

# CONTENIDO

PRÓLOGO	xxi
AGRADECIMIENTOS	xxiii
ACERCA DE LOS AUTORES	xxv

## PARTE I Moléculas informacionales

<b>CAPÍTULO 1</b>	<b>ÁCIDO DESOXIRRIBONUCLEICO, DNA</b>	<b>3</b>
Introducción	.....	3
Leyes de la herencia (Mendel)	.....	5
Estructura química del DNA	.....	8
Codificación de la información genética en el DNA	.....	13
El tamaño del genoma de los organismos y la paradoja del valor C	.....	14
Organización de las moléculas de DNA en las células	.....	16
Referencias generales	.....	20
Referencias bibliográficas	.....	20
<b>CAPÍTULO 2</b>	<b>ÁCIDO RIBONUCLEICO, RNA</b>	<b>23</b>
Introducción	.....	23
Características genéricas del RNA	.....	23
Características estructurales y funcionales de las RNA-polimerasas en sistemas procarionte y eucarionte	.....	25
El RNA mensajero (mRNA) y su procesamiento	.....	27
El RNA ribosomal (rRNA) y su procesamiento	.....	29
El RNA de transferencia (tRNA) y su procesamiento	.....	30

Principales componentes de la matriz extracelular .....	549
Polisacáridos .....	549
Proteínas estructurales de la matriz extracelular .....	553
Extensinas .....	553
Regulación de la expresión genética .....	556
Interacciones intermoleculares y funciones .....	557
Proteínas ricas en prolina .....	558
Regulación de la expresión .....	559
Interacciones intermoleculares y funciones .....	559
Proteínas ricas en glicina .....	561
Regulación de la expresión .....	562
Interacciones intermoleculares y funciones .....	562
Proteínas de Arabinogalactanos .....	563
Expresión regulada y funciones .....	565
Enzimas de la matriz extracelular .....	565
Ensamblaje de la pared celular .....	568
Plasmodesmas .....	571
La participación de la pared celular en el proceso de crecimiento .....	572
La interacción entre la pared celular y la membrana plasmática ..	577
La interacción entre la MEC y la membrana plasmática como un mecanismo de respuesta celular a los cambios ambientales .....	579
La función de la MEC y sus interacciones durante el proceso de fertilización .....	580
Conclusiones .....	582
Referencias bibliográficas .....	583

## PARTE IV

### Reproducción y muerte celular

<b>CAPÍTULO 19 EL CICLO CELULAR</b> .....	<b>595</b>
Introducción .....	595
Estudios iniciales .....	596
La proteína p34cdc2. Actividad y regulación .....	598
Entrada a mitosis .....	601
Salida de mitosis y reinicio del ciclo .....	604
La fase S .....	610
El ciclo celular en plantas .....	612
Referencias bibliográficas .....	614
<b>CAPÍTULO 20 MUERTE CELULAR PROGRAMADA</b> .....	<b>617</b>
Generalidades .....	617
Las células mueren de manera programada durante el desarrollo: la MCP .....	617
Factores externos afectan la sobrevivencia celular .....	618

Diferentes tipos celulares mueren mediante un mecanismo principal: la apoptosis .....	.619
La MCP es autónoma y las células destinadas a morir son potencialmente funcionales .....	.619
Se requieren genes específicos para desencadenar la muerte celular .....	.620
Las cisteín-proteasas (caspasas) en la muerte celular .....	.621
Las caspasas son fundamentales para la ejecución de la muerte .....	.621
Varios sustratos de las caspasas cooperan durante el proceso apoptótico .....	.624
El "dominio de muerte" (DM) es característico de algunas proteínas activadoras de la MCP (la activación de las caspasas por la vía extrínseca) .....	.626
Diferentes mecanismos regulan la activación de la apoptosis por los receptores de muerte .....	.629
La mitocondria es un sitio común para iniciar la activación de las caspasas (la activación de las caspasas por la vía intrínseca) .....	.629
Las proteínas inhibidoras de la apoptosis (Iap) regulan la activación de las caspasas por la vía mitocondrial .....	.631
La familia de CED-9/Bcl-2 .....	.632
La familia de Bcl-2 regula la iniciación de la activación de las caspasas por la vía mitocondrial .....	.632
Miembros de la familia de Bcl-2 actúan tanto negativa como positivamente sobre la apoptosis .....	.634
Los miembros de la familia de Bcl-2 interactúan entre sí .....	.635
La subfamilia de Bcl-2 se encuentra preponderantemente en la mitocondria y regula la activación de las caspasas ...	.636
Proteínas diversas interactúan con la familia de Bcl-2 .....	.638
Miembros de la familia de Bcl-2 se modifican postraduccionalmente .....	.639
Otros reguladores positivos y negativos de la MCP .....	.639
El proteosoma participa en la regulación de la MCP .....	.639
Dad-1 es un grupo de proteínas que inhiben la apoptosis .....	.640
Los virus contienen genes controladores de la apoptosis .....	.641
Señales que convergen en la maquinaria de muerte .....	.641
Los factores de sobrevivencia usan vías de transducción comunes para evitar la MCP .....	.641
La ceramida participa como segundo mensajero durante la cascada de muerte .....	.643
El estrés oxidativo actúa como un activador de la muerte celular .....	.644
Los movimientos de calcio intracelular ocurren durante la activación de la muerte celular .....	.648
La apoptosis y el ciclo celular .....	.648
Moléculas inductoras de la proliferación celular también inducen apoptosis .....	.648

<i>E. histolytica</i> : ¿una especie o dos especies?	742
Ciclo de vida	744
Los trofozoítos	744
El citoplasma	745
El núcleo	747
Los quistes	747
Metabolismo	748
Antígenos	750
Enzimas	750
Biología molecular	750
Patología molecular	752
Diagnóstico molecular	754
Referencias bibliográficas	755

## CAPÍTULO 25 *Drosophila* COMO ORGANISMO MODELO EN LA BIOLOGÍA EXPERIMENTAL

761

Introducción	761
El genoma de <i>Drosophila</i>	764
El complemento cromosómico	764
Los cromosomas politénicos	765
Tamaño del genoma	767
Eucromatina y heterocromatina	767
Eucromatina	768
Heterocromatina	769
Organización molecular del genoma	770
Secuenciación del genoma	773
La toxicología genética	774
El ensayo de mutaciones letales recesivas ligadas al sexo	774
La prueba cromosómica	776
Los ensayos de mutación somática y recombinación mitótica	777
Los citocromos p450	780
Diversidad de los citocromos: estructura y funciones	780
Los citocromos p450 en los insectos	781
Sustratos: endógeno y exógeno	782
La resistencia a pesticidas	783
Coevolución	785
Adecuación de los insectos resistentes	786
Referencias bibliográficas	787

## PARTE VII

### El origen de las células

CAPÍTULO 26 LA BIOLOGÍA MOLECULAR Y LA EVOLUCIÓN CELULAR TEMPRANA	795
--	-----

Introducción: la biología molecular y la reconstrucción filogenética .....	795
El cenacestro o el último ancestro común de los linajes celulares .....	797
La naturaleza de la célula eucarionte .....	799
Conclusiones .....	801
Referencias bibliográficas .....	801

## PARTE VIII

### El genoma humano

<b>CAPÍTULO 27</b>	<b>LOS CROMOSOMAS HUMANOS</b>	<b>807</b>
Introducción .....		807
División celular .....		809
El cariotipo humano .....		814
Alteraciones cromosómicas .....		817
Alteraciones numéricas .....		817
Alteraciones en la estructura .....		819
El Proyecto del Genoma Humano y la localización de genes en los cromosomas .....		823
Genética molecular .....		826
Patología genética .....		827
Aspectos preventivos y terapéuticos .....		831
Referencias bibliográficas .....		833
<b>ÍNDICE</b>		<b>837</b>

Los RNA pequeños nucleares (snRNA), nucleolares (snoRNA) y citoplásmicos (scRNA) .....	32
Ribozimas .....	34
Otras clases de moléculas de RNA .....	36
Edición de RNA .....	37
Referencias bibliográficas .....	37
<b>CAPÍTULO 3 LAS PROTEÍNAS</b>	<b>43</b>
Introducción .....	43
Las proteínas como polímeros con funciones específicas .....	43
Secuencia de proteínas y filogenia .....	47
La estructura tridimensional .....	51
Plegamiento de proteínas .....	57
Reconocimiento molecular y catálisis .....	60
Relación secuencia-estructura-función (la "predicción" de estructura y función) .....	61
Referencias bibliográficas .....	62
<b>CAPÍTULO 4 CONTROL DE LA EXPRESIÓN GENÉTICA EN EUKARIOTES</b>	<b>63</b>
Introducción .....	63
La transcripción por parte de las diferentes RNA-polimerasas .....	65
La transcripción por medio de la RNA-polimerasa I .....	66
La transcripción por medio de la RNA-polimerasa II .....	67
Los elementos de regulación .....	77
Los estimuladores y silenciadores .....	77
Los nucleosomas .....	79
La organización del octámero de histonas .....	79
Interacciones del DNA con el octámero de histonas .....	80
Las histonas conectoras, los nucleosomas y las fibras cromatinianas .....	81
La acetilación y desacetilación de las histonas: el código de histonas .....	82
Complejos de remodelaje ATP-dependiente .....	84
La metilación del DNA .....	84
Elementos de organización y topología de la cromatina .....	85
Los sitios de hipersensibilidad .....	86
Las secuencias tipo MAR/SAR .....	87
Los elementos LCR .....	88
Dominios y delimitadores ( <i>insulators</i> ) .....	89
El núcleo y la expresión genética .....	91
Territorios .....	91
Relocalización .....	93
Conclusiones y perspectivas .....	94
Referencias bibliográficas .....	96

<b>CAPÍTULO 5 GENES HOMEÓTICOS Y MECANISMOS MOLECULARES DE DIFERENCIACIÓN CELULAR</b>	<b>103</b>
Aspectos históricos sobre el concepto de homeosis	103
Bateson: el inicio	103
Las primeras investigaciones experimentales	105
Goldschmidt, Waddington y Davidson: la importancia de la embriología	105
Las ideas de Lewis Wolpert	108
Edward B. Lewis: de los mapeos cromosómicos a los modelos evolutivos	110
Antonio García-Bellido y el papel fundamental de las células	111
El estado de la investigación antes de 1984	112
Aspectos estructurales y funcionales de los <i>loci</i> homeóticos en plantas y animales	113
El descubrimiento de la caja homeótica	113
Biología comparativa de los genes <i>homeobox</i>	116
Las plantas también tienen <i>loci</i> homeóticos: la familia MADS-box	121
Los genes MADS-box y la evolución de las estructuras reproductivas de las plantas terrestres	123
Redes de regulación genética	128
Conclusión: las plantas y animales como elaboraciones naturales independientes del desarrollo ontogenético y la diferenciación celular	134
Referencias bibliográficas	134

## PARTE II

### Estructuras celulares

<b>CAPÍTULO 6 LA MEMBRANA CELULAR</b>	<b>151</b>
Introducción	151
Estructura de la membrana celular	153
Hidrofilia vs hidrofobia	153
El componente lipídico de las membranas	156
El componente proteico de las membranas	156
La célula no sólo tiene membrana en su superficie	159
El movimiento de sustancias a través de las membranas	160
Acarreadores	161
El concepto de acarreador	161
Tipos de acarreadores	162
El modelo ping-pong	163
Relación estructura-función	164
El intercambiador de bicarbonato/cloro y la respiración	165
Los acarreadores de solutos acoplados a iones	166

La biología molecular y la electrofisiología en el estudio de los acarreadores .....	168
Transporte activo .....	169
Sistemas de acoplamiento de energía .....	169
Las P-ATPasas .....	169
Las V-ATPasas .....	175
Las F-ATPasas .....	177
Las ATPasas de la superfamilia ABC .....	177
Transporte activo impulsado por la luz .....	179
La bacteriorrodopsina .....	179
Transporte impulsado por gradiente de iones .....	180
Canales iónicos .....	181
Componentes funcionales de los canales iónicos .....	182
La técnica de fijación de voltaje en microáreas de membrana ( <i>patch clamp</i> ) .....	184
Diversidad funcional y molecular de los canales iónicos .....	186
Canales de K .....	189
Perspectivas en el estudio de canales iónicos .....	191
La membrana es una entidad dinámica .....	192
El Glut4 y la homeostasis de glucosa .....	192
Los canales de agua en el riñón .....	193
Referencias bibliográficas .....	193
<b>CAPÍTULO 7 TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES</b>	<b>197</b>
Introducción .....	197
Mensajeros químicos .....	198
Receptores .....	200
Receptores localizados en la membrana plasmática .....	202
Grupo de receptores con actividad enzimática .....	202
Grupo de receptores acoplados a proteínas G .....	206
Receptores sin actividad enzimática, pero asociados a proteínas citosólicas .....	209
Receptores accesorios o correceptores .....	210
Mecanismos transductores .....	212
Proteínas G .....	212
Segundos mensajeros .....	215
Fosforilación/desfosforilación (PKA, PKC, fosfatasas) .....	221
Dominios SH1, SH2 y SH3 y proteínas modulares acopladoras ..	223
Ejemplo 1: Vía de señalamiento <i>Ras</i> .....	225
Ejemplo 2: Vía de señalamiento de las JAK/STAT .....	227
Receptores nucleares .....	229
Comentario final .....	231
Referencias bibliográficas .....	231
<b>CAPÍTULO 8 LOS CONTACTOS INTERCELULARES</b>	<b>233</b>
Introducción .....	233

La unión estrecha .....	235
Descripción morfológica .....	235
Organización molecular de la unión estrecha .....	235
La familia MAGUK .....	242
Ensamble y sellado de la UE .....	248
Participación del calcio extracelular en el ensamblado de las UEs .....	249
Participación de la proteína G, la fosfolipasa C y la proteína-quinasa C en el ensamble y sellado de las UEs .....	251
El citoesqueleto de actina y su relación con las UEs .....	252
La unión adherente .....	253
Las cadherinas .....	253
Las cateninas .....	256
La fosforilación como sistema de regulación de los complejos cadherina-catenina .....	261
Organización del complejo cadherina-catenina-actina durante el desarrollo de la adhesión célula-célula .....	262
Conclusiones .....	263
Referencias bibliográficas .....	263
<b>CAPÍTULO 9 EL CITOESQUELETO</b> .....	<b>273</b>
Resumen .....	273
Introducción .....	274
Componentes del citoesqueleto .....	274
Métodos de estudio .....	275
Microfilamentos .....	279
Filamentos delgados .....	279
Filamentos gruesos .....	281
Filamentos intermedios .....	282
Microtúbulos .....	284
Red microtrabecular .....	286
Drogas que actúan sobre los microtúbulos y microfilamentos, afectando su función .....	287
Polimerización <i>in vitro</i> de microtúbulos y microfilamentos .....	288
Proteínas asociadas a los microtúbulos y microfilamentos .....	289
Transducción de señales .....	291
Referencias bibliográficas .....	292
<b>CAPÍTULO 10 LAS MITOCONDRIAS</b> .....	<b>295</b>
Introducción .....	295
Aislamiento y estructura de las mitocondrias .....	295
La principal función de las mitocondrias es sintetizar ATP .....	297
La cadena respiratoria mitocondrial .....	298
Cambios de energía durante el flujo de electrones por la cadena respiratoria .....	302

Síntesis de ATP en mitocondrias. Fosforilación oxidativa .....	303
Mecanismo de síntesis de ATP. Hipótesis quimiosmótica .....	304
La ATP sintasa .....	307
Transporte .....	309
Biogénesis .....	311
Mitocondrias y muerte .....	312
Perspectivas .....	312
Referencias bibliográficas .....	313
<b>CAPÍTULO 11 EL CLOROPLASTO</b> .....	<b>315</b>
Generalidades .....	315
Tipos de plástidos .....	315
Desarrollo de los plástidos: comunicación núcleo-cloroplasto .....	319
Origen de los plástidos .....	321
Estructura del cloroplasto .....	322
Organización del genoma del cloroplasto. Estructura del genoma .....	324
Regulación de la expresión de genes cloroplásticos .....	325
Regulación transcripcional .....	327
Regulación postranscripcional .....	327
Regulación de la expresión de genes nucleares que codifican para proteínas cloroplásticas .....	331
Importe de proteínas al cloroplasto .....	334
Resumen .....	337
Referencias bibliográficas .....	337
<b>CAPÍTULO 12 EL NÚCLEO INTERFÁSICO. MORFOLOGÍA Y FUNCIÓN</b> .....	<b>341</b>
Introducción .....	341
Aspectos evolutivos .....	342
Cromatina .....	345
Características generales .....	345
Distribución en el espacio nuclear .....	348
Algunos núcleos especiales .....	351
Partículas ribonucleoproteicas no nucleolares .....	354
Fibras pericromatinianas (FPC) .....	355
Polipartículas .....	357
Gránulos pericromatinianos (GPC) .....	359
Transporte intranuclear de las partículas que contienen mRNA .....	369
Gránulos intercromatinianos (GIC) .....	370
Cuerpos espiralados .....	371
Cuerpos nucleares .....	373
Matriz nuclear .....	375
La lámina .....	377
Matriz nuclear interna .....	378

El nucleolo .....	380
Restos nucleolares .....	381
Envoltura nuclear .....	381
Complejos de poro .....	381
Permeabilidad y transporte en el poro .....	384
Referencias bibliográficas .....	386
<b>CAPÍTULO 13 EL RIBOSOMA: ESTRUCTURA Y FUNCIÓN</b>	<b>395</b>
Introducción .....	395
Composición molecular de los ribosomas .....	395
Ribosomas de eubacterias .....	396
Ribosomas de eucariontes .....	398
Estructura tridimensional del ribosoma y topografía de sitios funcionales .....	399
Centro de reacción del ribosoma .....	400
Sitios de unión del tRNA .....	400
Complejo proteico pentamérico .....	402
Biogénesis de los componentes del ribosoma .....	403
Moléculas precursoras del rRNA .....	403
Síntesis de las proteínas ribosomales .....	404
Funcionamiento de los ribosomas .....	405
Proceso de traducción o síntesis de proteínas .....	405
Formación de polisomas .....	407
Ciclo del ribosoma .....	407
Recapitulación .....	408
Referencias generales .....	409
Referencias bibliográficas .....	409
<b>CAPÍTULO 14 EL RETÍCULO ENDOPLÁSMICO</b>	<b>411</b>
Introducción .....	411
Antecedentes históricos .....	412
Biogénesis .....	414
El retículo endoplásmico liso .....	415
Síntesis de lípidos y reciclamiento de membranas .....	416
Desintoxicación .....	419
Síntesis de hormonas esteroideas en células endocrinas y de la corteza adrenal .....	420
Secuestro del calcio .....	420
El retículo endoplásmico rugoso .....	421
Transporte de las proteínas precursoras desde el citosol a la membrana del RER: <i>Targeting</i> .....	422
Translocación de proteínas a través de la membrana de RER ...	424
Proteínas residentes del lumen del RER .....	425
Translocación cotraduccional .....	426
Translocación postraduccional .....	428

Integración de proteínas transmembranales a la membrana del RER .....	430
Modificaciones cotraduccionales y postraduccionales de las proteínas en el lumen del RER .....	431
Plegamiento de proteínas en el lumen del retículo endoplásmico .....	433
Control de calidad en el RE .....	436
Exportación de proteínas del RER .....	437
Referencias bibliográficas .....	439
<b>CAPÍTULO 15 EL APARATO DE GOLGI</b> .....	<b>445</b>
Reseña histórica y función del aparato de Golgi .....	445
El aparato de Golgi en eucariontes ancestrales .....	446
Morfología del aparato de Golgi .....	449
Biogénesis del aparato de Golgi .....	450
Transporte vesicular en el aparato de Golgi .....	451
Gemación de vesículas .....	451
Coatómeros .....	452
Tráfico entre RE y AG. Transporte anterógrado y retrógrado ...	453
Maduración y fusión de las vesículas .....	455
Métodos de estudio para el transporte vesicular .....	457
Modificaciones postraduccionales .....	457
Glicosilación .....	457
Sulfatación .....	460
Otros mecanismos de modificación postraduccional .....	461
Biología molecular y enfermedades asociadas al aparato de Golgi en el humano .....	461
Las levaduras como un modelo para el estudio del aparato de Golgi .....	463
Biología molecular del aparato de Golgi en mamíferos .....	464
Mucopolipidosis II y III .....	465
Deficiencia de glicoproteínas .....	466
Coroideremia .....	467
Síndrome de Lowe (síndrome oculocerebrorenal) .....	469
Enfermedad de Menkes .....	471
Referencias bibliográficas .....	472
<b>CAPÍTULO 16 LISOSOMAS</b> .....	<b>477</b>
Características generales .....	477
Descubrimiento .....	477
Clasificación funcional de lisosomas y de partículas relacionadas ...	480
Lisosomas primarios .....	481
Vesículas autofágicas .....	481
Fagolisosomas .....	482
Endosomas .....	482
Cuerpos multivesiculares .....	482
Cuerpos residuales .....	483

Capacidad digestiva de los lisosomas .....	483
Acidificación de lisosomas y endosomas .....	488
Biogénesis de los lisosomas .....	489
Proteínas lisosomales solubles .....	489
Proteínas integrales de la membrana lisosomal .....	492
Transporte vesicular de macromoléculas .....	494
Mecanismos para la entrada de compuestos a la célula .....	496
Maquinaria involucrada en el transporte vesicular .....	499
Pinocitosis a partir de oquedades cubiertas .....	500
Pinocitosis en vesículas no cubiertas por clatrina .....	501
Clatrina .....	502
Adaptinas .....	503
Rutas de transporte intracelular de vesículas endocíticas .....	505
De la membrana plasmática a los lisosomas .....	505
De la membrana plasmática al aparato de Golgi .....	508
Ruta transcelular .....	509
Transporte axonal retrógrado .....	509
Referencias bibliográficas .....	509

### PARTE III

## La célula y su microambiente

<b>CAPÍTULO 17</b>	<b>MATRIZ EXTRACELULAR</b>	<b>515</b>
Introducción .....	515	
La superfamilia de las colágenas .....	516	
Colágenas fibrilares .....	519	
Colágenas asociadas a fibras .....	522	
Colágenas que forman láminas .....	523	
Colágena tipo VI formadora de filamentos en rosario .....	524	
Colágena tipo VII formadora de fibras de anclaje .....	524	
Fibronectinas .....	525	
Tenacinas .....	527	
Fibras elásticas .....	528	
El componente microfibrilar .....	528	
Elastina .....	529	
Proteoglicanos .....	530	
Glicosaminoglicanos .....	531	
Proteoglicanos: localización, tamaños y funciones .....	531	
Membranas basales .....	534	
Laminina .....	534	
Entactina .....	536	
La familia de las metaloproteinasas de matriz .....	538	
Referencias bibliográficas .....	540	
<b>CAPÍTULO 18</b>	<b>MATRIZ EXTRACELULAR DE PLANTAS</b>	<b>547</b>
Introducción .....	547	