck acerca de cómo ocurre la evolución?

La explicación lamarckiana hubiera sido que las bacterias habrían desarrollado resistencia a los antibióticos y esto se habría transmitido a la descendencia. El experimento de los Lederberg contribuyó a refutar esa hipótesis ya que muy pocas bacterias sobreviven en el medio con penicilina; la mayoría muere lo que indica que no adquirieron como “un todo” resistencia frente al cambio en el ambiente. En segundo lugar, los Lederberg transfirieron una muestra de estas células a otra placa de Petri que no contenía penicilina; permitieron que las células crecieran y luego colocaron muestras de estas células en un medio que contenía penicilina. Así constataron que todas las nuevas colonias también eran resistentes, aunque las bacterias no se hubieran desarrollado en presencia de penicilina. Estas bacterias resistentes eran simples variantes producidas al azar que se encontraban en la población original y fueron seleccionadas por el ambiente.

### **En una pandemia mantener la bioética es más importante que nunca.**

Cada sociedad se dota de un conjunto de valores que definen lo que la gente cree que está bien y mal, y que se reflejan en las conductas que se aceptan y rechazan. Todo ello se plasma en unas leyes que definen lo que se puede y no se puede hacer, y en un código penal que determina las consecuencias que deberá afrontar quien infrinja esas normas.

Con frecuencia aparecen conflictos que hay que resolver, cuando confrontamos dos hechos que están bien ambos, pero entran en conflicto. En ese caso debemos optar por uno de ellos. Estos dilemas son los que resuelve la ética, que analizará las circunstancias que hay detrás de cada uno, sus posibles beneficios y riesgos asociados y la legislación. Así emitirá un juicio razonado y una recomendación sobre el camino a seguir.

La evaluación ética es una reflexión crítica sobre la moralidad, un marco al que acudir para tomar la mejor decisión posible con nuestra escala de valores y con las normas existentes. Cuando los dilemas a debatir tienen que ver con las ciencias de la vida y la salud hablamos de bioética.

Un ejemplo de dilema para aclarar el papel de la ética en biomedicina. Por un lado, tenemos leyes y normas que protegen a los animales frente a su posible uso en investigación científica y garantizan su bienestar cuando esta debe acometerse. Por otro, tenemos leyes y normas de investigación biomédica y códigos deontológicos profesionales que nos obligan a prestar la mejor ayuda médica posible a los enfermos.

Son dos circunstancias buenas en sí mismas, cada una de ellas por separado. Pero cuando las confrontamos y proponemos usar animales para investigar una terapia deberemos valorar si está justificado el uso de animales (y en qué condiciones) para permitir el experimento.

El análisis pormenorizado de todos los aspectos de la propuesta, los daños que sufrirán los animales, así como los beneficios potenciales que podrían recibir los pacientes son aspectos que tenemos en cuenta en los comités de ética. Si el procedimiento se ha planteado conforme a las normas, con estricto respeto a todas las leyes, y su beneficio posterior en pacientes se considere que pueda compensar la alteración del bienestar animal, entonces es posible que se apruebe la propuesta.

## **Ética en la investigación sobre el coronavirus.**

Vivimos una situación excepcional, pero las leyes y normas que regulan la investigación biomédica siguen en vigor. En particular la Ley de Investigación Biomédica 14/2007, de 3 de julio.

Todos queremos un tratamiento que detenga al coronavirus. También queremos una vacuna para protegernos. Y lo queremos todo para mañana. Pero la investigación biomédica tiene sus tiempos y procedimientos por razones muy poderosas. Nada menos que para cumplir con los dos primeros principios de la bioética: el principio de no maleficencia (no hacer el mal) y el principio de beneficencia (hacer el bien).

Esos dos principios nos recuerdan que debemos evaluar la seguridad y la eficacia de cualquier tratamiento antes de autorizarlo. Los tratamientos, ante todo, no deben causar más daño del que pretendemos solventar. Los beneficios deben superar a los riesgos. También deben ser eficaces para su objetivo final. Ante todo, seguros, después útiles. Este beneficio deberá tener en cuenta también el parecer del paciente. Esto entronca con el tercer principio de la bioética: el principio de autonomía (que obliga a respetar la libertad de decisión de cualquier paciente sobre cualquier intervención a través del llamado consentimiento informado).

## **Dos ejemplos de la crisis actual en los que hemos olvidado la ética.**

La cloroquina y la hidroxicloroquina (un derivado menos tóxico) son medicamentos aprobados para tratar pacientes con malaria y enfermedades crónicas autoinmunes (como la artritis reumatoide). Ahora, algunos estudios sugieren que podrían inhibir de alguna manera la entrada del coronavirus a las células.

Un par de estudios recientes (publicados en las revistas Cell Discovery y Clinical Infectious Disease), en células en cultivo, han reportado que la hidroxicloroquina reduce la infectividad del coronavirus SARS-CoV-2, de la misma manera que la cloroquina también inhibía la infectividad del coronavirus anterior SARS-CoV. Su mecanismo de acción se halla en la glisólisis del receptor ACE2 que usa el virus para entrar en las células.

También tenemos los resultados de un primer ensayo clínico realizado en Francia, que se han difundido profusamente de entre los seis ensayos clínicos que aparecen en la base de datos internacional [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Ese estudio, reciente publicado, ha sido ya comentado por investigadores expertos en la materia, y las conclusiones son mucho menos positivas.

El estudio tiene muchos problemas: de diseño, de número de pacientes, de ejecución, de interpretación. Todas estas deficiencias hacen que debamos mantener nuestro escepticismo y nuestras dudas. Un ensayo clínico similar, llevado a cabo en China y cuyos resultados positivos también se anunciaron, todavía no ha reportado los detalles experimentales del mismo, por lo que no puede valorarse su efectividad.

Por todo ello, las evidencias experimentales de que estas drogas sean la cura efectiva para este coronavirus son todavía inexistentes. Sin embargo, estos medicamentos empiezan a agotarse en algunas farmacias a pesar de ser necesarios para otros pacientes.

Hay numerosos ensayos clínicos adicionales en marcha en los que se está evaluando el efecto terapéutico de la hidroxicloroquina, sola o en combinación con otras drogas antivirales, incluido un estudio lanzado desde nuestro país y autorizado el 14 de marzo de 2020 por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

El problema es que estos estudios saltan directamente de los estudios con células en cultivo, sin duda prometedores, a los seres humanos. Lo hacen sin haber pasado antes por la fase preclínica, usando alguno de los modelos animales para investigar las infecciones por coronavirus que existen en la actualidad. Poco sabemos de las interacciones de esta droga, que no es inocua, con el coronavirus SARS-CoV-2 in vivo. Ni de las dosis correctas que serían efectivas sin llegar a ser tóxicas, aunque al ser un medicamento aprobado se considera seguro su uso para las patologías indicadas y las dosis que se van a probar son similares a las aprobadas.

Existe un estudio in vivo, en ratones, que apunta a que la cloroquina puede ser efectiva para tratar infecciones causadas en ratones por otro coronavirus humano. Estos son los estudios que deberían haberse realizado también con SARS-CoV-2, y que no he logrado encontrar en las bases de datos bibliográficas. Hubiera sido éticamente más adecuado utilizar alguno de los modelos animales existentes, infectarlo con este nuevo coronavirus, y tratarlo con hidroxiclороquina, para observar la seguridad y la posible eficacia de la propuesta terapéutica. Evidentemente estos experimentos preclínicos llevan tiempo y retrasarían una posible utilización terapéutica del fármaco, pero asegurarían la obtención de unos datos que, sin duda, serían muy útiles para su posible uso posterior en pacientes. Comprendo que haya una enorme presión para tener un tratamiento cuanto antes. Entiendo que se puedan acortar las fases de estos ensayos preclínicos y clínicos, pero no creo que sea prudente que nos saltemos fases importantes del proceso.

### **Vacunas contra la infección por coronavirus.**

Hay diversas vacunas contra el coronavirus en marcha en todo el mundo. Una de ellas se está desarrollando en el laboratorio de Luis Enjuanes e Isabel Sola, del Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC), que alertan de que todavía puede tardar meses. Esto es debido a la necesidad de abordar los correspondientes ensayos preclínicos en modelos animales antes de saltar a los ensayos clínicos en humanos.

Sin embargo, una empresa norteamericana y un consorcio de investigadores en China, parecen testar ya sendos prototipos de vacuna en personas. Esto sin pasar por los estudios preclínicos previos en animales ni realizarlos en paralelo.

Este no es, en absoluto, el procedimiento habitual, éticamente aceptable, que se le exige a cualquier otra vacuna en desarrollo. Todos deseamos una vacuna disponible cuanto antes, pero no a cualquier precio. No sin haber validado antes su seguridad y eficacia en modelos animales.

Lo peor que podría pasar es que alguna cause problemas inesperados en las personas a las que se les administre. Por eso son necesarios los experimentos con animales. Por eso es necesario la investigación preclínica, que tiene sus tiempos, su legislación, sus normas, su respeto al bienestar animal.

Reglas que no dejan de estar vigentes en esta situación tan excepcional que estamos viviendo y que, sorprendentemente, parecemos haber olvidado.

### **El principio de justicia**

La carrera por obtener la vacuna contra el coronavirus SARS-CoV-2 tiene sus derivadas económicas, que entroncan con el cuarto y último principio de bioética: el principio de justicia. Este principio, frecuentemente olvidado, exige que el acceso a cualquier tratamiento sea equitativo, sin restricciones ni discriminaciones. Las empresas que desarrollen estas terapias querrán recuperar la inversión realizada y obtener beneficios. Es posible que el precio de venta que se fije no sea asumible por todos los sistemas de salud de todos los países del mundo, o por los individuos en aquellos países en los que la sanidad pública no cubra estos gastos.

Entonces nos enfrentaríamos a un dilema ético importante que habría que resolver: la legitimidad de obtener beneficio por la vacuna frente a la obligación de que esta pueda llegar a todo el mundo que la necesite.

Los aspectos éticos de la investigación biomédica son siempre esenciales. Lo son más en momentos de crisis, en los que no podemos permitirnos el lujo de tomar atajos que puedan causar problemas mayores que los que queremos solucionar, por querer trasladar demasiado rápido los desarrollos desde el laboratorio a los pacientes, sin los pasos intermedios que toda investigación biomédica debe satisfacer.

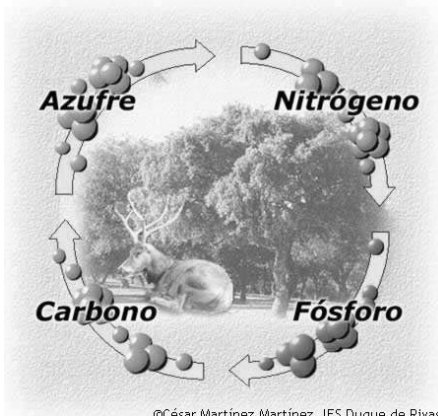
Tomado de <https://theconversation.com/en-una-pandemia-mantener-la-bioetica-es-mas-importante-que-nunca-134449>

Entonces, ¿**Qué es bioética?**, el término bioética tiene un origen etimológico bien conocido: *bios-ethos*, comúnmente traducido por ética de la vida. El autor del término, V.R. Potter, oncólogo de origen holandés, intuyendo la influencia que podían tener las variaciones ambientales en la salud del hombre, acuñó la palabra con la finalidad de unir mediante esta nueva disciplina dos mundos que en su opinión hasta ese momento habían transitado por caminos distintos: el mundo de los hechos, de la ciencia, y el mundo de los valores, y en particular la ética. Potter entendía la bioética como *Global bioethics*, a saber, una ética de la vida entendida en sentido amplio, que comprendiera no sólo los actos del hombre sobre la vida humana, sino también sobre aquella, animal y medioambiental. Posteriormente se redujo la bioética a la dimensión médico-sanitaria. En la actualidad asistimos a la recuperación del concepto de bioética entendida como bioética global, más adecuada a todos los problemas que se plantean, pensemos por ejemplo en las catástrofes naturales debidas a la contaminación ambiental o a la negligencia humana.

En otros escritos Potter llamó a la bioética *wisdom of science*, sabiduría de la ciencia, intuyendo que la dimensión técnico-instrumental debía ir unida a la filosófico-sapiencial y que todo científico debía recuperar la dimensión sapiencial como algo intrínseco a su profesión. A lo largo de estos treinta años han sido elaboradas numerosas definiciones, por ejemplo, en la primera edición de la Enciclopedia de Bioética se la definió como “el estudio sistemático de la conducta humana en el área de las ciencias de la vida y de la salud, examinadas a la luz de los valores y de los principios morales”. Posteriormente, en la segunda edición, la definición se cambió debido a las críticas que hubo alrededor de la expresión “los valores y los principios morales”. ¿Qué valores y qué principios morales? Reich prefirió variar la definición para no generar polémicas. El resultado fue el siguiente: “la bioética es el estudio sistemático de las dimensiones morales -incluida la visión moral, las decisiones, la conducta, las líneas de acción, etc.- de las ciencias de la vida y los cuidados sanitarios con el empleo de una variedad de metodologías éticas y en un planteamiento interdisciplinar”.

Posteriormente han sido ofrecidas numerosas definiciones por parte de autores dedicados a esta disciplina. Por ejemplo, A. Pessina, Catedrático de Bioética en la Universidad del Sacro Cuore (Milán), la ha definido como “conciencia crítica de la civilización tecnológica”. Como él mismo indica, la bioética expresa un momento crítico, la insatisfacción y la incapacidad de autorregulación de los procesos tecnológicos, la necesidad de volver a pensar sobre los principios que han regido la civilización occidental. En nuestra opinión, estas reflexiones de Pessina captan perfectamente el significado actual de la bioética. La bioética es un retorno al concepto de ética como *recta ratio agibilium* o recta razón práctica aplicada a los dilemas que se plantean en la civilización tecnológica.

“La bioética es el estudio sistemático e interdisciplinar de las acciones del hombre sobre la vida humana, vegetal y animal, considerando sus implicaciones antropológicas y éticas, con la finalidad de ver racionalmente aquello que es bueno para el hombre, las futuras generaciones y el ecosistema, para encontrar una posible solución clínica o elaborar una normativa jurídica adecuada”. Tomado de <https://www.bioeticaweb.com/concepto-de-bioactica-y-corrientes-actuales/>



©César Martínez Martínez. IES Duque de Rivas

### **Ciclos Biogeoquímicos.**

Denominamos ciclo biogeoquímico al movimiento de todos los elementos existentes tales como el carbono, azufre, potasio, fósforo..., entre los seres vivos y el ambiente (atmósfera, biomasa y sistemas acuáticos) mediante una serie de procesos de producción y descomposición. En la biosfera la materia es limitada de manera que su reciclaje es un punto clave en el mantenimiento de la vida en la Tierra.

La materia circula desde el mundo vivo hacia el ambiente abiótico y de regreso; esa circulación constituye los **ciclos biogeoquímicos**, los cuales debes ampliar.