

# Índice abreviado

## PARTE I Estableciendo las bases

- 1 La célula dinámica 1
- 2 Fundamentos químicos 14
- 3 Estructura y función de las proteínas 50
- 4 Ácidos nucleicos, código genético y síntesis de macromoléculas 100
- 5 Biomembranas y organización subcelular de las células eucariontes 138
- 6 Manipulación de células y virus en cultivos 180
- 7 DNA recombinante y genómico 207
- 8 Análisis genético en biología celular 254

## PARTE II Control nuclear de la actividad celular

- 9 Estructura molecular de genes y cromosomas 294
- 10 Regulación del inicio de la transcripción 341
- 11 Procesamiento del RNA, transporte nuclear y control postranscripcional 404
- 12 Replicación, reparación y recombinación del DNA 453
- 13 Regulación del ciclo celular eucarionte 495
- 14 Control génico en el desarrollo 537

## PARTE III Construyendo y abasteciendo la célula

- 15 Transporte a través de las membranas celulares 578
- 16 Energética celular: glucólisis, oxidación aeróbica y fotosíntesis 616
- 17 Clasificación de las proteínas: biogénesis de organelas y secreción de proteínas 675
- 18 Movilidad y forma de la célula I: microfilamentos 751
- 19 Movilidad y forma de la célula II: microtúbulos y filamentos intermedios 795

## PARTE IV Interacciones celulares

- 20 Señales intercelulares: hormonas y receptores 848
- 21 Células nerviosas 911
- 22 Integración de células en tejidos 968
- 23 Interacciones celulares en el desarrollo 1003
- 24 Cáncer 1054

- Los intrones autoempalmables del grupo I fueron los primeros ejemplos de RNA catalítico 445
- En todos los pre-tRNA se producen escisiones y modificaciones de bases 446
- El empalme de los pre-tRNA difiere de otros mecanismos de empalme 448

**CD-ROM**

- Panorama:** ciclo vital de un mRNA
- Foco:** empalme del mRNA
- Experimento clásico 11.1:** catálisis sin proteínas: el descubrimiento de RNA autoempalmable

## 12 Replicación, reparación y recombinación del DNA

### 12.1 Características generales de la replicación cromosómica 454

- La replicación del DNA es semiconservadora 454
- La mayor parte de la replicación del DNA es bidireccional 455
- La replicación del DNA comienza en sitios específicos del cromosoma 456

### 12.2 La maquinaria de replicación del DNA 458

- La proteína DnaA inicia la replicación en *E. coli* 459
- La DnaB es una helicasa de *E. coli* que disocia el dúplex de DNA 460
- La primasa de *E. coli* cataliza la formación de iniciadores de RNA para la síntesis del DNA 460
- En una horquilla de crecimiento, una cadena se sintetiza de manera discontinua a partir de múltiples iniciadores 461
- La DNA polimerasa III de *E. coli* cataliza la adición de nucleótidos en la horquilla de crecimiento 462
- Las cadenas adelantada y retrasada se sintetizan al mismo tiempo 463
- La maquinaria de replicación eucariote es en general similar a la de *E. coli* 464
- La telomerasa impide el acortamiento progresivo de las cadenas retrasadas durante la replicación del DNA eucariote 467

### 12.3 La función de las topoisomerasas en la replicación del DNA 468

- Las topoisomerasas del tipo I relajan el DNA por el corte y la ulterior reparación de una cadena del DNA dúplex 468
- Las topoisomerasas del tipo II cambian la topología del DNA mediante la rotura y reparación del DNA bicatenario 469
- Las moléculas de DNA circular replicado son separadas por topoisomerasas del tipo II 470
- Las cromátidas hijas lineales también son separadas por topoisomerasas del tipo II 471

### 12.4 Daño y reparación del DNA y su papel en la carcinogénesis 472

- La lectura de prueba por la DNA polimerasa corrige los errores de copiado 472

- Los carcinógenos químicos reaccionan con el DNA directamente o después de su activación 474
- El efecto carcinogénico de las sustancias químicas se correlaciona con su mutagenicidad 475
- El daño del DNA puede ser reparado por varios mecanismos 475

Los eucariotes tienen sistemas de reparación del DNA análogos a los de *E. coli* 479

Los sistemas de reparación del DNA inducibles son propensos a los errores 481

### 12.5 Recombinación entre sitios de DNA homólogo 482

- La estructura de Holliday de cadenas cruzadas es un intermediario en la recombinación 482
- Las roturas bicatenarias del DNA inician la recombinación 484
- Se han identificado las actividades de las proteínas de recombinación de *E. coli* 486
- La proteína Cre y otras recombinasas catalizan la recombinación específica de sitio 488

**CD-ROM**

- Foco:** replicación bidireccional del DNA
- Foco:** polimerización de nucleótidos por la DNA polimerasa
- Foco:** coordinación en la síntesis de las cadenas adelantada y retrasada
- Foco:** replicación de los telómeros
- Experimento clásico 12.1:** demostración de que la replicación del DNA es semiconservadora

## 13 Regulación del ciclo celular eucariote

### 13.1 Generalidades del ciclo celular y su control 496

- El ciclo celular es una serie ordenada de acontecimientos que conduce a la replicación de las células 496
- La fosforilación y degradación reguladas de ciertas proteínas controlan el paso a través de las distintas etapas del ciclo celular 496
- Se han utilizado diversos sistemas experimentales para identificar y aislar las proteínas que controlan el ciclo celular 498

### 13.2 Estudios bioquímicos con oocitos, huevos y embriones jóvenes 500

- El MPF promueve la maduración de los oocitos y la mitosis en células somáticas 500
- La ciclina mitótica se identificó por primera vez en embriones jóvenes de erizo de mar 501
- Las concentraciones de ciclina B y la actividad de MPF cambian juntas en los extractos de huevos de *Xenopus* ciclantes 502
- La degradación de las ciclinas mitóticas mediada por ubiquitina promueve la salida de la mitosis 503
- La regulación de la actividad de APC controla la degradación de la ciclina B 504

### 13.3 Estudios genéticos con *S. pombe* 506

- Dos clases de mutaciones en *S. pombe* producen células alargadas o células muy pequeñas 506

- El heterodimero Cdc2-Cdc13 de *S. pombe* es equivalente al MPF de *Xenopus* 506
- La fosforilación de la subunidad catalítica regula la actividad de cinasa del MPF 507
- Los cambios de conformación inducidos por la unión de la ciclina y la fosforilación aumentan la actividad de MPF 508
- Otros mecanismos también controlan la entrada en la mitosis mediante la regulación de la actividad de MPF 509
- 13.4 Mecanismos moleculares que regulan los fenómenos mitóticos 510**
- La fosforilación de las laminas (lamins) nucleares por el MPF produce la desintegración de la envoltura nuclear 510
- Otros fenómenos mitóticos iniciales serían controlados de manera directa o indirecta por el MPF 512
- La separación de las cromátidas hermanas dependiente del APC inicia la anafase 513
- Para la reconstitución de la envoltura nuclear y la citocinesis se requiere la actividad de fosfatasa 514
- 13.5 Estudios genéticos con *S. cerevisiae* 517**
- La Cdc28 de *S. cerevisiae* es un equivalente funcional de la Cdc2 de *S. pombe* 518
- Tres ciclinas G<sub>1</sub> se asocian con la Cdc28 para formar factores promotores de la fase S 519
- La actividad de cinasa de los complejos de Cdc28-ciclina G<sub>1</sub> prepara las células para la fase S 519
- La degradación del inhibidor de la fase S Sic1 desencadena la replicación del DNA 520
- Múltiples ciclinas dirigen la actividad de cinasa de la Cdc28 en diferentes fases del ciclo celular 522
- La replicación en cada origen se inicia una sola vez durante el ciclo celular 522
- 13.6 Control del ciclo celular en células de mamífero 524**
- El punto de restricción en las células de mamíferos es análogo al INICIO en las células de levadura 524
- Múltiples Cdk y ciclinas regulan el paso de las células de mamífero a través del ciclo celular 524
- La expresión regulada de dos clases de genes devuelve al ciclo celular las células de mamífero en G<sub>1</sub> 526
- El paso a través del punto de restricción depende de la activación de factores de transcripción E2F 526
- Se requiere ciclina A para la síntesis de DNA, y Cdk1 para la entrada en la mitosis 528
- Los inhibidores de ciclina-cinasas de mamífero contribuyen al control del ciclo celular 528
- 13.7 Puntos de control en la regulación del ciclo celular 529**
- La presencia de DNA no replicado impide la entrada en la mitosis 530
- El armado incorrecto del huso mitótico causa la detención en anafase 530
- La detención en G<sub>1</sub> y G<sub>2</sub> de las células con daño de su DNA depende de un oncosupresor y de un inhibidor de ciclina-cinasa 531
- CD-ROM**
- Panorama: control del ciclo celular**
- Experimento clásico 13.1: biología celular que surge del mar: el descubrimiento de las ciclinas**
- 14 Control génico en el desarrollo**
- 14.1 Especificación del tipo celular y conversión del tipo de apareamiento en levaduras 538**
- Combinaciones de proteínas fijadoras de DNA regulan la especificación del tipo celular en las levaduras 538
- El apareamiento de células  $\alpha$  y  $a$  es inducido por la expresión de genes estimulada por feromonas 540
- La regulación múltiple de la transcripción de *HO* controla la conversión del tipo de apareamiento 541
- Elementos silenciadores reprimen la expresión en *HML* y *HMR* 542
- 14.2 Especificación del tipo celular en animales 543**
- Las somitas embrionarias dan origen a los mioblastos, los precursores de las células musculares esqueléticas 543
- Los genes miogénicos se identificaron por primera vez en estudios con fibroblastos cultivados 544
- Las proteínas miogénicas son factores de transcripción que poseen un dominio bHLH común 546
- Los MEF funcionan en concierto con los MRF para conferir especificidad miogénica 546
- Se identificaron las etapas miogénicas en las que actúan los MRF y los MEF in vivo 547
- Múltiples MRF presentan diversidad funcional y permiten flexibilidad en la regulación del desarrollo 548
- La diferenciación terminal de los mioblastos tiene control positivo y negativo 549
- Una red de interacciones reguladoras cruzadas mantiene el programa miogénico 549
- La neurogénesis requiere proteínas reguladoras análogas a las proteínas miogénicas bHLH 550
- La restricción progresiva del potencial nervioso requiere proteínas HLH inhibitorias e interacciones intercelulares locales 551
- Los circuitos reguladores de bHLH pueden operar para especificar otros tipos celulares 552
- 14.3 Especificación anteroposterior durante la embriogénesis 553**
- Drosophila* tiene dos formas de vida 554
- La información para la adquisición de modelos se genera durante la oogénesis y las etapas iniciales de la embriogénesis 555
- Cuatro sistemas génicos maternos controlan el desarrollo inicial de modelos en los embriones de moscas 556
- Los morfógenos regulan el desarrollo en función de su concentración 556
- El gen *bicoid* materno especifica la región anterior en *Drosophila* 557

- Los inhibidores de la traducción derivados de la madre contribuyen al desarrollo inicial de modelos en *Drosophila* 558
- La expresión graduada de varios genes de hendidura subdivide aún más el embrión de mosca en dominios espaciales singulares 560
- La expresión de tres grupos de genes cigóticos completa el desarrollo inicial de los modelos en *Drosophila* 560
- Los genes selectores (Hox) aparecen en conglomerados en el genoma 563
- Combinaciones de diferentes proteínas Hox contribuyen para especificar la identidad de parasegmentos en *Drosophila* 565
- La especificidad de la función de la proteína Hox de *Drosophila* es mediada por la proteína Exd 566
- La expresión de genes Hox es mantenida por autorregulación y cambios en la estructura cromatinica 567
- Los homólogos en mamíferos de los genes de ANT-C y BX-C de *Drosophila* aparecen en cuatro complejos Hox 568
- Las mutaciones de los genes Hox producen transformaciones homeóticas en el ratón en desarrollo 569

**14.4 Especificación de la identidad de los órganos florales en *Arabidopsis* 571**

- Las flores contienen cuatro órganos diferentes 571
- Tres clases de genes controlan la identidad de los órganos florales 572
- Muchos genes de identidad de órgano floral codifican factores de transcripción de la familia MADS 573

**CD-ROM**

- Panorama: control génico en el desarrollo embrionario**
- Experimento clásico 14.1: uso de inyecciones letales para estudiar el desarrollo**

**PARTE III Construyendo y abasteciendo la célula**

**15 Transporte a través de las membranas celulares**

- 15.1 Difusión de moléculas pequeñas a través de bicapas fosfolipídicas 579**
- 15.2 Generalidades sobre proteínas de membrana transportadoras 580**
- 15.3 Transporte catalizado por uniportadores 582**
  - Tres características principales distinguen el transporte de tipo uniporte de la difusión pasiva 582
  - GLUT1 transporta glucosa hacia el interior de la mayoría de las células de mamífero 583

**15.4 Medio iónico intracelular y potencial eléctrico de membrana 585**

- A través de la membrana plasmática se mantienen gradientes de iones y un potencial eléctrico 585
- El potencial de membrana en las células animales depende en gran medida de canales de K<sup>+</sup> en reposo 586
- La entrada de Na<sup>+</sup> a las células de mamífero tiene una ΔG negativa 587

**15.5 Transporte activo mediante bombas impulsadas por ATP 588**

- La ATPasa de Ca<sup>2+</sup> de la membrana plasmática exporta iones Ca<sup>2+</sup> desde las células 591
- La ATP de Ca<sup>2+</sup> de la célula muscular bombea iones Ca<sup>2+</sup> desde el citosol hacia el retículo sarcoplasmático 591
- La ATPasa de Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> mantiene las concentraciones de Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup> en las células animales 593
- Las ATPasas de H<sup>+</sup> de la clase V bombean protones a través de las membranas lisosómicas y vacuolares 594
- La superfamilia ABC transporta gran variedad de sustratos 595

**15.6 Cotransporte por simportadores y antiportadores 597**

- Los simportadores vinculados al Na<sup>+</sup> importan aminoácidos y glucosa hacia muchas células animales 598
- El antiportador vinculado al Na<sup>+</sup> exporta Ca<sup>2+</sup> desde las células musculares cardíacas 598
- La proteína AE1, un antiportador de Cl<sup>-</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, es crucial para el transporte de CO<sub>2</sub> por los eritrocitos 599
- Varios cotransportadores regulan el pH del citosol 600
- Numerosas proteínas transportadoras permiten que las vacuolas de los vegetales acumulen metabolitos y iones 601

**15.7 Transporte a través de los epitelios 602**

- El epitelio intestinal está altamente polarizado 602
- El movimiento transepitelial de glucosa y aminoácidos requiere múltiples proteínas transportadoras 602
- Las células parietales acidifican el contenido gástrico al tiempo que mantienen un pH citosólico neutro 604
- Las uniones oclusivas (*zonulae occludentes*) sellan las cavidades corporales y restringen la difusión de los componentes de la membrana 604
- Otras uniones interconectan las células epiteliales y controlan el paso de moléculas entre ellas 607

**15.8 Ósmosis, canales de agua y la regulación del volumen celular 608**

- La presión osmótica hace que el agua atraviese membranas 608
- Las diferentes células poseen diversos mecanismos para controlar el volumen celular 609
- Para el flujo acuoso masivo a través de las membranas celulares se necesitan canales de agua 610
- La terapia rehidratante simple depende del gradiente osmótico creado por la absorción de glucosa y Na<sup>+</sup> 610

# Índice

Ilustraciones de apertura de capítulos xxxvii

## PARTE I Estableciendo las bases

### 1 La célula dinámica

- 1.1 Evolución: en el centro del cambio molecular 3
- 1.2 Las moléculas de la vida 3
- 1.3 La arquitectura de las células 5
  - Las células están rodeadas por membranas impermeables al agua 5
  - Las membranas tienen otras funciones además de la segregación 6
  - Los procariontes tienen un solo compartimiento limitado por membrana 7
  - Las células eucariontes contienen muchas organelas y un citoesqueleto complejo 7
  - El DNA celular está condensado en los cromosomas 8
- 1.4 El ciclo vital de las células 9
  - El ciclo celular está cronometrado de manera muy precisa 9
  - En la mitosis los cromosomas duplicados se reparten de manera equitativa entre las células hijas 10
  - La diferenciación celular crea nuevos tipos de células 10
  - Las células pueden suicidarse 10
- 1.5 De células a tejidos 11
  - La multicelularidad necesita adhesivos extracelulares 11
  - Los tejidos se organizan en órganos 11
  - El plan corporal y los tejidos rudimentarios aparecen en los comienzos del desarrollo embrionario 12
- 1.6 Biología celular molecular: una visión integrada de cómo funcionan las células 13

#### CD-ROM

Panorama: el ciclo vital de una célula

### 2 Fundamentos químicos

- 2.1 Enlaces covalentes 15
  - Cada átomo puede constituir un número definido de enlaces covalentes 16
  - En la formación o la ruptura de enlaces covalentes hay grandes cambios energéticos 17
  - Los enlaces covalentes tienen geometrías características 17
  - En los enlaces covalentes polares los electrones se comparten de manera desigual 18
- En la mayoría de las moléculas biológicas hay átomos de carbono asimétricos 19
- Los enlaces glucosídicos  $\alpha$  y  $\beta$  ligan monosacáridos 21
- 2.2 Enlaces no covalentes 22
  - El enlace de hidrógeno es la razón fundamental de las propiedades químicas y biológicas del agua 22
  - Las interacciones iónicas son atracciones entre iones con cargas opuestas 23
  - Las interacciones de van der Waals son causadas por dipolos transitorios 24
  - Los enlaces hidrófobos hacen que moléculas no polares se adhieran entre sí 25
  - Los enlaces no covalentes múltiples pueden conferir especificidad de unión 26
  - Los fosfolípidos son moléculas anfipáticas 26
  - La bicapa de fosfolípidos forma la estructura básica de todas las biomembranas 27
- 2.3 Equilibrio químico 29
  - Las constantes de equilibrio reflejan el grado de una reacción química 29
  - La concentración de complejos se puede calcular a partir de las constantes de equilibrio para las reacciones de unión 31
  - Los líquidos biológicos tienen valores de pH característicos 31
  - Los ácidos liberan iones hidrógeno y las bases los captan 32
  - La ecuación de Henderson-Hasselbalch relaciona el pH y la  $K_{eq}$  de un sistema ácido-base 33
  - Los amortiguadores (buffers) mantienen el pH de los líquidos intracelular y extracelular 33
- 2.4 Energética bioquímica 35
  - Los sistemas vivos utilizan diversas formas de energía que son interconvertibles 35
  - La variación de la energía libre  $\Delta G$  determina la dirección de una reacción química 36
  - La  $\Delta G$  de una reacción depende de cambios en la entalpía (energía de las uniones) y en la entropía 36
  - Varios parámetros influyen sobre la  $\Delta G$  de una reacción 37
  - La  $\Delta G^\circ$  de una reacción puede calcularse a partir de su  $K_{eq}$  38
  - Las células necesitan gastar energía para generar gradientes de concentración 39
  - Muchos procesos celulares comprenden reacciones de oxidorreducción 39
  - Una reacción química desfavorable puede proseguir si está acoplada a una reacción energéticamente favorable 41

- La hidrólisis de los enlaces fosfatoanhídros en el ATP libera una cantidad sustancial energía 41
- El ATP se utiliza para impulsar muchos procesos celulares 43

### 2.5 Energía de activación y velocidad de reacción 45

- Las reacciones químicas pasan por estados de transición de alta energía 45
- Las enzimas aceleran las reacciones bioquímicas mediante la reducción de la energía libre de los estados de transición 47

#### CD-ROM

**Panorama: interconversiones de la energía biológica**

## 3 Estructura y función de las proteínas

### 3.1 Estructura jerárquica de las proteínas 51

- Los aminoácidos que componen las proteínas difieren sólo en sus cadenas laterales 51
- Los enlaces peptídicos conectan los aminoácidos para formar cadenas lineales 53
- La forma de las proteínas está dada por cuatro niveles estructurales 54
- Las representaciones gráficas de las proteínas destacan diferentes características 54
- Las estructuras secundarias son elementos cruciales de la arquitectura de las proteínas 56
- Los motivos son combinaciones regulares de estructuras secundarias 58
- Los dominios estructurales y funcionales son módulos de estructura terciaria 60
- La homología de secuencias indica relaciones funcionales y evolutivas entre las proteínas 60

### 3.2 Plegamiento, modificación y degradación de las proteínas 62

- La información para el plegamiento de las proteínas está codificada en la secuencia 63
- El plegamiento de las proteínas in vivo es promovido por las chaperonas 63
- Las modificaciones químicas y los procedimientos alteran la actividad biológica de las proteínas 64
- Las células degradan las proteínas por varios mecanismos 66
- Las proteínas mal plegadas intervienen en enfermedades de evolución lenta 67

### 3.3 Diseño funcional de las proteínas 68

- Las proteínas están diseñadas para unirse a gran variedad de moléculas 68
- Los anticuerpos presentan una especificidad de unión al ligando muy precisa 70
- Las enzimas son catalizadores específicos muy eficientes 71
- El sitio activo de una enzima se une a sustratos y realiza la catálisis 71
- La cinética de una reacción enzimática está representada por  $V_{\max}$  y  $K_m$  73

- Muchas proteínas contienen grupos prostéticos firmemente unidos 74
- Diversos mecanismos de regulación controlan la función de las proteínas 75

### 3.4 Proteínas de membrana 78

- Las proteínas interactúan con las membranas de diferentes maneras 78
- Las hélices  $\alpha$  hidrófobas de las proteínas transmembrana están incluidas en la bicapa 79
- Muchas proteínas integrales contienen múltiples hélices  $\alpha$  transmembrana 79
- Las hebras  $\beta$  múltiples de las porinas forman "barriles" que se extienden de una superficie a otra de la membrana 81
- Las cadenas de hidrocarburo unidas por enlaces covalentes anclan algunas proteínas a la membrana 81
- Algunas proteínas periféricas son enzimas solubles que actúan sobre componentes de la membrana 82

### 3.5 Purificación, detección y caracterización de las proteínas 83

- Las proteínas pueden extraerse de las membranas por la acción de detergentes o soluciones salinas concentradas 83
- La centrifugación puede separar partículas y moléculas que difieren en masa o densidad 85
- La electroforesis separa moléculas según su relación carga:masa 87
- La cromatografía en fase líquida separa proteínas por masa, carga o afinidad de unión 88
- Los ensayos de anticuerpos o de enzimas altamente específicos pueden detectar proteínas individuales 90
- Los radioisótopos son herramientas indispensables para detectar moléculas biológicas 90
- La estructura primaria de las proteínas puede determinarse por métodos químicos y a partir de secuencias génicas 93
- La espectrometría de masa con "tiempo de vuelo" mide la masa de proteínas y péptidos 94
- Los péptidos con una secuencia definida pueden sintetizarse químicamente 93
- La conformación proteica se determina mediante métodos físicos sofisticados 95

#### CD-ROM

**Foco: plegamiento mediado por chaperonas**  
**Panorama: ciclo vital de una proteína**  
**Técnica: electroforesis en gel de dodecilsulfato de sodio (SDS)**  
**Técnica: inmunotransferencia (immunoblotting)**  
**Experimento clásico: reviviendo una enzima**

## 4 Ácidos nucleicos, código genético y síntesis de macromoléculas

### 4.1 Estructura de los ácidos nucleicos 101

- La polimerización de los nucleótidos forma ácidos nucleicos 101
- El DNA nativo es una doble hélice de cadenas antiparalelas complementarias 103

- Las cadenas del DNA pueden separarse de manera reversible 105
- Muchas moléculas de DNA son circulares 107
- El desenrollamiento local del DNA induce un superenrollamiento 108
- Las moléculas de RNA tienen conformaciones y funciones variadas 108
- 4.2 Síntesis de biopolímeros: reglas de la carpintería macromolecular 110
- 4.3 Síntesis de los ácidos nucleicos 111
  - Las cadenas de DNA y de RNA se producen por copia de moldes de DNA 111
  - Las cadenas de ácido nucleico crecen en dirección 5' → 3' 112
  - Las RNA polimerasas pueden iniciar el crecimiento de las cadenas, pero las DNA polimerasas no pueden hacerlo 112
  - La replicación del DNA dúplex requiere la presencia de muchas proteínas en una horquilla de crecimiento 113
  - La organización de los genes es diferente en eucariontes y procariontes 114
  - Las transcripciones primarias del RNA eucarionte sufren un proceso que las convierte en mRNA funcionales 115
- 4.4 Las tres funciones del RNA en la síntesis de proteínas 116
  - El RNA mensajero lleva la información del DNA en un código genético de tres letras 117
  - Experimentos con trinucleótidos y mRNA sintéticos descifraron el código genético 119
  - La estructura plegada del tRNA favorece sus funciones decodificadoras 120
  - A menudo entre codones y anticodones se produce un apareamiento de bases no estándar 122
  - Las aminoacil-tRNA sintetetas activan los aminoácidos al unirlos a los tRNA 123
  - Cada molécula de tRNA es reconocida por una aminoacil-tRNA sinteteta específica 124
  - Los ribosomas son máquinas sintetizadoras de proteínas 125
- 4.5 Pasos de la formación de las proteínas en los ribosomas 128
  - El codón de iniciación AUG es reconocido por metionil-tRNA<sup>Met</sup> 128
  - La iniciación de la síntesis proteica bacteriana comienza cerca de una secuencia de Shine-Dalgarno en el mRNA 129
  - La iniciación de la síntesis proteica eucarionte se produce en el extremo 5' y en sitios internos del mRNA 130
  - Durante el alargamiento de la cadena, cada aminoacil-tRNA entrante pasa por tres sitios ribosómicos 131
  - La síntesis proteica es concluida por factores de liberación, una vez que se alcanza un codón de finalización 132
  - La traducción simultánea por múltiples ribosomas y su rápido reciclaje aumenta la eficiencia de la síntesis proteica 133

## CD-ROM

- Foco: mecanismo básico de la transcripción
- Panorama: ciclo vital de un mRNA
- Foco: síntesis de proteínas
- Experimento clásico 4.1: descifrando el código genético

## 5 Biomembranas y organización subcelular de las células eucariontes

- 5.1 Observación por microscopia y arquitectura celular 140
  - Mediante el microscopio óptico se pueden distinguir objetos separados por una distancia igual o superior a 0,2 μm 140
  - Las muestras para microscopio óptico suelen ser fijadas, cortadas y teñidas 141
  - Mediante microscopio de fluorescencia se pueden localizar y cuantificar moléculas específicas en las células 142
  - La observación por microscopios confocal de barrido y desconvolutivo proporciona imágenes más nítidas de los objetos tridimensionales 144
  - Los microscopios de contraste de fase y de interferencia de Nomarski permiten visualizar células vivas no teñidas 146
  - El microscopio electrónico de transmisión tiene un límite de resolución de 0,1 nm 147
  - El microscopio electrónico de barrido permite visualizar detalles en la superficie de células y partículas 152
- 5.2 Purificación de las células y sus partes 152
  - La citometría de flujo separa distintos tipos celulares 153
  - La ruptura de las células libera las organelas y demás elementos celulares 153
  - Las diferentes organelas se pueden separar por centrifugación 154
  - Los anticuerpos específicos de organela son útiles en la preparación de organelas muy purificadas 157
- 5.3 Biomembranas: organización estructural y funciones básicas 157
  - Los fosfolípidos son los componentes lipídicos principales de la mayoría de las biomembranas 157
  - Toda membrana celular forma un compartimiento cerrado y tiene una cara citosólica y otra exoplasmática 160
  - Varios tipos de indicios sustentan la universalidad de la bicapa fosfolipídica 160
  - Todas las proteínas integrales y los glucolípidos se unen de manera asimétrica a la bicapa lipídica 160
  - La composición fosfolipídica es diferente en las dos hojuelas de la membrana 162
  - La mayoría de los lípidos y proteínas integrales tiene movilidad lateral en las biomembranas 162
  - La fluidez de las membranas depende de la temperatura y de la composición 164

- Las hojuelas de la membrana se pueden separar para ver cada cara de manera individual 165
- La membrana plasmática tiene muchas funciones comunes en todas las células 166

#### 5.4 Organelas de la célula eucarionte 168

- Los lisosomas son organelas ácidas que contienen una batería de enzimas degradativas 169
- Las vacuolas vegetales almacenan moléculas pequeñas y permiten que las células se alarguen con rapidez 170
- Los peroxisomas degradan ácidos grasos y compuestos tóxicos 171
- Las mitocondrias son los principales sitios de producción de ATP en las células aeróbicas 171
- Los cloroplastos, organelas donde se realiza la fotosíntesis, contienen tres compartimientos limitados por membrana 172
- El retículo endoplasmático es una red de membranas intracelulares interconectadas 172
- Las vesículas de Golgi procesan y clasifican las proteínas de secreción y las proteínas de membrana 173
- El núcleo, limitado por una doble membrana, contiene el nucléolo y una matriz fibrilar 174
- El citosol contiene muchas partículas y filamentos del citoesqueleto 175

#### CD-ROM

- Panorama:** secreción de proteínas
- Técnica:** construcciones del informante
- Experimento clásico 5.1:** separación de organelas

## 6 Manipulación de células y virus en cultivos

### 6.1 Cultivo de microorganismos 181

- Muchos microorganismos se pueden cultivar en un medio mínimo 181
- Se pueden aislar cepas mutantes de bacterias y levaduras mediante la técnica de replicación en placa 182

### 6.2 Cultivo de células animales 183

- Para el cultivo de células animales se requieren medios enriquecidos 183
- La mayoría de las células animales cultivadas sólo prolifera sobre superficies sólidas especiales 183
- Los cultivos celulares primarios son útiles, pero tienen una duración limitada 185
- Las células transformadas proliferan indefinidamente en los cultivos 186
- La fusión de células animales cultivadas puede producir híbridos interespecíficos de utilidad en la genética de células somáticas 187
- Las células híbridas a menudo se seleccionan en medio HAT 189
- Los hibridomas se utilizan para producir anticuerpos monoclonales 189

### 6.3 Los virus: estructura, función y usos 191

- Las cápsides virales son disposiciones regulares de uno o de unos pocos tipos de proteína 192
- El espectro de los virus es reducido 194

- Los virus se pueden clonar y contar en ensayos de placas 194
- Los ciclos proliferativos de los virus pueden ser líticos o lisogénicos 194
- Cuatro tipos de virus bacterianos son de uso muy difundido en la investigación bioquímica y genética 196
- Los virus animales se clasifican según su tipo genómico y su mecanismo de síntesis de mRNA 199
- Para introducir genes específicos en las células se usan vectores virales 203

#### CD-ROM

- Técnica:** preparación de anticuerpos monoclonales
- Panorama:** ciclo vital de un retrovirus
- Experimento clásico 6.1:** descubrimiento de la transcriptasa inversa
- Foco:** Integración del genoma retroviral
- Foco:** Expresión del gen retroviral

## 7 DNA recombinante y genómico

### 7.1 Clonación de DNA con vectores plásmidos 208

- Los plásmidos son moléculas de DNA extracromosómicos autorreplicante 209
- Se pueden diseñar plásmidos de *E. coli* para usarlos como vectores de clonación 209
- La clonación de plásmidos permite el aislamiento de fragmentos de DNA a partir de mezclas complejas 210
- Las enzimas de restricción cortan las moléculas de DNA en sitios específicos de la secuencia 211
- Los fragmentos de restricción con "extremos adhesivos" complementarios se ligan con facilidad 212
- Los poliligadores facilitan la inserción de fragmentos de restricción en vectores plásmidos 214
- Se pueden sintetizar pequeñas moléculas de DNA mediante métodos químicos 215

### 7.2 Elaboración de "bibliotecas" de DNA con fago $\lambda$ y otros vectores de clonación 216

- El bacteriófago  $\lambda$  puede modificarse para usarlo como vector de clonación y ensamblaje in vitro 216
- Mediante clonación se pueden preparar bibliotecas genómicas casi completas de organismos superiores 218
- Las bibliotecas de cDNA se preparan a partir de mRNA aislados 219
- Se pueden clonar fragmentos de DNA más grandes en cósmidos y otros vectores 221

### 7.3 Identificación, análisis y determinación de la secuencia del DNA clonado 223

- Mediante el ensayo de hibridación en membrana es posible analizar las bibliotecas 224
- Las sondas de oligonucleótidos se diseñan tomando como base secuencias proteicas parciales 225
- Se pueden identificar los clones específicos de acuerdo con las propiedades de las proteínas codificadas 227
- Las electroforesis en gel segrega fragmentos de DNA de distinto tamaño 228
- En un fragmento de DNA clonado se pueden mapear múltiples sitios de restricción 230



La electroforesis en gel con campo pulsado separa moléculas de DNA grandes 231  
 Hay dos métodos para obtener con rapidez la secuencia de moléculas de DNA purificadas 231

**7.4 Bioinformática 235**

Las secuencias almacenadas sugieren las funciones de los genes y proteínas de identificación reciente 235  
 El análisis comparativo de los genomas revela gran cantidad de información sobre la biología de un organismo 236  
 Las proteínas homólogas que intervienen en el procesamiento de la información genética están ampliamente distribuidas 238  
 Muchos genes de levaduras intervienen en la asignación de un destino intracelular a las proteínas y en su secreción 239  
 El genoma de *C. elegans* codifica numerosas proteínas específicas de organismos multicelulares 239

**7.5 Análisis de ácidos nucleicos específicos en mezclas complejas 240**

La técnica de *Southern blotting* detecta fragmentos de DNA específicos 240  
 La técnica de *Northern blotting* detecta RNA específicos 241  
 Mediante protección contra nucleasas es posible cuantificar y mapear RNA específicos en el DNA 241  
 Se pueden mapear los sitios de comienzo de la transcripción mediante protección contra SI y extensión del iniciador 243

**7.6 Producción de gran cantidad de proteínas a partir de cDNA clonados 244**

Los sistemas de expresión de *E. coli* pueden producir proteínas completas 244  
 Los sistemas de expresión eucariontes pueden producir proteínas con modificaciones postraduccionales 245  
 Los cDNA clonados se pueden traducir in vitro para obtener proteínas marcadas 245

**7.7 Reacción en cadena de la polimerasa: una alternativa a la clonación 246**

La amplificación de alelos mutantes mediante PCR permite su detección en muestras pequeñas 246  
 Se puede amplificar secuencias de DNA para usarlas en la clonación y como sondas 247

**7.8 Microdisposiciones de DNA: análisis de la expresión de todo el genoma 248**

**CD-ROM**

**Técnica: clonación de plásmidos**  
**Técnica: síntesis de un conjunto organizado de oligonucleótidos**  
**Técnica: determinación de secuencia de DNA por el método didesoxi**  
**Técnica: reacción en cadena de la polimerasa**  
**Experimento clásico 7.1: desentrañando el poder del crecimiento exponencial: la reacción en cadena de la polimerasa**  
**Experimento clásico 7.2: demostración del corte específico de secuencia por acción de una enzima de restricción**

**8 Análisis genético en biología celular**

**8.1 Mutaciones: tipos y causas 255**

Las mutaciones son recesivas o dominantes 255  
 Los patrones de herencia de las mutaciones recesivas y dominantes son diferentes 256  
 Las mutaciones comprenden alteraciones del DNA grandes o pequeñas 257  
 Las mutaciones se producen en forma espontánea y pueden inducirse 257  
 Algunas enfermedades humanas son causadas por mutaciones espontáneas 258

**8.2 Aislamiento y análisis de mutantes 261**

Las detecciones basadas en termosensibilidad permiten aislar mutaciones letales en haploides 261  
 Las mutaciones letales recesivas en diploides se pueden detectar mediante el uso de marcadores visibles 263  
 El análisis de complementación determina si distintas mutaciones se encuentran en el mismo gen 264  
 Las vías metabólicas y de otro tipo se pueden disecar genéticamente 265  
 Mediante mutaciones supresoras se pueden identificar los genes que codifican proteínas interactuantes 265

**8.3 Determinación de mapas genéticos de mutaciones 266**

Los patrones de segregación indican que las mutaciones se encuentran en el mismo cromosoma o no 267  
 El mapeo cromosómico localiza mutaciones en cromosomas particulares 268  
 El análisis de recombinación permite determinar los mapas de genes relacionados entre sí en un cromosoma 269  
 Para determinar el mapa de mutaciones humanas se utilizan los polimorfismos del DNA 271  
 Algunas anomalías cromosómicas se pueden mapear mediante análisis de bandas 272

**8.4 Clonación molecular de genes definidos por mutaciones 274**

Los segmentos de DNA clonado cercanos a un gen de interés se identifican mediante diversos métodos 274  
 La marcha cromosómica se utiliza para aislar una región limitada de DNA contiguo 275  
 Mediante la búsqueda de sitios de secuencias marcadas en clones de YAC es posible elaborar mapas físicos de cromosomas enteros 276  
 Los mapas físicos y genéticos se pueden correlacionar con la ayuda de marcadores conocidos 277  
 Para localizar un gen definido por mutación en el DNA clonado se requieren otros análisis 277  
 La estructura proteica se deduce a partir de la secuencia del cDNA 279

**8.5 Reemplazo de genes y animales transgénicos 281**

Se pueden alterar in vitro los sitios específicos de los genes clonados 281  
 Hay diversas maneras de transferir DNA a las células eucariontes 282

- En levaduras y ratones se pueden sustituir genes normales por alelos mutantes 282
- En plantas y animales se pueden introducir genes extraños 287

**CD-ROM****Foco: meiosis****Técnica: mutagénesis in vitro de genes clonados****Técnica: creación de un ratón transgénico****Experimento clásico 8.1: expresión de genes no propios en ratones****PARTE II Control nuclear de la actividad celular****9 Estructura molecular de genes y cromosomas****9.1 Definición molecular de un gen 295**

Los operones bacterianos producen mRNA policistronicos 295

La mayor parte de los mRNA eucariontes son monocistronicos y contienen intrones 295

En los genomas eucariontes se encuentran unidades de transcripción simples y complejas 296

**9.2 Organización cromosómica de los genes y el DNA no codificador 297**

Los genomas de los eucariontes superiores contienen gran cantidad de DNA no funcional 297

El contenido celular de DNA no se relaciona con la filogenia 298

Los genes codificadores de proteínas pueden ser solitarios o pertenecer a una familia de genes 299

Los genes que se repiten en tándem codifican rRNA, tRNA e histonas 300

Los experimentos de reasociación reconocen tres fracciones principales de DNA eucarionte 301

Los DNA de secuencia simple se concentran en localizaciones cromosómicas específicas 301

Las "huellas dactilares" (*fingerprinting*) de DNA dependen de diferencias en la longitud de los DNA de secuencia simple 302

**9.3 DNA móvil 303**

En el desplazamiento de elementos móviles participa un DNA o RNA intermediario 304

Los elementos móviles que se desplazan como DNA se encuentran en procariontes y en eucariontes 304

Los retrotransposones virales contienen LTR y se comportan como retrovirus en el genoma 307

Los retrotransposones no virales carecen de LTR y se desplazan por un mecanismo inusual 308

En los cromosomas eucariontes aparecen copias retrotranspuestas de RNA celulares 312

Es probable que los elementos de DNA móviles hayan tenido una influencia significativa sobre la evolución 312

**9.4 Reordenamientos funcionales en el DNA cromosómico 314**

La inversión de una región de control de la transcripción conmuta los antígenos flagelares de *Salmonella* 314

Los genes de los anticuerpos se ensamblan mediante reordenamientos del DNA de la línea germinativa 315

La amplificación generalizada del DNA produce cromosomas politénicos 318

**9.5 Organización del DNA celular en cromosomas 320**

La mayoría de los cromosomas bacterianos son circulares y tienen un origen de replicación 320

El DNA nuclear de los eucariontes se asocia con proteínas histonas, para formar la cromatina 321

La cromatina existe en las formas extendida y condensada 321

La acetilación de las terminales N de las histonas disminuye la condensación de la cromatina 323

Los cromosomas eucariontes contienen una molécula lineal de DNA 323

**9.6 Morfología y elementos funcionales de los cromosomas eucariontes 324**

La cantidad, el tamaño y la forma de los cromosomas en metafase son específicos de especie 325

Las proteínas no histonas proporcionan un armazón estructural para largas asas de cromatina 325

La cromatina contiene pequeñas cantidades de otras proteínas, además de las histonas y del armazón 327

Los cromosomas teñidos presentan patrones de bandas característicos 327

La tinción de los cromosomas distingue cada par homólogo por el color 328

La heterocromatina presenta regiones cromosómicas que no se desenrollan 329

Se requieren tres elementos funcionales para la replicación y la herencia estable de los cromosomas 329

Los cromosomas artificiales de levadura se pueden utilizar para clonar fragmentos de DNA de megabases de longitud 331

**9.7 DNA de organelas 332**

Las mitocondrias contienen múltiples moléculas de mtDNA 332

Los genes del mtDNA exhiben herencia citoplasmática y codifican rRNA, tRNA así como algunas proteínas mitocondriales 333

El tamaño y la capacidad de codificación del mtDNA varían en grado considerable en distintos organismos 334

Los productos de los genes mitocondriales no se exportan 335

Los códigos genéticos mitocondriales difieren del código nuclear estándar 335

Las mutaciones del DNA mitocondrial causan enfermedades genéticas graves en los seres humanos 336

Los cloroplastos contienen grandes DNA circulares que codifican más de cien proteínas 336

**CD-ROM****Foco: transcripción inversa retroviral****Foco: empaquetamiento tridimensional de cromosomas nucleares****Experimento clásico 9.1: dos genes se convierten en uno: reordenamiento somático de los genes de las inmunoglobulinas**

## 10 Regulación del inicio de la transcripción

### 10.1 Control de los genes bacterianos: el modelo de Jacob-Monod 342

- Las enzimas codificadas en el operón *lac* pueden ser inducidas y reprimidas 342
- Las mutaciones en *lacI* ocasionan la expresión constitutiva del operón *lac* 343
- El aislamiento de mutantes constitutivos del operador y mutantes del promotor sustenta el modelo de Jacob-Monod 343
- La regulación del operón *lac* depende de secuencias de DNA de acción *cis* y de proteínas de acción *trans* 344
- Experimentos bioquímicos confirman que la inducción del operón *lac* conduce a un aumento en la síntesis de mRNA de *lac* 344

### 10.2 Iniciación de la transcripción bacteriana 346

- Ensayos de desviación en gel y de "huellas" identifican interacciones entre proteínas y DNA 346
- La región control del *lac* contiene tres sitios de acción *cis* decisivos 347
- La RNA polimerasa se une a secuencias promotoras específicas para iniciar la transcripción 347
- Diferencias en las secuencias promotoras de *E. coli* afectan la frecuencia de la iniciación de la transcripción 349
- La unión del represor *lac* al operador de *lac* bloquea la iniciación de la transcripción 349
- Los represores bacterianos son en su mayoría dímeros que contienen  $\alpha$ -hélices que se insertan en los surcos mayores adyacentes del DNA del operador 349
- Los cambios de la conformación inducidos por el ligando alteran la afinidad de muchos represores del DNA 352
- El complejo cAMP-CAP ejerce un control positivo del operón *lac* 352
- La unión cooperativa del cAMP-CAP y la RNA polimerasa a la región de control del *lac* activa la transcripción 353
- En el control de la transcripción de todos los promotores bacterianos intervienen mecanismos similares pero bien definidos 354
- La transcripción a partir de algunos promotores es iniciada por factores sigma ( $\sigma$ ) alternativos 355
- Muchas respuestas bacterianas son controladas por sistemas reguladores de dos componentes 356

### 10.3 Control de los genes eucariontes: propósitos y principios generales 358

- La mayoría de los genes en los eucariontes superiores se regula mediante el control de su transcripción 358
- Los elementos reguladores en el DNA eucarionte a menudo se encuentran a muchas kilobases de los sitios de iniciación 360
- Tres polimerasas eucariontes catalizan la formación de RNA diferentes 361
- La subunidad más grande de la RNA polimerasa II tiene una repetición carboxiterminal esencial 362

La RNA polimerasa II inicia la transcripción en secuencias de DNA que se corresponden con el capuchón 5' de los mRNA 362

### 10.4 Secuencias reguladoras en los genes eucariontes codificadores de proteínas 365

- La caja TATA, los iniciadores y las islas CpG funcionan como promotores en el DNA eucarionte 365
- Los elementos proximales del promotor contribuyen a regular los genes eucariontes 366
- La transcripción por la RNA polimerasa II con frecuencia es estimulada por sitios amplificadores distantes 368
- La mayoría de los genes eucariontes es regulada por múltiples elementos de control de la transcripción 369

### 10.5 Activadores y represores de la transcripción eucarionte 370

- Para identificar los factores de transcripción se han utilizado técnicas bioquímicas y genéticas 370
- Los activadores de la transcripción son proteínas modulares compuestas por dominios funcionales bien definidos 372
- Los dominios de unión al DNA pueden clasificarse en varios tipos estructurales 373
- Los factores de transcripción heterodiméricos aumentan las opciones de control génico 376
- Los dominios de activación presentan una diversidad estructural considerable 377
- Sobre los amplificadores se forman complejos multiproteicos 378
- Muchos represores son la inversa funcional de activadores 379

### 10.6 Complejo de iniciación de la transcripción de la RNA polimerasa II 380

- La iniciación por parte de la Pol II requiere factores de transcripción generales 381
- Las proteínas que integran el complejo de iniciación de la transcripción de la Pol II se ensamblan en un orden específico *in vitro* 381
- Un complejo multiproteico holoenzimático de Pol II actúa *in vivo* 383

### 10.7 Mecanismos moleculares del control de la transcripción en los eucariontes 384

- Los extremos N-terminales de las histonas en la cromatina pueden modificarse 384
- La formación de heterocromatina silencia la expresión génica en los telómeros y otras regiones 384
- Los represores pueden dirigir la desacetilación de las histonas en genes específicos 387
- Los activadores pueden dirigir la acetilación de las histonas en genes específicos 389
- Los factores de remodelación de la cromatina participan en la activación de algunos promotores 390
- Los activadores estimulan el ensamblaje altamente cooperativo de los complejos de iniciación 390
- Los represores interfieren directamente en la iniciación de la transcripción de varias maneras 391
- La regulación de la expresión de los factores de transcripción contribuye al control de los genes 392

- Hormonas liposolubles controlan la actividad de los receptores nucleares 392
- Hormonas polipeptídicas dan la señal para la fosforilación de algunos factores de transcripción 394

### 10.8 Otros sistemas de transcripción 397

- La iniciación de la transcripción por Pol I y Pol III es análoga a la de la Pol II 397
- T7 y bacteriófagos relacionados expresan RNA polimerasas monoméricas poco reguladas 398
- El DNA mitocondrial es transcrito por RNA polimerasas semejantes a las enzimas bacterianas y de bacteriófagos 398
- La transcripción del DNA de los cloroplastos se parece a la transcripción bacteriana 399
- La transcripción en *Archaea* se parece más a la eucarionte que a la bacteriana 399

### CD-ROM

- Foco: mutaciones represoras de I-Lac
- Foco: regulación del operón Lac
- Foco: control combinatorio de la transcripción

## 11 Procesamiento del RNA, transporte nuclear y control postranscripcional

### 11.1 Terminación de la transcripción 405

- En el DNA de *E. coli* la terminación Rho-independiente se lleva a cabo en secuencias características 405
- La terminación prematura por atenuación contribuye a regular la expresión de algunos operones bacterianos 405
- En algunos genes de fago  $\lambda$  y de *E. coli* hay sitios de terminación Rho-dependiente 407
- Proteínas fijadoras de RNA específicas de secuencia pueden regular la terminación por la RNA polimerasa de *E. coli* 407
- Tres RNA polimerasas eucariontes emplean mecanismos de terminación diferentes 408
- La transcripción del genoma del HIV es regulada por un mecanismo antiterminación 409
- En algunos genes de inducción rápida se produce una pausa proximal al promotor de la RNA polimerasa 409

### 11.2 Procesamiento del mRNA eucarionte 410

- El capuchón 5' se agrega a los RNA nacientes poco después de la iniciación por la RNA polimerasa II 410
- Los pre-mRNA se asocian a proteínas de hnRNP que contienen dominios de fijación al RNA conservados 410
- Las proteínas de las hnRNP contribuirían al procesamiento y transporte de los mRNA 413
- Los pre-mRNA son escindidos en sitios 3' específicos y rápidamente poliadenilados 413
- El empalme se produce en secuencias conservadas cortas de los pre-mRNA, mediante dos reacciones de transesterificación 415

- Los espliceosomas o empalmosomas, formados por snRNP y un pre-mRNA, se encargan del empalme 416
- En algunos organismos se transempalman porciones de dos RNA diferentes 418
- Los intrones autoempalmables del grupo II proporcionan pistas sobre la evolución de los snRNA 419
- La mayor parte de la transcripción y el procesamiento del RNA tiene lugar en una cantidad limitada de regiones de los núcleos de las células de mamíferos 420

### 11.3 Regulación del procesamiento del mRNA 422

- La proteína U1A inhibe la poliadenilación de su pre-mRNA 422
- El empalme de RNA específico de tejido controla la expresión de fibronectinas alternativas 423
- Una cascada de empalme de RNA regulado controla la diferenciación sexual de *Drosophila* 423
- En el sistema nervioso de los vertebrados son comunes múltiples isoformas de proteínas 425

### 11.4 Transporte mediado por señales a través de los complejos de poros nucleares 426

- Los complejos de poros nucleares transportan en forma activa macromoléculas entre el núcleo y el citoplasma 427
- Los receptores de señales de exportación nuclear transportan proteínas y mRNP hacia afuera del núcleo 428
- Los pre-mRNA de los empalmosomas no son exportados desde el núcleo 431
- Los receptores de señales de localización nuclear transportan proteínas hacia el núcleo 432
- Diversos sistemas de transporte nuclear utilizan proteínas similares 434
- La proteína Rev del HIV regula el transporte de mRNA virales no empalmados 435

### 11.5 Otros mecanismos de control postranscripcional 436

- La edición del RNA altera las secuencias de los pre-mRNA 437
- Algunos mRNA se asocian a estructuras citoplasmáticas o se localizan en regiones específicas 438
- La estabilidad de los mRNA citoplasmáticos varía ampliamente 440
- La velocidad de degradación de algunos mRNA eucariontes está regulada 440
- La traducción de algunos mRNA es regulada por proteínas fijadoras de RNA específicas 442
- RNA antisentido regula la traducción del mRNA de transposasa en las bacterias 442

### 11.6 Procesamiento del rRNA y del tRNA 443

- Los genes de pre-rRNA son similares en todos los eucariontes y funcionan como organizadores nucleolares 443
- Los RNA nucleolares pequeños (snoRNA) colaboran en el procesamiento de los rRNA y en el armado de las subunidades ribosómicas 444

Cambios en la presión osmótica intracelular hacen que se abran los estomas de las hojas 611

#### CD-ROM

**Panorama: interconversiones energéticas biológicas**

**Experimento clásico 15.1: topándose con el transporte activo**

## 16 Energética celular: glucólisis, oxidación aeróbica y fotosíntesis

### 16.1 Oxidación de la glucosa y los ácidos grasos a $\text{CO}_2$ 618

Enzimas citosólicas convierten la glucosa en piruvato 619

La fosforilación en el nivel de sustrato genera el ATP en la glucólisis 619

El metabolismo anaeróbico de cada molécula de glucosa produce sólo dos moléculas de ATP 619

Las mitocondrias poseen dos membranas distintas desde el punto de vista estructural y funcional 622

La oxidación mitocondrial del piruvato comienza con la formación de acetil CoA 623

La oxidación del grupo acetilo de la acetil CoA en el ciclo del ácido cítrico genera  $\text{CO}_2$  y coenzimas reducidas 625

Proteínas de la membrana interna permiten la captación de electrones desde el NADH citosólico 626

La oxidación mitocondrial de los ácidos grasos está acoplada a la formación de ATP 627

La oxidación de los ácidos grasos en los peroxisomas no genera ATP 629

La velocidad de oxidación de la glucosa se ajusta para satisfacer las necesidades celulares de ATP 630

### 16.2 Transporte de electrones y fosforilación oxidativa 632

La fuerza protón-motriz en las mitocondrias se debe principalmente a un gradiente de voltaje a través de la membrana interna 633

El transporte de electrones en las mitocondrias está acoplado a una translocación de protones 634

Los electrones fluyen desde el  $\text{FADH}_2$  y el NADH hacia el  $\text{O}_2$  a través de una serie de complejos multiproteicos 634

La CoQ y el citocromo *c* transfieren electrones de un complejo transportador de electrones a otro 639

Los potenciales de reducción de los transportadores de electrones favorecen el flujo electrónico desde el NADH hacia el  $\text{O}_2$  639

La CoQ y tres complejos transportadores de electrones bombean protones hacia afuera de la matriz mitocondrial 639

Experimentos con vesículas de membrana sustentan el mecanismo quimiosmótico de formación del ATP 641

Proteínas de la membrana plasmática bacteriana catalizan el transporte de electrones y la síntesis de ATP acoplada 643

La ATP sintetasa comprende un canal protónico ( $F_0$ ) y una ATPasa ( $F_1$ ) 643

El complejo  $F_0F_1$  encauza la fuerza protón-motriz para impulsar la síntesis de ATP 645

Los transportadores de la membrana mitocondrial interna son impulsados por la fuerza protón-motriz 646

La velocidad de la oxidación mitocondrial normalmente depende de las concentraciones de ADP 647

Las mitocondrias de la grasa parda contienen un desacoplante de la fosforilación oxidativa 647

### 16.3 Etapas de la fotosíntesis y pigmentos que absorben luz 648

La fotosíntesis se lleva a cabo en las membranas tilacoides 649

Tres de las cuatro etapas de la fotosíntesis sólo se producen cuando hay luz 649

Cada fotón tiene una cantidad definida de energía 651

Hay clorofila *a* en ambos componentes de un fotosistema 651

La absorción de luz por las clorofilas de los centros de reacción produce una separación de cargas a través de la membrana tilacoide 652

Los complejos cosechadores de luz aumentan la eficacia de la fotosíntesis 653

### 16.4 Análisis molecular de los fotosistemas 655

El transporte fotoelectrónico en las purpurobacterias produce una separación de cargas 655

En la fotosíntesis bacteriana se produce un transporte de electrones tanto cíclico como no cíclico 656

Los cloroplastos contienen dos fotosistemas que se distinguen funcional y espacialmente 658

Un complejo productor de oxígeno en el PSII regenera la  $\text{P}_{680}$  659

El flujo electrónico cíclico en el PSI genera ATP pero no NADPH 661

El PSI y el PSII están acoplados funcionalmente 661

Ambos fotosistemas vegetales son indispensables para la formación de NADPH y  $\text{O}_2$  662

### 16.5 Metabolismo del $\text{CO}_2$ durante la fotosíntesis 664

La fijación del  $\text{CO}_2$  se produce en la estroma del cloroplasto 664

La síntesis de sacarosa por incorporación del  $\text{CO}_2$  fijado se completa en el citosol 665

La luz estimula la fijación del  $\text{CO}_2$  por medio de varios mecanismos 667

La fotorrespiración, que consume  $\text{O}_2$  y libera  $\text{CO}_2$ , compite con la fotosíntesis 667

Muchas plantas tropicales utilizan la vía  $\text{C}_4$  para fijar el  $\text{CO}_2$  667

La sacarosa es transportada desde las hojas hacia todos los tejidos vegetales a través del floema 670

#### CD-ROM

**Foco: transporte de electrones**

**Foco: síntesis de ATP**

**Foco: fotosíntesis**

## 17 Clasificación de las proteínas: biogénesis de organelas y secreción de proteínas

### 17.1 Síntesis de proteínas para las mitocondrias y los cloroplastos, y mecanismos para su llegada a destino 677

La mayor parte de las proteínas mitocondriales se sintetiza como precursores citosólicos con secuencias de captación que las dirigen a su destino 677

Chaperonas citosólicas entregan las proteínas a receptores vinculados a canales que están en la membrana mitocondrial 679

Chaperoninas y chaperonas de la matriz son esenciales para la importación y el plegamiento de proteínas mitocondriales 680

Estudios con proteínas quiméricas confirman las características principales de la importación mitocondrial 682

La captación de las proteínas mitocondriales requiere energía 682

Las proteínas son dirigidas a compartimientos submitocondriales por múltiples señales y varias vías 684

La síntesis de las proteínas mitocondriales está coordinada 685

Varias secuencias de captación-orientación dirigen las proteínas sintetizadas en el citosol a su compartimiento adecuado en el cloroplasto 685

### 17.2 Síntesis de proteínas para los peroxisomas y mecanismos para su llegada a destino 689

Secuencias orientadoras C-terminales y N-terminales dirigen el ingreso de proteínas plegadas a la matriz peroxisómica 689

En algunas enfermedades genéticas hay un defecto en la importación de las proteínas peroxisómicas 690

### 17.3 Generalidades sobre el mecanismo de la secreción 691

Las proteínas de secreción se mueven, desde la luz del retículo endoplasmático rugoso, primero hacia el complejo de Golgi y luego hacia la superficie celular 692

El análisis de mutantes de levadura definió los pasos principales del mecanismo de la secreción 694

El transporte anterógrado a través del Golgi se produce por progresión cisternal 695

Las glucoproteínas de la membrana plasmática maduran por medio del mismo mecanismo que las proteínas de secreción continua 695

### 17.4 Translocación de las proteínas de secreción a través de la membrana del retículo endoplasmático 696

Una secuencia de señal en las proteínas de secreción nacentes las dirige hacia el retículo endoplasmático y luego es escindida 696

Dos proteínas inician la interacción de las secuencias de señal con la membrana del retículo endoplasmático 697

Los polipéptidos atraviesan el translocón hacia la luz del retículo endoplasmático 699

En las células de mamífero, la hidrólisis de GTP impulsa el transporte de las proteínas hacia el retículo endoplasmático 700

### 17.5 Inserción de proteínas de membrana en la membrana del retículo endoplasmático 702

La mayoría de las proteínas transmembrana citosólicas nominales tiene una secuencia de señal N-terminal y una secuencia topogénica interna 702

Una sola secuencia topogénica interna dirige la inserción de algunas proteínas transmembrana de pasaje simple 704

Las proteínas transmembrana de pasaje múltiple tienen muchas secuencias topogénicas 705

Tras su inserción en la membrana del retículo endoplasmático, algunas proteínas son transferidas a un ancla de GPI 705

### 17.6 Modificaciones postraduccionales y control de calidad en el retículo endoplasmático rugoso 707

En la luz del retículo endoplasmático se forman y reordenan enlaces disulfuro 707

El plegamiento correcto de las proteínas recién elaboradas es facilitado por varias proteínas del retículo endoplasmático 708

El armado de las subunidades para formar proteínas multiméricas se produce en el retículo endoplasmático 709

Sólo las proteínas correctamente plegadas son transportadas desde el retículo endoplasmático rugoso hacia el complejo de Golgi 710

Muchas proteínas no armadas o mal plegadas en el retículo endoplasmático son transportadas hacia el citosol para su degradación 711

Las proteínas residentes del retículo endoplasmático con frecuencia son recuperadas desde la cara *cis* del Golgi 711

### 17.7 Glucosilación de las proteínas en el retículo endoplasmático y el complejo de Golgi 712

Estructuras diferentes caracterizan a los oligosacáridos N-ligados y O-ligados 712

Los oligosacáridos O-ligados se forman por la transferencia secuencial de hexosas a partir de precursores nucleótidos 712

El tipo de sangre ABO es determinado por dos glucosiltransferasas 715

En el retículo endoplasmático, a muchas proteínas se le adiciona un oligosacárido N-ligado preformado común 716

Las modificaciones a los oligosacáridos N-ligados se completan en el complejo de Golgi 718

Los oligosacáridos promoverían el plegamiento y la estabilidad de las glucoproteínas 719

Los residuos de manosa-6-fosfato dirigen las proteínas hacia los lisosomas 719

Las enfermedades por almacenamiento lisosómico aportan datos sobre cómo se clasifican las enzimas cuyo destino es el lisosoma 720

**17.8 Clasificación y procesamiento proteolítico de las proteínas en el Golgi y posgolgi 722**

- Secuencias en el dominio incluido en la membrana causan la retención de las proteínas en el Golgi 722
- Se usan vesículas diferentes para las secreciones continuas y regulada de proteínas 723
- Las proproteínas sufren un procesamiento proteolítico hacia el final de la maduración 723
- Algunas proteínas se envían desde el complejo de Golgi hacia la membrana plasmática apical o a la basolateral 724

**17.9 Endocitosis mediada por receptores y clasificación de las proteínas internalizadas 727**

- El receptor de LDL fija e internaliza partículas con contenido de colesterol 728
- Las secuencias citosólicas de algunos receptores de la superficie celular los predispone para la endocitosis 728
- El pH ácido de los endosomas tardíos hace que la mayor parte de los receptores y ligandos se disocien 729
- El mecanismo endocitótico aporta hierro unido a transferrina a las células 731
- Algunas proteínas incorporadas por endocitosis se quedan dentro de la célula 731
- La transcitosis mueve algunos ligandos a través de las células 732

**17.10 Mecanismos moleculares del tránsito vesicular 733**

- Por lo menos tres tipos de vesículas cubiertas transportan proteínas de una organela a otra 733
- Las vesículas cubiertas de clatrina median varios tipos de transporte intracelular 733
- Las vesículas cubiertas de COP I median el transporte retrógrado dentro del Golgi y desde éste de regreso hacia el retículo endoplasmático 738
- Las vesículas recubiertas de COP II median el transporte desde el retículo endoplasmático hacia el Golgi 741
- En la fusión específica de las vesículas intracelulares participa un conjunto conservado de proteínas de fusión 741
- Cambios en la conformación de la proteína HA del virus de la influenza desencadenan la fusión de membranas 743

**CD-ROM**

- Panorama: clasificación de las proteínas**
- Panorama: secreción de proteínas**
- Foco: síntesis de proteínas de secreción y de membrana**
- Experimento clásico 17.1: seguimiento de una proteína hasta que abandona la célula**

**18 Movilidad y forma de la célula I: microfilamentos****18.1 El citoesqueleto de actina 752**

- Las células eucariontes contienen abundante cantidad de actina muy conservada 753
- Los dos lóbulos del monómero de actina están unidos por ATP 753

La actina G se ensambla para formar largos polímeros helicoidales de actina F 754

La actina F presenta polaridad estructural y funcional 754

El citoesqueleto de actina se organiza en haces y retículos de filamentos 755

Los retículos corticales de actina están conectados con la membrana 756

Los haces de actina sostienen las prolongaciones digitiformes de la membrana 760

**18.2 Dinámica del ensamblaje de la actina 761**

- La polimerización de actina in vitro se lleva a cabo en tres pasos 761
- Los filamentos de actina crecen con mayor rapidez en un extremo que en el otro 761
- Las toxinas alteran el equilibrio entre los monómeros y los polímeros de actina 763
- La polimerización de actina está regulada por proteínas que fijan actina G 763
- Algunas proteínas controlan las longitudes de los filamentos de actina mediante cortes 765
- Los filamentos de actina son estabilizados por proteínas recubridoras de actina 765
- Muchos movimientos son impulsados por la polimerización de la actina 766

**18.3 Miosina: la proteína motora de la actina 769**

- Todas las miosinas tienen dominios de cabeza, cuello y cola, con funciones diferenciadas 769
- Las cabezas de miosina avanzan a lo largo de los filamentos de actina 770
- Las cabezas de miosina se desplazan con pasos discretos, cada uno acoplado con la hidrólisis de un ATP 771
- La miosina y la cinesina comparten el pliegue Ras con determinadas proteínas señal 771
- Los cambios en la conformación de la cabeza de miosina se acoplan a la hidrólisis de ATP con el movimiento 773

**18.4 El músculo: una máquina contráctil especializada 774**

- Algunos músculos se contraen, otros generan tensión 775
- Los músculos esqueléticos presentan una disposición regular de actina y miosina 775
- Los músculos lisos contienen filamentos gruesos y delgados organizados en forma laxa 777
- Los filamentos gruesos y delgados se deslizan uno respecto del otro durante la contracción 777
- Los filamentos de titina y nebulina organizan el sarcómero 778
- Un aumento del  $Ca^{2+}$  citosólico desencadena la contracción muscular 779
- Las proteínas fijadoras de actina regulan la contracción de los músculos esquelético y liso 780
- Los mecanismos dependientes de miosina también controlan la contracción en algunos músculos 781

**18.5 Actina y miosina en células no musculares 783**

- La actina y la miosina II se disponen en haces contráctiles que intervienen en la adhesión celular 783

La miosina II confiere rigidez a las membranas corticales 784

La actina y la miosina II tienen funciones esenciales en la citocinesis 784

Las miosinas ligadas a membrana impulsan los movimientos de algunas vesículas 785

### 18.6 Locomoción celular 787

Durante el desplazamiento del queratinocito se produce una polimerización controlada y reordenamientos de los filamentos de actina 787

En el movimiento ameboide intervienen transiciones gel-sol reversibles de los retículos de actina 789

Las miosinas I y II tienen importantes funciones en la migración celular 789

La migración de las células es coordinada por diversos segundos mensajeros y vías de transducción de señales 790

### CD-ROM

**Foco:** polimerización de la actina

**Técnica:** ensayo de movilidad *in vitro*

**Foco:** ciclo de enlaces cruzados de miosina

**Panorama:** motilidad celular

**Experimento clásico 18.1:** observando la contracción muscular

## 19 Movilidad y forma de la célula II: microtúbulos y filamentos intermedios

### 19.1 Estructuras de los microtúbulos 796

La pared de un microtúbulo está compuesta por subunidades heterodiméricas de tubulina 796

Los microtúbulos constituyen un amplio espectro de estructuras permanentes y transitorias 797

Los microtúbulos se ensamblan a partir de centros organizadores 799

La mayoría de los microtúbulos presenta una orientación constante respecto del MTOC 800

El complejo anular de  $\gamma$ -tubulina conforma el núcleo de polimerización de las subunidades de tubulina 800

### 19.2 Dinámica de los microtúbulos y proteínas asociadas 802

El ensamblaje y la disociación de los microtúbulos tienen lugar, de preferencia, en el extremo (+) 802

La inestabilidad dinámica es una propiedad intrínseca de los microtúbulos 805

La colchicina y otros fármacos alteran la dinámica de los microtúbulos 806

Las MAP de ensamblaje establecen enlaces cruzados entre los microtúbulos, y entre estos y otras estructuras 807

Las MAP fijadas alteran la dinámica de los microtúbulos 809

### 19.3 Cinesina, dineína y transporte intracelular 809

El transporte axónico rápido tiene lugar a lo largo de los microtúbulos 809

Los microtúbulos proporcionan carriles para el desplazamiento de los gránulos de pigmento 811

Las vesículas intracelulares limitadas por membrana se desplazan a lo largo de los microtúbulos 812

La cinesina es una proteína motora del microtúbulo dirigida hacia el extremo (+) 812

Cada miembro de la familia de las cinesinas transporta una carga específica 815

La dineína es una proteína motora dirigida hacia el extremo (-) 815

Las MBP asociadas con la dineína adosan cargas a los microtúbulos 816

Numerosas proteínas motoras se asocian con vesículas de membrana 816

### 19.4 Cilias y flagelos: estructura y movimiento 817

Todas las cilias y los flagelos eucariotes contienen haces de microtúbulos dobles 817

El golpe de las cilias y los flagelos es producido por el deslizamiento controlado de los microtúbulos dobles externos 820

Los brazos de dineína generan las fuerzas de deslizamiento en los axonemas 820

Las dineínas del axonema son proteínas motoras con múltiples cabezas 820

La conversión del deslizamiento de los microtúbulos en una curvatura del axonema depende de los brazos de dineína internos 821

Las proteínas asociadas con las conexiones radiales parecen controlar el golpe del flagelo 821

Los microtúbulos del axonema son dinámicos y estables 822

### 19.5 Dinámica de los microtúbulos y proteínas motoras durante la mitosis 823

El aparato mitótico es una máquina de microtúbulos para separar los cromosomas 823

El cinetocoro es un sitio de fijación especializado en el centrómero del cromosoma 825

La replicación del centrosoma precede a la mitosis y es necesaria para que ésta tenga lugar 827

La inestabilidad dinámica de los microtúbulos aumenta durante la mitosis 828

La organización de los polos del huso orienta el ensamblaje del aparato mitótico 829

La formación de los polos y la captura de los cromosomas son procesos clave en el ensamblaje del huso 829

Los cinetocoros generan la fuerza para el desplazamiento de los cromosomas hacia los polos 831

Durante la anafase se separan los cromosomas y se prolongan los husos 832

Los microtúbulos astrales determinan el sitio de la citocinesis 833

Las células vegetales reorganizan sus microtúbulos y construyen una nueva pared celular durante la mitosis 834



**19.6 Filamentos intermedios 836**

- Las funciones y la estructura de los filamentos intermedios los distinguen de otras fibras del citoesqueleto 836
- Las proteínas de los filamentos intermedios se clasifican en seis tipos 837
- Los filamentos intermedios pueden identificar el origen celular de ciertos tumores 838
- Todas las proteínas de los filamentos intermedios tienen un dominio central conservado y se organizan de modo similar 838
- Los filamentos intermedios son polímeros dinámicos en la célula 840
- Diversas proteínas establecen enlaces cruzados entre los filamentos intermedios y los conectan con otras estructuras celulares 840
- Los retículos de filamentos intermedios sostienen las membranas celulares 840
- Los filamentos intermedios están anclados a las uniones celulares 842
- La desmina y las proteínas asociadas estabilizan los sarcómeros del músculo 842
- La alteración de los retículos de queratina produce ampollas 843

**CO-RDM**

Foco: mitosis

Foco: dinámica de los microtúbulos

Experimento clásico 19.1: carrera a lo largo del axón

**PARTE IV Interacciones celulares****20 Señales intercelulares: hormonas y receptores****20.1 Generalidades de las señales extracelulares 849**

- Las moléculas señal operan a través de distancias diversas en los animales 849
- Las proteínas receptoras exhiben especificidades de unión a ligando y de efector 850
- Las hormonas se pueden clasificar según su solubilidad y la localización de los receptores 850
- Los receptores de superficie celular pertenecen a cuatro clases principales 852
- Los efectos de muchas hormonas son mediados por segundos mensajeros 854
- Otras proteínas conservadas intervienen en la transducción de señales 854
- Las vías de señales comunes son iniciadas por distintos receptores de una clase 856
- La síntesis, la liberación y la degradación de hormonas son procesos regulados 856

**20.2 Identificación y purificación de receptores de superficie celular 859**

- Los receptores de hormona se detectan mediante ensayos de fijación 859

Los valores de  $K_{1/2}$  para receptores de hormona de la superficie celular se aproximan a las concentraciones de hormona circulante 860

Las técnicas de afinidad permiten purificar proteínas receptoras 860

Muchos receptores se pueden clonar sin purificación previa 860

**20.3 Receptores acoplados a proteína G y sus efectores 862**

- La unión de adrenalina a los receptores adrenérgicos induce respuestas específicas de tejido 862
- La estimulación de los receptores betaadrenérgicos produce a un aumento de cAMP 863
- Se identificaron características esenciales de las catecolaminas y sus receptores 863
- La proteína  $G_s$  trimérica une los receptores betaadrenérgicos con la adenilciclase 865
- Algunas toxinas bacterianas modifican las proteínas G de manera irreversible 868
- La adenilciclase es estimulada e inhibida por diferentes complejos receptor-ligando 868
- Cambios en  $G_{\alpha}$  inducidos por GTP favorecen su disociación de  $G_{\beta\gamma}$  y la asociación con adenilciclase 869
- $G_{\alpha}$  y  $G_{\beta\gamma}$  interactúan con distintas regiones de la adenilciclase 870
- También está regulada la degradación de cAMP 871

**20.4 Receptores de tirosina cinasa y Ras 871**

- La fijación del ligando lleva a la autofosforilación de los RTK 872
- Ras y las subunidades  $G_{\alpha}$  pertenecen a la superfamilia de GTPasas de las proteínas interruptoras intracelulares 872
- Una proteína adaptadora y GEF unen la mayoría de los RTK activados a Ras 873
- El dominio SH2 en la proteína adaptadora GRB2 se fija a una fosfotirosina específica en un RTK activado 876
- Sos, un factor de intercambio de nucleótidos de guanina, se une a los dominios SH3 de GRB2 877

**20.5 Vías de MAP cinasa 878**

- Las señales pasan de la Ras activada a una cascada de proteína cinasas 878
- Ksr podría actuar como armazón de la cascada de MAP cinasas ligada a Ras 879
- Las fosforilaciones de una tirosina y una treonina activan la MAP cinasa 880
- Diversos tipos de receptores transmiten señales a la MAP cinasa 881
- En las células eucariontes hay múltiples vías de MAP cinasa 882
- La especificidad de las vías de MAP cinasa depende de varios mecanismos 883

**20.6 Segundos mensajeros 884**

- El cAMP y otros segundos mensajeros activan proteína cinasas específicas 884

- Las cAPK activadas por estimulación con adrenalina regulan el metabolismo del glucógeno 885
  - Las cascadas de cinasas permiten la regulación multienzimática y la amplificación de las señales hormonales 886
  - Las respuestas celulares a cAMP varían entre distintos tipos de células 887
  - Las proteínas de anclaje ubican los efectos de cAMP en regiones subcelulares específicas 887
  - Las modificaciones de un precursor fosfolipídico común genera varios segundos mensajeros 888
  - La liberación inducida por hormonas de  $\text{Ca}^{2+}$  desde el retículo endoplasmático es mediada por  $\text{IP}_3$  889
  - La apertura de los receptores de rianodina liberan  $\text{Ca}^{2+}$  de los depósitos en las células musculares y nerviosas 891
  - El complejo  $\text{Ca}^{2+}$ -calmodulina media muchas respuestas celulares 891
  - El DAG activa la proteína cinasa C, que regula muchas otras proteínas 893
  - La síntesis de GMP es inducida por hormonas peptídicas y por óxido nítrico 893
- 20.7 Interacción y regulación de las vías de señales 894**
- Un mismo RTK se puede ligar a distintas vías de señales 895
  - Múltiples proteínas G transducen señales a distintas proteínas efectoras 895
  - $G_{\beta\gamma}$  actúa en forma directa sobre algunos efectores en las células de mamíferos 895
  - La glucogenólisis es estimulada por múltiples segundos mensajeros 897
  - La estimulación de la insulina activa MAP cinasa y proteína cinasa B 897
  - La insulina y el glucagón actúan en conjunto para mantener niveles de glucemia estables 898
  - Los receptores de muchas hormonas peptídicas son regulados hacia abajo por endocitosis 898
  - La fosforilación de los receptores de superficie celular modula su actividad 900
  - Las arrestinas desempeñan dos funciones en la regulación de los receptores acoplados a proteína G 901
- 20.8 De la membrana plasmática al núcleo 902**
- CREB enlaza las señales de cAMP con la transcripción 902
  - La MAP cinasa regula la actividad de muchos factores de transcripción 904
  - La degradación de proteínas dependiente de la fosforilación regula el NF- $\kappa\text{B}$  904
- CD-ROM**
- Foco: segundos mensajeros en las vías de señales**
  - Panorama: señales extracelulares**
  - Técnica: sistema de dos híbridos en levaduras**
  - Técnica: clonación de expresión de los receptores**
  - Experimento clásico 20.1: la infancia de la transducción de señales: estimulación de GTP sobre la síntesis de cAMP**

## 21 Células nerviosas

- 21.1 Generalidades de la estructura y la función de las neuronas 912**
- Regiones especializadas de las neuronas realizan funciones diferentes 912
  - Las sinapsis son sitios especializados en los cuales las neuronas se comunican con otras células 914
  - Las neuronas se organizan en circuitos 915
- 21.2 El potencial de acción y la conducción de los impulsos eléctricos 917**
- El potencial de reposo, cercano a  $E_{\text{K}}$ , es generado principalmente por los canales de  $\text{K}^+$  "en reposo" abiertos 918
  - La apertura y el cierre de canales iónicos producen variaciones predecibles del potencial de membrana 919
  - La despolarización de la membrana sólo se difunde en forma pasiva por distancias cortas 920
  - Los canales catiónicos regulados por voltaje generan potenciales de acción 921
  - Los potenciales de acción se propagan sin merma en una sola dirección 923
  - Los desplazamientos de sólo algunos  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  generan el potencial de acción 923
  - La mielinización incrementa la velocidad de la conducción de impulsos 923
- 21.3 Propiedades moleculares de los canales iónicos regulados por voltaje 927**
- La técnica de "patch clamps" (detectores parciales) permiten determinar los desplazamientos iónicos a través de canales aislados 927
  - Los canales de  $\text{K}^+$  regulados por voltaje se componen de cuatro subunidades, cada una de las cuales contiene seis hélices transmembrana 929
  - Los segmentos P forman un filtro de selectividad de iones 930
  - La hélice  $\alpha$  transmembrana S4 actúa como un detector de voltaje 932
  - El desplazamiento de un segmento terminal N inactiva los canales Shaker de  $\text{K}^+$  932
  - Todos los canales iónicos que forman poros son similares en estructura al canal Shaker de  $\text{K}^+$  932
  - Es muy probable que las proteínas de los canales regulados por voltaje hayan evolucionado de un gen ancestral común 933
- 21.4 Neurotransmisores, sinapsis y transmisión de impulsos 935**
- Muchas moléculas pequeñas transmiten impulsos en las sinapsis químicas 935
  - El ingreso de  $\text{Ca}^{2+}$  induce la liberación de neurotransmisores 936
  - Las vesículas sinápticas se llenan, se vacían por exocitosis y se reciclan en menos de un minuto 936
  - Múltiples proteínas participan del acoplamiento y la fusión de las vesículas sinápticas a la membrana plasmática 936

- Las sinapsis químicas pueden ser excitatorias o inhibitorias 938
- Dos clases de receptores de neurotransmisores actúan a velocidades muy diferentes 939
- La acetilcolina y otros transmisores pueden activar múltiples receptores 940
- Existen muchos mecanismos para interrumpir las señales mediadas por transmisores 941
- Los impulsos transmitidos a través de las sinapsis químicas se pueden amplificar y registrar 942
- La transmisión de impulsos a través de las sinapsis eléctricas es casi instantánea 943

### 21.5 Receptores de neurotransmisores 944

- La apertura de los canales catiónicos regulados por acetilcolina induce la contracción muscular 944
- Las cinco subunidades del receptor de acetilcolina nicotínico contribuyen al canal iónico 945
- Dos tipos de canales de cationes regulados por glutamato pueden actuar en un tipo de "memoria celular" 946
- Hay canales de Cl<sup>-</sup> regulados por glicina y por GABA en muchas sinapsis inhibitorias 947
- Los receptores de acetilcolina muscarínicos cardiacos activan una proteína G que abre los canales de K<sup>+</sup> 948
- Los receptores de catecolaminas inducen cambios en los niveles de los segundos mensajeros que afectan la actividad de los canales iónicos 949
- Un receptor de serotonina modula de manera indirecta la función del canal de K<sup>+</sup> por activación de la adenilciclase 949
- Algunos neuropéptidos actúan como transmisores y hormonas 950

### 21.6 Transducción sensorial 951

- Los mecanorreceptores y algunos otros receptores sensitivos son canales catiónicos reguladores 951
- Las señales visuales se procesan en múltiples niveles 952
- El cierre de los canales de Na<sup>+</sup> inducido por la luz hiperpolariza los bastones 952
- La absorción de un fotón induce la isomerización del retinal y la activación de la opsina 953
- El cGMP es una molécula transductora clave en los bastones 954
- Los bastones se adaptan a niveles variables de luz ambiental 956
- La visión en color utiliza tres pigmentos de opsina 957
- Mil receptores acoplados a proteína G diferentes detectan olores 958

### 21.7 Aprendizaje y memoria 960

- Los estímulos condicionados repetidos producen una disminución de la respuesta de retracción en *Aplysia* 960
- Las neuronas facilitadoras median la sensibilización del reflejo de retracción en *Aplysia* 961
- En el condicionamiento clásico y la sensibilización participan detectores de coincidencia 961

- La memoria de largo plazo requiere síntesis de proteínas 962

### CD-ROM

**Panorama: interconversiones de energía biológicas**  
**Experimento clásico 21.1: envío de una señal en un medio gaseoso**

## 22 Integración de células en tejidos

### 22.1 Adhesión y comunicación intercelular 969

- Las cadherinas median la adhesión intercelular homófila dependiente de Ca<sup>2+</sup> 971
- Las N-CAM median la adhesión intercelular homófila independiente de Ca<sup>2+</sup> 971
- Las selectinas y otras CAM participan de la extravasación en los leucocitos 972
- Las uniones que contienen cadherina conectan las células entre sí 973
- Las uniones de hendidura permiten el paso de moléculas pequeñas entre células adyacentes 974
- La conexina, una proteína transmembrana, forma canales cilíndricos en las uniones de hendidura 975

### 22.2 Adhesión entre las células y la matriz 976

- Las integrinas median interacciones intercelulares débiles, y entre las células y la matriz 977
- La adhesión entre las células y la matriz es modulada por variaciones en la actividad y la cantidad de las integrinas 977
- Los factores de desadhesión favorecen la migración celular y pueden remodelar la superficie celular 978
- Las uniones que contienen integrinas conectan las células con el sustrato 978

### 22.3 El colágeno: las proteínas fibrosas de la matriz 979

- La unidad estructural básica del colágeno es una hélice triple 979
- Las fibrillas de colágeno se forman por interacciones laterales de las hélices triples 980
- El ensamblaje de las fibras de colágeno comienza en el RE y se completa fuera de la célula 981
- Las mutaciones del colágeno muestran aspectos de su estructura y su biosíntesis 982
- El colágeno forma estructuras diversas 984

### 22.4 Componentes no colágenos de la matriz extracelular 985

- La laminina y el colágeno tipo IV forman el retículo bidimensional de la lámina basal 986
- Las fibronectinas fijan muchas células al colágeno fibroso y a otros componentes de la matriz 987
- Los proteoglicanos están constituidos por múltiples glucosaminoglucanos unidos a una proteína central 989
- Muchos factores de crecimiento son secuestrados y presentados a las células por los proteoglicanos 992
- El hialuronano resiste la compresión y facilita la migración celular 992

**22.5 La dinámica pared celular vegetal 993**

- La pared celular es un laminado de fibrillas de celulosa incluido en una matriz de pectina y hemicelulosa 993
- Las paredes celulares contienen lignina y una glucoproteína extendida rica en prolina 995
- La auxina es una hormona vegetal que actúa como señal en la expansión celular 996
- Las fibrillas de celulosa se sintetizan y se orientan en la corteza de la planta 996
- Los plasmodesmos conectan directamente el citosol de las células adyacentes en plantas superiores 998

**CD-ROM**

**Foco: adhesión intercelular en la extravasación de leucocitos**

**23 Interacciones celulares en el desarrollo****23.1 Modelado dorsoventral por proteínas de la superfamilia TGF $\beta$  1004**

- Las proteínas TGF $\beta$  se fijan a receptores con actividad de serina/treonina cinasa 1005
- Los receptores de TGF $\beta$  activados fosforilan los factores de transcripción Smad 1006
- La proteína Dpp es un homólogo del TGF $\beta$  que controla el modelado dorsoventral de los embriones de *Drosophila* 1007
- Una secuencia de procesos inductores regula el desarrollo temprano de *Xenopus* 1007
- El efecto inductor de los homólogos del TGF $\beta$  tiene regulación postraduccional 1009
- Una vía muy conservada determina el modelado dorsoventral en invertebrados y vertebrados 1012

**23.2 Modelos tisulares Hedgehog y Wingless 1013**

- La modificación del precursor secretor de Hedgehog produce una señal inductora adosada a la célula 1013
- La fijación de Hedgehog al receptor de la proteínas Patch elimina la inhibición de Smo 1014
- Hedgehog organiza los patrones en extremidades de pollo y en alas de *Drosophila* 1014
- Hedgehog induce a Wingless, que desencadena una vía de señales muy conservada 1017

**23.3 Mecanismos moleculares de respuesta a agentes morfogénicas 1018**

- El gradiente de Hedgehog produce distintos destinos celulares en el tubo neural de los vertebrados 1019
- Las células pueden detectar la cantidad de receptores ocupados por ligando 1019
- Los genes objetivo que responden en forma diferenciada a agentes morfogénicos tienen distintas regiones control 1019

**23.4 Interacciones inductoras recíprocas y laterales 1021**

- Las interacciones recíprocas entre el epitelio y el mesénquima regulan el desarrollo del riñón 1022

- La activación del receptor Ret estimula el crecimiento y la ramificación del brote ureteral 1023
- La lámina basal es esencial para la diferenciación de muchas células epiteliales 1024
- Los ligandos y receptores de efrina de la superficie celular median la inducción recíproca durante la angiogénesis 1024
- La vía conservada de la proteína Notch media las interacciones laterales 1026
- Las interacciones entre dos células equivalentes dan origen a células AC y VU en *C. elegans* 1026
- El desarrollo neuronal en *Drosophila* y de los vertebrados depende de las interacciones laterales 1027

**23.5 Generalidades del crecimiento neuronal excesivo 1028**

- Las neuronas individuales se pueden identificar y estudiar en forma reproducible 1029
- Los conos de crecimiento dirigen la migración y la elongación de los axones en desarrollo 1030
- Distintas neuronas navegan a lo largo de diferentes vías de crecimiento de las prolongaciones 1030
- Diversos componentes de la matriz extracelular sostienen el crecimiento de las prolongaciones de la neurona 1031
- Los conos de crecimiento navegan a lo largo de rutas axónicas específicas 1032
- Las señales graduadas solubles pueden atraer y repeler los conos de crecimiento 1034

**23.6 Control de la dirección del crecimiento de las prolongaciones de las neuronas 1034**

- Tres genes controlan el crecimiento dorsoventral de las prolongaciones de las neuronas de *C. elegans* 1034
- Los homólogos en vertebrados de UNC-6 de *C. elegans* atraen y repelen a la vez los conos de crecimiento 1034
- En vertebrados, UNC-40 media la atracción química en respuesta a netrina 1036
- UNC-5 y UNC-40 median en conjunto la repulsión química en respuesta a netrina 1036
- La experiencia previa modula la respuesta de los conos de crecimiento a la netrina 1037
- Otros sistemas de señal pueden atraer y repeler los conos de crecimiento 1038

**23.7 Elaboración de mapas topográficos y sinapsis 1038**

- Los estímulos visuales se mapean sobre el tectum 1038
- Los axones temporales de la retina son repelidos por las membranas tectoriales posteriores 1039
- Los ligandos de efrina A se expresan como un gradiente a lo largo del eje tectorial anteroposterior 1039
- El receptor EphA3 se expresa en un gradiente nasal-temporal en la retina 1041
- Las neuronas motoras inducen el ensamblaje de la unión neuromuscular 1041

**23.8 La muerte celular y su regulación 1044**

- La muerte celular programada tiene lugar por apoptosis 1045
- Las neurotrofinas estimulan la supervivencia de las neuronas 1045
- En la vía apoptótica intervienen tres clases de proteínas 1046
- Los reguladores proapoptóticos estimulan la activación de las caspasas 1048
- Algunos factores tróficos impiden la apoptosis al inducir la inactivación de un regulador proapoptótico 1048

**CD-ROM****Foco: vía de señales TGF $\beta$** **Foco: apoptosis****Experimento clásico: la cacería de los genes que intervienen en la muerte celular****24 Cáncer****24.1 Células tumorales y el inicio de cáncer 1055**

- Las células tumorales metastásicas son invasoras y pueden diseminarse 1055
- Las alteraciones de las interacciones intercelulares se asocian con malignidad 1056
- El crecimiento del tumor requiere que se formen vasos sanguíneos nuevos 1056
- El DNA de células tumorales puede transformar células normales cultivadas 1057
- El desarrollo de un cáncer requiere varias mutaciones 1059
- Los cánceres se originan en células proliferativas 1061

**24.2 Protooncogenes y genes oncosupresores 1063**

- Las mutaciones con ganancia de función convierten protooncogenes en oncogenes 1064
- Los oncogenes se identificaron primero en retrovirus causantes de cáncer 1065
- Retrovirus carcinogénicos de acción lenta pueden activar protooncogenes celulares 1065
- Muchos virus DNA también contienen oncogenes 1066
- Las mutaciones con pérdida de función en genes oncosupresores de tumor son oncogénicas 1066
- El primer gen oncosupresor se identificó en pacientes con retinoblastoma hereditario 1067
- La pérdida de la heterocigosis de los genes oncosupresores se debe a recombinación mitótica o a separación errónea de los cromosomas 1068

**24.3 Mutaciones oncogénicas que afectan la proliferación celular 1069**

- La expansión errónea de genes de factor de crecimiento puede autoestimular la proliferación celular 1069
- Los activadores de los receptores de factor de crecimiento, codificados por virus, actúan como oncoproteínas 1069
- Las mutaciones activadoras o la expresión excesiva de los receptores de factor de crecimiento pueden transformar las células 1070
- Muchos oncogenes codifican proteínas transductoras de señal constitutivas activas 1070
- Es frecuente la delección de la fosfatasa PTEN en tumores humanos 1073
- La expresión inadecuada de los factores de transcripción nucleares puede inducir la transformación 1073

**24.4 Mutaciones que producen pérdida de control del ciclo celular 1074**

- El pasaje desde G<sub>1</sub> a la fase S es controlado por protooncogenes y genes oncosupresores 1074
- La pérdida de señales TGF $\beta$  contribuye a la proliferación celular anómala y a la malignidad 1075

**24.5 Mutaciones que afectan la estabilidad del genoma 1076**

- Las mutaciones en p53 anulan el punto de control de G<sub>1</sub> 1076
- Las proteínas codificadas por virus DNA oncogénicos pueden inhibir la actividad de p53 1078
- Algunos carcinógenos humanos producen mutaciones inactivadoras del gen p53 1078
- Los defectos de los sistemas de reparación de DNA perpetúan las mutaciones y se asocian con ciertos cánceres 1078
- Las anomalías cromosómicas son comunes en los tumores humanos 1079
- La expresión de la telomerasa puede contribuir a la inmortalidad de las células cancerosas 1081

**CD-ROM****Generalidades: control del ciclo celular****Foco: vía de señales del TGF $\beta$** **Experimento clásico 24.1: estudio de la transformación de células mediante virus DNA tumorales**

Glosario G-1

Índice analítico I-1