

Índice general

Características especiales

Índice de materias

Agradecimientos

Nota al lector

Nota de los traductores

PARTE I INTRODUCCIÓN A LA CÉLULA

1. Células y genomas	3
2. Química celular y biosíntesis	47
3. Proteínas	129

PARTE II MECANISMOS GENÉTICOS BÁSICOS

4. DNA y cromosomas	191
5. Replicación, reparación y recombinación del DNA	235
6. Cómo leen el genoma las células: del DNA a la proteína	299
7. El control de la expresión génica	375

PARTE III MÉTODOS

8. Manipulación de proteínas, DNA Y RNA	469
9. Cómo observar las células	547

PARTE IV ORGANIZACIÓN INTERNA DE LA CÉLULA

10. Estructura de la membrana	583
11. Transporte de moléculas pequeñas a través de membrana y propiedades eléctricas de las membranas	615
12. Compartimientos intracelulares y clasificación de proteínas	659
13. Tráfico vesicular intracelular	711
14. Conversión energética: mitocondrias y cloroplastos	767
15. Comunicación celular	831
16. El citoesqueleto	907
17. El ciclo celular y la muerte celular programada	983
18. Los mecanismos de la división celular	1027

PARTE V LAS CÉLULAS EN SU CONTEXTO SOCIAL

19. Uniones celulares, adhesión celular y matriz extracelular	1065
20. Células germinales y fecundación	1127
21. Desarrollo de los organismos pluricelulares	1157
22. Histología: la vida y la muerte de las células en los tejidos	1259
23. Cáncer	1313
24. El sistema de inmunidad adquirida	1363
25. Patógenos, infección e inmunidad innata	1423

Glosario G-I

Índice alfabético I-I

Tablas: el código genético, aminoácidos T-I

CANALES IÓNICOS Y PROPIEDADES ELÉCTRICAS DE LAS MEMBRANAS

Los canales iónicos son selectivos para el ion transportado y fluctúan entre estados abiertos y cerrados
El potencial de membrana en las células animales depende principalmente de los canales de fuga de K^+ y del gradiente de K^+ a través de la membrana plasmática
Cuando se detienen la bomba de Na^+/K^+ , el potencial de reposo sólo decae levemente
La estructura tridimensional de un canal bacteriano de K^+ muestra cómo funciona un canal iónico
La función de una neurona depende de su estructura alargada
Los canales catiónicos regulados por voltaje generan potenciales de acción en las células excitables eléctricamente
La mielinización incrementa la velocidad y la eficiencia de propagación del potencial de acción en las células nerviosas
El registro de zona indica que cada uno de los canales de Na^+ se abre siguiendo la ley de todo o nada

631	Los canales catiónicos regulados por voltaje están relacionados evolutiva y estructuralmente	645
632	En las sinapsis químicas, los canales iónicos regulados por transmisores convierten las señales químicas en eléctricas	645
633	Las sinapsis químicas pueden ser excitadoras o inhibitorias	646
635	Los receptores de acetilcolina de las uniones neuromusculares son canales catiónicos regulados por transmisores	647
636	Los canales iónicos regulados por transmisores son las dianas principales de los fármacos psicoactivos	648
637	La transmisión neuromuscular implica la activación secuencial de cinco grupos diferentes de canales iónicos	649
638	Cada neurona es un complejo sistema de integración	650
641	La integración neuronal requiere la combinación de al menos tres clases de canales de K^+	652
641	La potenciación a largo plazo en el hipocampo de los mamíferos depende de la entrada de Ca^{2+} a través de los canales de los receptores de NMDA	654
643	Resumen	656
	Bibliografía	657

CAPÍTULO 12 COMPARTIMIENTOS INTRACELULARES Y CLASIFICACIÓN DE PROTEÍNAS

659

LA COMPARTIMENTACIÓN DE LAS CÉLULAS

Todas las células eucariotas tienen la misma dotación básica de orgánulos rodeados de membrana
La relación topológica de los orgánulos rodeados de membrana puede ser interpretada a partir de sus orígenes evolutivos
Las proteínas pueden desplazarse entre compartimientos de diferentes maneras
Las secuencias señal y las regiones señal determinan el destino celular correcto de las proteínas
Las células no pueden construir de la nada sus orgánulos rodeados de membrana: necesitan información del propio orgánulo
Resumen

TRANSPORTE DE MOLÉCULAS ENTRE EL NÚCLEO Y EL CITOSOL

Los complejos de poro nuclear atraviesan la envoltura nuclear
Las proteínas nucleares son dirigidas hacia el núcleo mediante señales de localización nuclear
Los receptores de importación nuclear se unen a señales de localización nuclear y a nucleoporinas
La exportación del núcleo funciona como la importación pero en el sentido opuesto
La proteína Ran GTPasa dirige el transporte direccional a través de los complejos de poro nuclear
El transporte entre el núcleo y el citosol se puede regular evitando el acceso a la maquinaria transportadora
La envoltura nuclear se desorganiza durante la mitosis
Resumen

TRANSPORTE DE PROTEÍNAS AL INTERIOR DE MITOCONDRIAS Y CLOROPLASTOS

La translocación hacia la matriz mitocondrial depende de una secuencia señal y de translocadores de proteínas
Los precursores de las proteínas mitocondriales son importados como cadenas polipeptídicas desplegadas
Las proteínas mitocondriales son importadas hacia la matriz mediante un proceso de dos etapas a través de lugares de contacto que unen las membranas externa e interna
Para impulsar la importación de proteínas a la mitocondria se utilizan la hidrólisis de ATP y un gradiente de H^+
Repetidos ciclos de hidrólisis de ATP por la hsp70 mitocondrial completan el proceso de importación
El transporte de proteínas a la membrana mitocondrial interna y al espacio intermembrana mitocondrial requiere dos secuencias señal

659	Para dirigir el transporte de proteínas a la membrana tilacoidal de los cloroplastos se necesita la participación de dos secuencias señal	684
660	Resumen	686
662	PEROXISOMAS	686
664	Los peroxisomas utilizan el oxígeno molecular y el peróxido de hidrógeno para realizar reacciones oxidativas	687
666	Una corta secuencia señal dirige la importación de proteínas hacia los peroxisomas	688
667	Resumen	689
669	EL RETÍCULO ENDOPLASMÁTICO	689
669	Los ribosomas adheridos a las membranas defienden el ER rugoso	689
669	El ER liso es abundante en algunas células especializadas	691
671	Las regiones lisas del ER pueden separarse de las rugosas mediante centrifugación	692
671	Las secuencias señal fueron descubiertas por primera vez en proteínas importadas al ER rugoso	693
672	Una partícula de reconocimiento de la señal (SARP) dirige los péptidos señal de ER a un receptor específico de la membrana del ER	694
673	La cadena polipeptídica pasa a través de un poro acuoso del aparato de translocación	695
673	La translocación a través de la membrana del ER no siempre necesita que la cadena polipeptídica esté creciendo	696
675	La secuencia señal del ER es eliminada de la mayoría de proteínas solubles después de la translocación	697
676	En las proteínas transmembrana de un solo paso, una secuencia señal interna del ER permanece en la bicapa lipídica como una hélice α que atraviesa la membrana	698
677	Combinaciones de señales de inicio y de paro de translocación determinan la topología de las proteínas transmembrana de paso múltiple	699
680	Las cadenas polipeptídicas translocadas se pliegan y se ensamblan en el lumen del ER rugoso	701
680	La mayoría de proteínas sintetizadas en el ER rugoso son glucosiladas por la adición de un N-oligosacárido común	702
681	Los oligosacáridos actúan como etiquetas que marcan el estado del plegamiento de las proteínas	704
682	Las proteínas mal plegadas son exportadas desde el ER y son degradadas en el citosol	704
682	Las proteínas mal plegadas en el ER activan una respuesta a proteínas mal plegadas	705

Algunas proteínas de membrana se unen covalentemente a un anclaje glucosilfosfatidilinositol (GPI)	705	Las proteínas de intercambio de fosfolípidos pueden transportar fosfolípidos desde el ER a las mitocondrias y a los peroxisomas	708
La mayoría de las bicapas lipídicas de membrana son ensambladas en el ER	707	Resumen	709
		Bibliografía	710

CAPÍTULO 13 TRÁFICO VESICULAR INTRACELULAR 711

MECANISMOS MOLECULARES DE TRANSPORTE DE MEMBRANA Y DE MANTENIMIENTO DE LA DIVERSIDAD DE LOS COMPARTIMIENTOS	712		
Hay varios tipos de vesículas revestidas	713	En humanos, los defectos en la GlcNAc fosfotransferasa causan una enfermedad de acumulo lisosómico	744
El ensamblaje de la cubierta de clatrina controla la formación de vesículas	716	Algunos lisosomas pueden experimentar exocitosis	745
Tanto la separación de las vesículas revestidas como el desprendimiento de su cubierta son procesos regulados	717	Resumen	745
No todas las vesículas de transporte son esféricas	718	TRANSPORTE AL INTERIOR DE LA CÉLULA DESDE LA MEMBRANA PLASMÁTICA: ENDOCITOSIS	746
GTPasas monoméricas controlan el ensamblaje de la cubierta	719	Algunas células fagocíticas especializadas pueden ingerir grandes partículas	746
Las proteínas SNARE y las GTPasas de transporte guían el transporte de membrana	720	Las vesículas de pinocitosis se forman en la membrana plasmática a partir de depresiones revestidas	748
Las proteínas SNARE que interactúan han de separarse antes de poder actuar de nuevo	722	No todas las vesículas pinocíticas están revestidas de clatrina	748
Las proteínas RAB contribuyen a asegurar la especificidad en el anclaje de las vesículas	722	Las células importan macromoléculas extracelulares seleccionadas mediante endocitosis mediada por receptor	749
Las proteínas SNARE participan en el proceso de fusión	724	El material endocitado que no es recuperado por los endosomas termina en los lisosomas	751
Las proteínas de fusión viricas y las SNARE pueden utilizar estrategias similares	724	Determinadas proteínas son recuperadas de los endosomas tempranos y devueltas a la membrana plasmática	751
Resumen	726	En la ruta hacia los endosomas tardíos se forman cuerpos multivesiculares	753
TRANSPORTE DESDE EL ER A TRAVÉS DEL COMPLEJO DE GOLGI	726	Las macromoléculas pueden pasar a través de monocapas de células epiteliales mediante transcitosis	755
Las proteínas abandonan el ER en vesículas de transporte revestidas de COPII	727	Las células epiteliales tienen dos compartimientos endosómicos tempranos distintos pero un solo compartimiento endosómico tardío común	756
Sólo pueden abandonar el ER las proteínas que están correctamente plegadas y ensambladas	727	Resumen	757
El transporte desde el ER hasta el complejo de Golgi está mediado por agregados túbulo-vesiculares	728	TRANSPORTE DESDE LA RED DEL TRANS GOLGI AL EXTERIOR CELULAR: EXOCITOSIS	757
La vía de recuperación del ER utiliza señales de clasificación	729	Parece que muchas proteínas y lípidos son transportados automáticamente desde el ER y el complejo de Golgi hasta la superficie celular	757
Muchas proteínas son retenidas selectivamente en el compartimiento en el que actúan	730	Las vesículas secretoras emergen por gemación desde la red del trans Golgi	758
La longitud de la región transmembrana de las enzimas del Golgi determina su localización en la célula	731	A menudo las proteínas son procesadas proteolíticamente durante la formación de las vesículas de secreción	760
El complejo de Golgi está formado por una serie de compartimientos ordenados	731	Las vesículas de secreción esperan cerca de la membrana plasmática hasta que una señal les hace liberar su contenido	761
En el Golgi se procesan las cadenas de oligosacárido	733	La exocitosis regulada es una respuesta localizada de la membrana plasmática y del citoplasma subyacente	761
Los proteoglicanos se ensamblan en el complejo de Golgi	734	Los componentes de membrana de las vesículas de secreción son rápidamente recuperados desde la membrana plasmática	762
¿Cuál es el propósito de la glucosilación?	735	Células polarizadas dirigen las proteínas desde la red del trans Golgi al dominio apropiado de la membrana plasmática	762
Las cisternas del Golgi están organizadas en forma de series secuenciales de compartimientos de procesamiento	736	Señales de clasificación citoplasmática dirigen las proteínas de membrana selectivamente a la membrana plasmática basolateral	763
El transporte a través del complejo de Golgi puede ocurrir mediante transporte vesicular o maduración de cisternas	737	Los microdominios de membrana están implicados en la clasificación de glucoesfingolípidos y proteínas unidas a GPI dirigidos hacia la membrana plasmática apical	763
Las proteínas de la matriz forman un esqueleto que ayuda a organizar el complejo	738	Las vesículas sinápticas pueden formarse directamente a partir de vesículas endocíticas	764
Resumen	739	Resumen	765
TRANSPORTE DESDE LA RED DEL TRANS GOLGI A LOS LISOSOMAS	739	Bibliografía	766
Los lisosomas son el lugar principal de digestión intracelular	740		
Los lisosomas son heterogéneos	740		
Las vacuolas de las plantas y de los hongos son lisosomas muy versátiles	740		
Varias vías aportan materiales a los lisosomas	742		
Un receptor de manosa 6-fosfato reconoce las proteínas lisosómicas en la red del trans Golgi	742		
El receptor M6P viaja como una lanzadera entre determinadas membranas	743		
Una región señal en la cadena polipeptídica proporciona la clave para la adición de M6P	743		

LA MITOCONDRIA

- La mitocondria presenta una membrana externa, una interna y dos compartimientos internos
- El ciclo del ácido cítrico genera electrones de alta energía
- Un proceso quimiosmótico transforma la energía de oxidación en ATP
- Los electrones son transferidos desde el NADH hasta el oxígeno a través de tres grandes complejos enzimáticos respiratorios
- A medida que los electrones se desplazan a lo largo de la cadena respiratoria, se almacena energía en forma de gradiente electroquímico de protones a través de la membrana interna
- El gradiente de protones impulsa la síntesis de ATP
- El gradiente de protones está acoplado al transporte a través de la membrana mitocondrial interna
- El gradiente de protones produce casi todo el ATP celular
- La mitocondria mantiene una alta relación ATP:ADP en las células
- El hecho de que el valor ΔG de la hidrólisis del ATP sea muy negativo hace que el ATP sea útil para la célula
- La ATP sintasa también puede actuar en sentido contrario, hidrolizando ATP y bombeando H^+
- Resumen

LAS CADENAS DE TRANSPORTE DE ELECTRONES Y SUS BOMBAS DE PROTONES

- Los protones tienen una gran facilidad para desplazarse
- El potencial redox es una medida de la afinidad por los electrones
- La transferencia de electrones libera mucha energía
- Para identificar muchos de los transportadores de electrones de la cadena respiratoria se han usado métodos espectroscópicos
- La cadena respiratoria contiene tres grandes complejos enzimáticos embebidos en la membrana interna
- En la citocromo oxidasa, un centro hierro-cobre cataliza de forma eficiente la reducción del O_2
- Las transferencias de electrones están mediadas por colisiones en la membrana mitocondrial interna
- Una gran caída de potencial redox a través de cada uno de los complejos enzimáticos respiratorios aporta energía para el bombeo de H^+
- El mecanismo del bombeo de H^+ pronto será conocido a nivel de detalle atómico
- Los ionóforos de H^+ desacoplan el transporte de electrones de la síntesis de ATP
- Normalmente el control respiratorio modera el flujo de electrones a través de la cadena
- Unos desacoplantes naturales convierten las mitocondrias del tejido adiposo marrón en máquinas de producir calor
- Las bacterias también utilizan los mecanismos quimiosmóticos para aprovechar la energía
- Resumen

CLOROPLASTOS Y FOTOSÍNTESIS

- El cloroplasto es un orgánulo que es miembro de la familia de los plastidios
- Los cloroplastos se parecen a las mitocondrias, pero tienen un compartimiento adicional
- Los cloroplastos captan la energía de la luz solar y la utilizan para fijar carbono
- La fijación del carbono está catalizada por la ribulosa bifosfato carboxilasa
- Por cada molécula de CO_2 fijada se consumen tres moléculas de ATP y dos de NADPH
- En algunas plantas, la fijación del carbono está compartimentada, lo cual facilita el crecimiento a concentraciones bajas de CO_2

- 769 La fotosíntesis depende de la fotoquímica de las moléculas de clorofila 800
- 770 Un fotosistema está formado por un centro de reacción y un complejo antena 800
- 771 En un centro de reacción, la energía captada por la clorofila genera un dador fuerte de electrones a partir de uno débil 802
- 773 La fotofosforilación no cíclica produce NADPH y ATP 803
- 774 Los cloroplastos pueden producir ATP por fotofosforilación cíclica sin generar NADPH 805
- 775 Los fotosistemas I y II tienen estructuras relacionadas y además se parecen a los fotosistemas de las bacterias 805
- 775 La fuerza protón-motriz es la misma en la mitocondria y en el cloroplasto 805
- 777 La membrana interna del cloroplasto contiene proteínas transportadoras que facilitan el intercambio de metabolitos con el citosol 806
- 777 Los cloroplastos también llevan a cabo otros importantes procesos biosintéticos 807
- 778 *Resumen* 807
- 779 **LOS SISTEMAS GENÉTICOS DE MITOCONDRIAS Y PLASTIDIOS** 808
- 780 Las mitocondrias y los cloroplastos contienen sistemas genéticos completos 808
- 781 El crecimiento y la división de los orgánulos determinan el número de mitocondrias y de plastidios de cada célula 209
- 782 Los genomas de mitocondrias y cloroplastos 810
- 783 Tanto las mitocondrias como los cloroplastos han evolucionado probablemente a partir de bacterias endosimbióticas 811
- 783 Los genomas mitocondriales tienen rasgos sorprendentes 813
- 785 Las mitocondrias de las células animales contienen el sistema genético más sencillo de todos los conocidos 814
- 786 Algunos genes de orgánulos contienen intrones 815
- 787 El genoma del cloroplasto de las plantas superiores contiene aproximadamente 120 genes 815
- 788 Los genes mitocondriales se heredan por un mecanismo no mendeliano 816
- 788 En muchos organismos los genes de los orgánulos se heredan de la madre 818
- 789 Los mutantes diminutos de la levadura demuestran la gran importancia del núcleo celular en la biogénesis mitocondrial 818
- 789 Las mitocondrias y los plastos contienen proteínas específicas de tejido que están codificadas en el núcleo de la célula 819
- 791 Las mitocondrias importan la mayor parte de sus lípidos; los cloroplastos producen la mayor parte de ellos 819
- 791 ¿Por qué tienen los cloroplastos y las mitocondrias sus propios sistemas genéticos? 820
- 792 *Resumen* 821
- 793 **LA EVOLUCIÓN DE LAS CADENAS DE TRANSPORTE DE ELECTRONES** 821
- 794 Probablemente las células más primitivas producían ATP mediante fermentación 822
- 795 La cadena de transporte de electrones capacitó a las bacterias anaeróbicas para utilizar compuestos orgánicos no fermentables como fuente principal de energía 822
- 797 Las bacterias fotosintéticas superaron, suministrando una fuente inagotable de poder reductor, el mayor obstáculo de la evolución de las células 823
- 797 Las cadenas de transporte electrónico de las cianobacterias produjeron el oxígeno atmosférico y permitieron nuevas formas de vida 824
- 798 *Resumen* 827
- 799 *Bibliografía* 828

PRINCIPIOS GENERALES DE LA COMUNICACIÓN CELULAR

Las moléculas señal extracelulares se unen a receptores específicos 831

Las moléculas señal extracelulares pueden actuar a corta o larga distancia 832

La señalización autocrina puede coordinar decisiones de grupos de células idénticas 833

Las uniones de tipo gap permiten que la información de señalización sea compartida por las células vecinas 835

Cada célula está programada para responder a combinaciones específicas de moléculas señal extracelulares 836

Diferentes células pueden responder de forma distinta a la misma molécula señal extracelular 837

La concentración de una molécula puede ajustarse con rapidez únicamente si su vida media es corta 837

El óxido nítrico, un gas, actúa como una señal, uniéndose directamente a una enzima en el interior de la célula diana 838

Los receptores nucleares son proteínas reguladoras de la expresión génica activadas por ligando 839

Las tres clases principales de proteínas receptoras de superficie celular son los receptores asociados a canales iónicos, los asociados a proteínas G y los asociados a enzimas 842

La mayoría de los receptores de superficie celular transmiten las señales a través de pequeñas moléculas y de una red de proteínas señalizadoras intracelulares 843

Algunas proteínas de señalización intracelular actúan como interruptores moleculares 845

Los complejos de señalización intracelular incrementan la velocidad, la eficiencia y la especificidad de la respuesta 846

Las interacciones entre las proteínas de señalización intracelular están mediadas por dominios de unión modulares 847

Las células pueden responder de forma súbita a incrementos graduales de la concentración de una señal extracelular 849

El efecto de algunas señales puede ser recordado por la célula 850

Las células pueden ajustar su sensibilidad frente a una señal 851

Resumen 851

SEÑALIZACIÓN MEDIANTE RECEPTORES DE SUPERFICIE CELULAR ASOCIADOS A PROTEÍNAS G

Las proteínas G triméricas se desensamblan para transmitir señales intracelulares desde los receptores asociados a proteínas G 852

Algunas proteínas G señalizan regulando la producción de AMP cíclico 853

La proteína quinasa dependiente de AMP cíclico (PKA) media la mayoría de efectos del AMP cíclico 854

Las proteínas fosfatasa hacen que los efectos de PKA y de otras proteínas quinasa sean transitorios 856

Algunas proteínas G activan la vía de señalización por fosfolípidos de inositol, activando la fosfolipasa C- β 858

El Ca^{2+} actúa como un mensajero intracelular ubicuo 859

La frecuencia de las oscilaciones de Ca^{2+} afecta a la respuesta celular 861

En las células animales, la mayoría de las acciones del Ca^{2+} se producen a través de proteínas quinasa dependientes de Ca^{2+} /calmodulina (CaM-quinasas) 862

Algunas proteínas G regulan directamente canales iónicos 865

El olfato y la vista dependen de receptores asociados a proteínas G que regulan canales iónicos regulados por nucleótidos cíclicos 866

Las señales extracelulares son amplificadas notablemente mediante la utilización de mensajeros intracelulares y de cascadas enzimáticas 868

La desensibilización de los receptores asociados a proteínas G se basa en la fosforilación del receptor 870

Resumen 870

SEÑALIZACIÓN MEDIANTE RECEPTORES DE SUPERFICIE CELULAR ASOCIADOS A ENZIMAS

Los receptores tirosina quinasa activados se autofosforilan 871

Los residuos tirosina fosforilados actúan como lugares de unión de proteínas con dominios SH2 872

Ras se activa por un factor intercambiador de nucleótidos de guanina 874

Ras activa una cascada de fosforilaciones serina/treonina que incluye una MAP-quinasa 876

La PI 3-quinasa produce fosfolípidos de inositol que actúan como sitios de unión en la membrana plasmática 878

La vía de señalización PI 3-quinasa/proteína quinasa B estimula la supervivencia y el crecimiento de las células 880

La actividad de los receptores asociados a tirosinas quinasa depende de proteínas tirosina quinasa citoplasmáticas 882

Los receptores de citoquinas activan la cascada de señalización Jak-STAT, proporcionando una vía rápida hacia el núcleo 884

Algunos receptores son proteínas tirosina fosfatasa 886

Las proteínas señalizadoras de la superfamilia TGF- β actúan mediante receptores serina/treonina quinasa y Smad 887

Los receptores guanilato ciclasa generan directamente GMP cíclico 889

La quimiotaxis bacteriana depende de una vía de señalización de dos componentes activada por receptores asociados a histidinas quinasa 890

Resumen 892

VÍAS DE SEÑALIZACIÓN DEPENDIENTES DE PROTEOLISIS REGULADA

La proteína receptora Notch se activa por corte proteolítico 893

Las proteínas Wnt se unen a los receptores Frizzled e inhiben la degradación de la β -catenina 893

Las proteínas Hedgehog actúan a través del complejo receptor formado por Patched y Smoothened, que se oponen el uno al otro 895

Varios estímulos de estrés y proinflamatorios actúan mediante una vía de señalización dependiente de NF- κ B 896

Resumen 898

899

SEÑALIZACIÓN EN PLANTAS

La pluricelularidad y la comunicación celular evolucionaron independientemente en plantas y animales 900

Los receptores serina/treonina quinasa actúan como receptores de superficie celular en plantas 901

El etileno activa una vía de señalización de dos componentes 902

Los fitocromos detectan luz roja y los criptocromos detectan luz azul 904

Resumen 905

Bibliografía 905

AUTOENSAMBLAJE Y ESTRUCTURA DINÁMICA DE LOS FILAMENTOS DEL CITOESQUELETO

Pequeñas subunidades proteicas forman cada uno de los tipos de filamentos del citoesqueleto 908

Los filamentos formados por protofilamentos múltiples tienen propiedades ventajosas 910

La nucleación es la etapa que limita la velocidad de la formación de los polímeros del citoesqueleto 911

Las subunidades de actina y de tubulina se ensamblan cabeza con cola, generando filamentos polares			
Los dos extremos de un microtúbulo y de un filamento de actina son distintos y crecen a velocidades diferentes			
El recambio rotatorio (treadmilling) y la inestabilidad dinámica son consecuencias de la hidrólisis de nucleótidos producida por la tubulina y la actina			
El recambio rotatorio y la inestabilidad dinámica consumen energía pero son útiles			
Otras proteínas poliméricas también utilizan la hidrólisis de nucleótidos para acoplar cambios conformacionales con movimientos celulares			
La tubulina y la actina han sido altamente conservadas durante la evolución eucariota			
La estructura de los filamentos intermedios depende de los enlaces laterales y del sobreenrollamiento			
Los filamentos intermedios proporcionan estabilidad mecánica a las células animales			
Hay drogas que alteran la polimerización de los filamentos			
Resumen			
CÓMO REGULAN LAS CÉLULAS LOS FILAMENTOS DE SU CITOESQUELETO			
Los microtúbulos se nuclean mediante un complejo proteico que contienen tubulina y			
En las células animales los microtúbulos se forman a partir del centrosoma			
Los filamentos de actina a menudo se nuclean en la membrana plasmática			
El alargamiento de los filamentos está modificado por proteínas que se unen a las subunidades libres			
Las proteínas que se unen lateralmente a los filamentos pueden estabilizarlos o desestabilizarlos			
Proteínas que interactúan con los extremos de los filamentos pueden alterarlos drásticamente			
En las células, los filamentos se organizan en estructuras de orden más elevado en las células			
Los filamentos intermedios están empaquetados y entrecruzados formando hileras robustas			
Proteínas de entrecruzamiento de propiedades distintas organizan diferentes ensamblajes de filamentos de actina			
Existen proteínas fragmentadoras que regulan la longitud y el comportamiento cinético de los filamentos de actina y de los microtúbulos			
Los elementos del citoesqueleto pueden unirse a la membrana plasmática			
914	Haces especiales de filamentos del citoesqueleto forman uniones fuertes a través de la membrana plasmática: contactos focales, anillos de adhesión y desmosomas		946
915	Las señales extracelulares pueden inducir reorganizaciones importantes del citoesqueleto		947
	Resumen		948
917	MOTORES CELULARES		949
920	Las proteínas motoras basadas en la actina son miembros de la superfamilia de las miosinas		949
	Existen dos tipos de proteínas motoras de microtúbulos: las quinesinas y las dineínas		952
921	El parecido estructural entre la miosina y la quinesina refleja un origen evolutivo común		953
922	Las proteínas motoras generan fuerza acoplado la hidrólisis del ATP a cambios conformacionales		954
	La cinética de las proteínas motoras está adaptada a las funciones celulares		956
925	Las proteínas motoras median el transporte intracelular de los orgánulos rodeados de membrana		948
927	La función de las proteínas motoras puede regularse		959
929	La contracción muscular depende del deslizamiento de la miosina II sobre los filamentos de actina		961
929	La contracción muscular se inicia por un incremento repentino de la concentración citosólica de Ca^{2+}		964
930	El músculo cardíaco es una máquina muy precisa		965
	Los cilios y los flagelos son estructuras móviles formadas por microtúbulos y por dineína		966
930	Resumen		968
931	CITOESQUELETO Y COMPORTAMIENTO CELULAR		969
932	Los mecanismos de polimerización celular pueden ser fácilmente analizados en las células de levadura		969
935	En el citoesqueleto se localizan moléculas de RNA específicas		970
937	Muchas células pueden arrastrarse sobre un sustrato sólido		972
	La protrusión de la membrana plasmática está dirigida por la polimerización de actina		973
939	La adhesión y la tracción celulares permiten avanzar a las células		974
939	Señales externas pueden dictar la dirección de la migración celular		977
940	La compleja especialización morfológica de las neuronas depende del citoesqueleto		979
943	Resumen		981
	Bibliografía		982
944			

CAPÍTULO 17 EL CICLO CELULAR Y LA MUERTE CELULAR PROGRAMADA 983

VISIÓN DE CONJUNTO DEL CICLO CELULAR			
	El sistema de control del ciclo celular es semejante en todos los eucariotas		
	El sistema de control del ciclo celular se puede diseccionar genéticamente en levaduras		
	El sistema de control del ciclo celular se puede analizar bioquímicamente en embriones animales		
	El sistema de control del ciclo celular de mamíferos puede estudiarse en cultivo		
	La progresión del ciclo celular se puede estudiar de varias formas		
	Resumen		
COMPONENTES DEL SISTEMA DE CONTROL DEL CICLO CELULAR			
	El sistema de control del ciclo celular desencadena los principales procesos del ciclo celular		
	El sistema de control puede detener el ciclo celular en puntos de control específicos		
984	Los puntos de control actúan generalmente a través de señales intracelulares negativas		992
986	El sistema de control del ciclo celular se basa en proteínas quinasa que se activan ciclicamente		993
986	La actividad Cdk puede inhibirse tanto por fosforilaciones inhibitorias como por proteínas inhibitorias		995
987	El sistema de control del ciclo celular depende de la proteólisis cíclica		995
988	El control del ciclo celular también depende de la regulación transcripcional		996
989	Resumen		996
CONTROL INTRACELULAR DE LOS ACONTECIMIENTOS DEL CICLO CELULAR			
990	Los complejos Cdk-ciclina de la fase S (Cdk-S) inician la replicación del DNA una vez en cada ciclo		997
990	La activación de los complejos Cdk-ciclina de la fase M (Cdk-M) desencadena la entrada en la mitosis		997
991			999

La entrada en la mitosis se bloquea por la replicación incompleta del DNA: el punto de control de la replicación del DNA	1000		
Cdk-M prepara los cromosomas duplicados para la separación	1001		
La separación de las cromátidas hermanas se desencadena mediante proteólisis	1001		
Los cromosomas sueltos bloquean la separación de las cromátidas hermanas: punto de control de la unión al huso mitótico	1002		
La salida de la mitosis depende de la inactivación de Cdk-M	1003		
La fase G ₁ es un estado de inactividad Cdk estable	1003		
La proteína Rb actúa como un freno del ciclo celular en las células de mamífero que se encuentran en la fase G ₁	1005		
La progresión del ciclo celular está coordinada de algún modo con el crecimiento celular	1006		
La progresión del ciclo celular se bloquea por el daño en el DNA y p53: puntos de control del daño en el DNA	1007		
Resumen	1010		
MUERTE CELULAR PROGRAMADA (APOPTOSIS)	1010		
La apoptosis está mediada por una cascada proteolítica intracelular	1011		
Las procaspasas se activan uniéndose a proteínas adaptadoras	1012		
Las proteínas de la familia Bcl-2 y las proteínas IAP son los principales reguladores intracelulares de la apoptosis	1014		
Resumen	1014		
		CONTROL EXTRACELULAR DE LA DIVISIÓN CELULAR, EL CRECIMIENTO CELULAR Y LA APOPTOSIS	1014
		Los mitógenos estimulan la división celular	1015
		Las células pueden retrasar la división entrando en un estado especializado no proliferativo	1016
		Los mitógenos estimulan las actividades de Cdk-G ₁ y de Cdk-G ₁ /S	1016
		Las señales de proliferación anómalas originan la detención del ciclo celular o la muerte celular	1017
		Las células humanas limitan de forma programada el número de veces que se pueden dividir	1018
		Los factores de crecimiento extracelulares estimulan el crecimiento celular	1019
		Los factores de supervivencia extracelulares inhiben la apoptosis	1021
		Las células vecinas compiten por las proteínas de señalización extracelulares	1022
		Muchos tipos de células animales normales necesitan estar anclados para poder crecer y proliferar	1023
		Algunas proteínas de señalización extracelulares inhiben el crecimiento, la división y la supervivencia celulares	1023
		La forma corporal se genera y se mantiene mediante complejos patrones reguladores de la división celular	1025
		Resumen	1025
		Bibliografía	1026

CAPÍTULO 18 LOS MECANISMOS DE LA DIVISIÓN CELULAR 1027

VISIÓN GENERAL DE LA FASE M	1028		
Cohesinas y condensinas ayudan a configurar los cromosomas replicados para la segregación	1028		
Unas máquinas de citoesqueleto llevan a cabo los procesos de la mitosis y de la citocinesis	1029		
Dos mecanismos ayudan a asegurar que la mitosis preceda siempre a la citocinesis	1030		
En las células animales la fase M depende de la duplicación del centrosoma durante la interfase precedente	1030		
La fase M se acostumbra a dividir en seis etapas	1032		
Resumen	1036		
MITOSIS	1036		
La inestabilidad de los microtúbulos aumenta mucho en la fase M	1037		
Las interacciones entre proteínas opuestas y microtúbulos de polaridad contraria dirigen la formación del huso	1039		
Los cinetocoros sujetan los cromosomas al huso mitótico	1040		
Los microtúbulos son extraordinariamente dinámicos en el huso metafásico	1042		
En las células sin centrosomas los husos bipolares funcionales se pueden ensamblar alrededor de los cromosomas	1044		
La anafase se retrasa hasta que todos los cromosomas se sitúan en la placa metafásica	1045		
		En la anafase, las cromátidas hermanas se separan súbitamente	1046
		Durante la anafase A, los microtúbulos cinetocóricos se desensamblan por sus dos extremos	1048
		En la anafase B se producen fuerzas de empuje y de arrastre	1048
		En la telofase, la envoltura nuclear se reorganiza alrededor de cada conjunto de cromosomas	1049
		Resumen	1050
		CITOCINESIS	1050
		Los microtúbulos del huso mitótico determinan el plano de división de las células animales	1051
		Algunas células reubican su huso y se dividen asimétricamente	1052
		La actina y la miosina II generan en el anillo contráctil la fuerza necesaria para la citocinesis	1053
		Durante la mitosis, los orgánulos rodeados de membrana tienen que ser distribuidos entre las células hijas	1055
		Se puede producir mitosis sin citocinesis	1056
		El fragmoplasto dirige la citocinesis en las plantas superiores	1056
		La elaborada fase M de los organismos superiores ha evolucionado gradualmente a partir de los mecanismos de fisión de los procariontes	1058
		Resumen	1060
		Bibliografía	1061

Parte V Las células en su contexto social

CAPÍTULO 19 UNIONES CELULARES, ADHESIÓN CELULAR Y MATRIZ EXTRACELULAR 1065

UNIONES CELULARES	1066		
Las uniones estrechas forman una barrera de permeabilidad selectiva transepitelial	1066		
		Las uniones de anclaje conectan el citoesqueleto de una célula a de sus vecinas o a la matriz extracelular	1070
		Las uniones adherentes conectan haces de filamentos de actina de células adyacentes	1071

Los desmosomas conectan los filamentos intermedios entre células	1071	En la matriz extracelular, las cadenas de GAG presentan un alto grado de organización	1095
Las uniones de anclaje formadas por integrinas unen las células a la matriz extracelular; adhesiones focales y hemidesmosomas	1073	Los proteoglicanos localizados en la superficie celular actúan como correceptores	1095
Las uniones de tipo gap permiten el paso directo de pequeñas moléculas de una célula a otra	1074	Las colágenas son las principales proteínas de la matriz extracelular	1096
Los conexones de las uniones de tipo gap están compuestos por seis subunidades transmembrana de tipo connexina	1075	Las moléculas de colágena son secretadas con unas extensiones no helicoidales en cada uno de los extremos	1098
Las uniones de tipo gap tienen diversas funciones	1076	Tras su secreción, las moléculas fibrilares de procolágena son escindidas hasta la obtención de moléculas de colágena, las cuales se organizan en fibrillas	1099
La permeabilidad de las uniones de tipo gap puede estar regulada	1077	Las colágenas asociadas a fibrillas intervienen en la organización de las fibrillas	1100
En los vegetales, los plasmodesmos realizan muchas de las funciones de las uniones de tipo gap	1078	Las células ayudan a organizar las fibrillas de colágena que secretan al ejercer fuerzas de tracción en la matriz	1101
Resumen	1079	La elastina confiere a los tejidos su elasticidad	1102
ADHESIÓN INTERCELULAR	1080	La fibronectina es una proteína extracelular adhesiva que interviene en el anclaje de la célula a la matriz	1103
Las células animales se organizan en tejidos permaneciendo inmóviles o tras una migración previa	1080	La fibronectina existe en forma soluble y fibrilar	1104
Las células de vertebrados disociadas vuelven a organizarse como un tejido mediante mecanismos de adhesión intercelular selectiva	1081	Los filamentos intracelulares de actina controlan el ensamblaje de las fibrillas de fibronectina extracelulares	1105
Las cadherinas median la adhesión intercelular dependiente de Ca^{2+}	1081	Las glucoproteínas de la matriz intervienen en la orientación de la migración celular	1105
Las cadherinas juegan un papel clave durante el desarrollo	1082	La lámina basal está compuesta fundamentalmente por colágena de tipo IV, laminina, nidógeno y proteoglicanos del tipo heparán sulfato	1106
Las cadherinas median la adhesión intercelular a través de un mecanismo homofílico	1083	Las láminas basales realizan diversas funciones	1108
Las cadherinas se unen al citoesqueleto de actina mediante las cateninas	1084	La matriz extracelular puede influir en la morfología, la supervivencia y la proliferación celulares	1110
Las selectinas median adhesiones intercelulares temporales en el sistema vascular	1084	La degradación de los componentes de la matriz extracelular favorece la migración celular	1111
Las proteínas que pertenecen a la superfamilia de las inmunoglobulinas median la adhesión célula-célula independiente de Ca^{2+}	1085	Resumen	1112
Numerosos tipos de moléculas de superficie celular actúan paralelamente mediando la adhesión selectiva célula-célula y célula matriz	1086	INTEGRINAS	1113
Los contactos que no forman uniones pueden iniciar las adhesiones célula-célula que más adelante orientarán y estabilizarán los contactos que forman uniones	1088	Las integrinas son heterodímeros transmembrana	1113
Resumen	1089	Las integrinas han de interactuar con el citoesqueleto para adherir las células a la matriz extracelular	1114
MATRIZ EXTRACELULAR ANIMAL	1089	Las células pueden regular la actividad de sus integrinas	1115
La matriz extracelular está producida y orientada por las células a las que engloba	1090	Las integrinas activan vías de señalización intracelular	1116
Las cadenas de glucosaminoglucanos (GAG) ocupan grandes volúmenes al formar geles hidratados	1091	Resumen	1118
Parece que el ácido hialurónico facilita la migración celular durante la morfogénesis y la reparación de los tejidos	1091	PARED CELULAR VEGETAL	1118
Los proteoglicanos están compuestos por cadenas de GAG unidas covalentemente a una proteína central	1092	La composición de la pared celular depende del tipo celular	1118
Los proteoglicanos pueden regular las actividades de las proteínas secretadas	1093	La resistencia a la tracción que presentan las paredes celulares permite a las células vegetales desarrollar una presión de turgencia	1120
	1094	La pared celular está constituida por microfibrillas de celulosa entretrejidas con una red de polisacáridos y proteínas	1120
		Los microtúbulos orientan la deposición de la pared celular	1121
		Resumen	1124
		Bibliografía	1125

CAPÍTULO 20 CÉLULAS GERMINALES Y FECUNDACIÓN 1127

LAS VENTAJAS DEL SEXO

En los animales pluricelulares, la fase diploide es larga y compleja mientras que la haploide es corta y sencilla	1127	Los quiasmas desempeñan un importante papel en la segregación de los cromosomas durante la meiosis	1134
La reproducción sexual proporciona una ventaja competitiva a los organismos que se encuentran en un ambiente que cambia de forma imprevisible	1128	El apareamiento de los cromosomas sexuales asegura su segregación	1135
Resumen	1129	El apareamiento meiótico de los cromosomas culmina en la formación del complejo sinaptnémico	1135
MEIOSIS	1130	Los nódulos de recombinación marcan los lugares de la recombinación genética	1136
Los cromosomas homólogos duplicados se aparean durante la meiosis	1130	Los mapas genéticos ponen de manifiesto lugares idóneos para los entrecruzamientos	1137
Los gametos son el resultado de dos divisiones meióticas	1131	La meiosis termina con dos divisiones celulares sucesivas sin replicación del DNA	1138
La redistribución genética aumenta debido al entrecruzamiento entre las cromátidas homólogas no hermanas	1132	Resumen	1138

CÉLULAS GERMINALES PRIMORDIALES Y DETERMINACIÓN DEL SEXO EN LOS MAMÍFEROS

- Las células germinales primordiales emigran a las gónadas en desarrollo
- El gen *Sry* del cromosoma Y puede determinar que un embrión hembra se transforme en macho
- Resumen

OOCITOS

- Un oocito es una célula altamente especializada con desarrollo independiente que contiene una gran cantidad de reservas nutritivas y una compleja cubierta
- Los oocitos se desarrollan por etapas
- Los oocitos alcanzan su gran tamaño mediante mecanismos especiales de crecimiento
- Resumen

ESPERMATOZOIDES

- Los espermatozoides están extraordinariamente especializados en transmitir su DNA a un oocito
- En la mayoría de mamíferos, los espermatozoides se producen de manera continuada
- Resumen
- ## LA FECUNDACIÓN
- La unión específica de especie del espermatozoide con la cubierta vitelina induce la reacción acrosómica
- La reacción cortical asegura que el oocito sea fecundado por un solo espermatozoide
- Todavía no se conoce el mecanismo de la fusión espermatozoide-oocito
- El espermatozoide proporciona un centriolo al cigoto
- Resumen
- Bibliografía

CAPÍTULO 21 DESARROLLO DE LOS ORGANISMOS PLURICELULARES

1157

MECANISMOS GENERALES DEL DESARROLLO ANIMAL

- Los animales comparten algunos caracteres anatómicos básicos
- Los animales pluricelulares tienen proteínas que intervienen en las interacciones celulares y en la regulación génica
- El DNA regulador define el programa del desarrollo
- La manipulación del embrión revela las interacciones entre las células
- Estudios de animales mutantes permiten identificar los genes que controlan los procesos del desarrollo
- La célula emprende el desarrollo mucho antes de mostrar un cambio visible
- Las células retienen valores posicionales que reflejan su localización en el cuerpo
- Dos células hermanas pueden ser diferentes debido a una división celular asimétrica
- Interacciones inductivas pueden generar diferencias ordenadas entre células que inicialmente eran idénticas
- Los morfógenos son inductores de largo alcance que ejercen efectos graduados
- Los inhibidores extracelulares de moléculas señal modelan la respuesta al inductor
- Programas intrínsecos a la célula definen la evolución temporal del desarrollo
- Los patrones iniciales se establecen en grupos reducidos de células y se perfeccionan gracias a una inducción secuencial a medida que el embrión va creciendo
- Resumen

CAENORHABDITIS ELEGANS: DESARROLLO DESDE LA PERSPECTIVA DE LA CÉLULA INDIVIDUALIZADA

- Caenorhabditis elegans* es anatómicamente sencillo
- En el desarrollo del nematodo se puede predecir casi con toda exactitud el destino de cada una de sus células
- Los productos de los genes de efecto materno organizan la división asimétrica del huevo
- Las interacciones célula-célula generan patrones progresivamente más complejos
- La microcirugía y la genética revelan la lógica del control del desarrollo; la clonación génica y la secuenciación revelan sus mecanismos moleculares
- Con el tiempo las células cambian su sensibilidad frente a las señales de desarrollo

- Los genes heterocrónicos controlan la temporización del desarrollo
- En la temporización de sus programas internos las células no cuentan sus divisiones celulares
- Algunas células mueren por apoptosis como parte del programa de desarrollo
- Resumen
- ## DROSOPHILA Y LA GENÉTICA MOLECULAR DE LA FORMACIÓN DEL PATRÓN: GÉNESIS DEL PLAN CORPORAL
- El cuerpo del insecto está construido por una serie de unidades o segmentos
- Drosophila* empieza su desarrollo como un sincitio
- Mediante cribajes genéticos se han definido los grupos de genes que se requieren para determinados aspectos del patrón inicial
- Las interacciones del oocito con sus vecinos definen los ejes del embrión: el papel de los genes de polaridad del huevo
- Los genes de señalización dorsoventral generan un gradiente de proteínas nucleares reguladoras de genes
- Dpp y Sog generan un gradiente morfogénico secundario que afina el patrón de la parte dorsal del embrión
- El eje dorsoventral de un insecto corresponde al eje ventrodorsal de un vertebrado
- Tres clases de genes de segmentación perfeccionan el patrón anteroposterior materno y subdividen el embrión
- La expresión localizada de los genes de segmentación está regulada por señales posicionales jerarquizadas
- La naturaleza modular del DNA regulador permite a los genes controlar muchas funciones independientemente
- Los genes de polaridad del huevo, gap y de regla par generan un patrón transitorio que es recordado por otros genes
- Resumen
- ## LOS GENES SELECTORES HOMEÓTICOS Y LA FORMACIÓN DEL PATRÓN DEL EJE ANTEROPOSTERIOR
- El código HOX determina las diferencias anteroposteriores
- Los genes selectores homeóticos codifican proteínas de unión a DNA que interactúan con otras proteínas reguladoras de genes
- Los genes selectores homeóticos se expresan secuencialmente de acuerdo con su orden en el complejo Hox

El complejo Hox contiene un registro permanente de información posicional	1193	La asimetría izquierda-derecha del cuerpo de los vertebrados deriva de la asimetría molecular en el embrión temprano	1220
En vertebrados el eje anteroposterior también se controla por genes selectores Hox	1193	<i>Resumen</i>	1222
<i>Resumen</i>	1196	EL RATÓN	1222
ORGANOGENESIS Y FORMACIÓN DEL PATRÓN DE APÉNDICES		El desarrollo de los mamíferos empieza con un preámbulo especializado	1223
Las mutaciones somáticas condicionales e inducidas permiten el análisis de las funciones génicas durante el desarrollo tardío	1196	El embrión temprano de mamífero es altamente regulable	1223
Las partes del cuerpo de la mosca adulta se desarrollan a partir de discos imaginales	1198	A partir de un embrión de mamífero se pueden obtener células madre embrionarias totipotentes	1225
Los genes selectores homeóticos son esenciales para la memoria de la información posicional en las células de los discos imaginales	1199	Interacciones entre el epitelio y el mesénquima generan estructuras tubulares ramificadas	1225
Determinados genes reguladores definen las células que formarán un apéndice	1200	<i>Resumen</i>	1227
El disco del ala de insecto está dividido en compartimientos	1200	DESARROLLO NEURONAL	1227
Cuatro vías familiares de señalización se combinan formando el patrón del disco del ala: Wingless, Hedgehog, Dpp y Notch	1200	A las neuronas se les asignan características diferentes de acuerdo con el momento y el lugar en el que han nacido	1228
El tamaño de cada compartimiento está regulado por interacciones entre sus células	1201	El carácter asignado a una neurona en el momento de su nacimiento gobierna las conexiones que formará	1228
Mecanismos similares forman el patrón de las extremidades de los vertebrados	1203	Tanto los axones como las dendritas crecen mediante un cono de crecimiento	1229
La expresión localizada de diferentes clases de proteínas reguladoras de genes prefigura la diferenciación celular	1203	El cono de crecimiento guía <i>in vivo</i> a la neurita en desarrollo a lo largo de una vía definida con precisión	1231
En el grupo de células proneurales, las células madre sensoriales se forman debido a inhibiciones laterales	1203	A medida que viajan, los conos de crecimiento pueden ir cambiando su sensibilidad	1233
La inhibición lateral conduce a la descendencia de la célula madre sensorial hacia destinos finales diferentes	1204	Los tejidos diana liberan factores neurotróficos que controlan el crecimiento y la supervivencia de las células nerviosas	1234
La polaridad planar de las divisiones asimétricas está controlada por la señalización mediada por el receptor Frizzled	1205	La especificidad neuronal dirige la formación de mapas neuronales ordenados	1235
La inhibición lateral y la división asimétrica se combinan regulando la génesis de las neuronas por todo el cuerpo	1206	Los axones de diferentes regiones de la retina responden de forma diferente a un gradiente de moléculas repulsivas en el tectum	1237
La señalización Notch regula el patrón detallado de tipos celulares diferenciados en muchos tejidos diferentes	1207	Los patrones difusos de las conexiones sinápticas se van definiendo mediante un remodelado dependiente de actividad	1238
Algunos genes reguladores clave definen un tipo celular; otros pueden activar el programa que lleva a la generación de un órgano completo	1207	La experiencia moldea las conexiones sinápticas del cerebro	1239
<i>Resumen</i>	1208	La memoria del adulto y el modelado de las sinapsis en el desarrollo dependen de mecanismos similares	1241
	1209	<i>Resumen</i>	1241
MOVIMIENTOS CELULARES Y MODELADO DEL CUERPO DE LOS VERTEBRADOS		DESARROLLO VEGETAL	1242
La polaridad del embrión de anfibio depende de la polaridad del huevo	1210	<i>Arabidopsis</i> se utiliza como organismo modelo para la genética molecular vegetal	1242
La segmentación produce muchas células a partir de una sola	1210	El genoma de <i>Arabidopsis</i> es rico en genes de control del desarrollo	1243
La gastrulación convierte una esfera hueca de células en una estructura de tres capas con un tubo digestivo primitivo	1211	El desarrollo embrionario empieza con el establecimiento del eje raíz-tallo, deteniéndose luego dentro de la semilla	1244
Los movimientos de la gastrulación se pueden predecir de forma precisa	1211	Las partes de la planta se generan de forma secuencial en los meristemas	1245
Las señales químicas desencadenan los procesos mecánicos	1212	El desarrollo de la plántula depende de señales ambientales	1247
La fuerza que impulsa la gastrulación procede de cambios activos en el empaquetamiento celular	1213	La forma de cada nueva estructura depende de la orientación de la división y de la expansión de las células	1250
Un cambio en los patrones de las moléculas de adhesión celular obliga a las células a adoptar nuevas distribuciones	1214	En el meristemo, cada módulo vegetal crece a partir de un grupo microscópico de primordios	1250
La notocorda se alarga, mientras que la placa neural se enrolla formando el tubo neural	1215	La señalización celular mantiene el meristemo	1251
Un oscilador de la expresión génica controla la segmentación del mesodermo en somitas	1216	Mutaciones reguladoras pueden transformar la topología de la planta, alterando el comportamiento celular del meristemo	1253
Células migratorias invaden los tejidos embrionarios de una manera estrictamente controlada	1217	Señales hormonales de largo alcance coordinan el desarrollo en partes separadas de la planta	1254
La distribución de las células migratorias depende tanto de factores de supervivencia como de indicaciones de guía	1218	Genes selectores homeóticos especifican las partes de una flor	1255
	1219	<i>Resumen</i>	1256
		<i>Bibliografía</i>	1258

LA EPIDERMIS Y SU RENOVACIÓN MEDIANTE CÉLULAS MADRE

- Las células epidérmicas forman una barrera impermeable de varias capas
A medida que van madurando, las células epidérmicas en diferenciación sintetizan una secuencia de queratinas diferentes
La epidermis se renueva mediante células madre que se hallan en su capa basal
Las dos células hijas de una célula madre no siempre tienen que llegar a ser distintas
La capa basal contiene tanto células madre como células amplificantes transitorias
La renovación de la epidermis está dirigida por muchas señales que interactúan entre sí
La glándula tienen ciclos de desarrollo y regresión
Resumen

1259
1260
1261
1262
1262
1263
1265
1265
1267

- Una célula madre pluripotencial da lugar a todos los tipos de células sanguíneas 1289
La determinación es un proceso gradual 1289
La cantidad de células sanguíneas especializadas se amplifica por división de las células progenitoras determinadas 1291
Las células hematopoyéticas dependen de señales de contacto de las células del estroma 1291
Los factores que regulan la hematopoyesis pueden analizarse en cultivo 1292
La eritropoyesis depende de la hormona eritropoyetina 1292
En la producción de los neutrófilos y de los macrófagos influyen muchos CSF 1293
El comportamiento de una célula hematopoyética depende parcialmente del azar 1294
La regulación de la supervivencia celular es tan importante como la regulación de la proliferación celular 1295
Resumen 1296

LOS EPITELIOS SENSORIALES

- Las neuronas olfatorias se reemplazan continuamente
Las células ciliadas del oído tienen que durar toda la vida
La mayoría de células permanentes renuevan sus componentes: células fotorreceptoras de la retina
Resumen

1267
1268
1269
1270
1272

GÉNESIS, MODULACIÓN Y REGENERACIÓN DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO

- Las fibras musculares esqueléticas se forman por fusión de los mioblastos 1297
Las células musculares pueden modular sus propiedades cambiando isoformas de las proteínas que presentan 1298
Las fibras musculares esqueléticas segregan miostatina, que limita su propio crecimiento 1299
En el adulto algunos mioblastos persisten como células madre quiescentes 1299
Resumen 1300

LAS VÍAS RESPIRATORIAS Y EL INTESTINO

- En los alvéolos de los pulmones, los tipos celulares adyacentes actúan de forma conjunta
Las células caliciformes, las células ciliadas y los macrófagos colaboran manteniendo limpias las vías respiratorias
El revestimiento del intestino delgado se renueva más deprisa que cualquier otro tejido
Los componentes de la vía de señalización Wnt son necesarios para mantener la población de células madre del intestino
Funciones del hígado como interfase entre el tracto digestivo y la sangre
La pérdida de células hepáticas estimula su proliferación
Resumen

1272
1273
1273
1274
1276
1277
1278
1278

LOS FIBROBLASTOS Y SUS TRANSFORMACIONES: LA FAMILIA DE LAS CÉLULAS DEL TEJIDO CONJUNTIVO

- Los fibroblastos cambian sus características en respuesta a señales de la matriz extracelular 1300
La matriz extracelular puede influir en la diferenciación de las células del tejido conjuntivo, afectando a su forma y adhesión 1302
Los adipocitos pueden desarrollarse a partir de los fibroblastos 1302
La leptina segregada por las células adiposas proporciona una retroalimentación negativa que inhibe la ingestión de comida 1303
El hueso se remodela continuamente por medio de las células que lo forman 1304
Los osteoblastos segregan matriz ósea, mientras que los osteoclastos la erosionan 1305
Durante el desarrollo, los osteoclastos erosionan el cartílago y se abren paso a través del hueso 1307
Resumen 1308

VASOS SANGUÍNEOS Y CÉLULAS ENDOTELIALES

- Las células endoteliales revisten todos los vasos sanguíneos
Las células endoteliales nuevas se generan por bipartición simple de células endoteliales ya existentes
Los nuevos capilares se forman por gemación
La angiogénesis está controlada por factores producidos por los tejidos próximos
Resumen

1279
1279
1280
1281
1282
1283

INGENIERÍA DE LAS CÉLULAS MADRE

- Las células ES sirven para formar cualquier parte del cuerpo 1308
Las poblaciones de células madre epidérmicas pueden expandirse en cultivo para la reparación de un tejido 1309
Las células madre neuronales pueden repoblar el sistema nervioso central 1310
Las células madre de los tejidos adultos pueden ser más versátiles de lo que parece 1310
Resumen 1311
Bibliografía 1312

RENOVACIÓN POR MEDIO DE CÉLULAS MADRE PLURIPOTENCIALES: FORMACIÓN DE LAS CÉLULAS SANGUÍNEAS

- Los tres tipos principales de glóbulos blancos: granulocitos, monocitos y linfocitos
La producción de los distintos tipos de células sanguíneas en la médula ósea roja está controlada individualmente
La médula ósea roja contienen células madre hematopoyéticas

1283
1284
1286
1287

EL CÁNCER COMO PROCESO MICROEVOLUTIVO

- Las células cancerosas se reproducen sin restricciones y colonizan los otros tejidos 1313

1313
1314
1316
1316
1317

- La mayoría de cánceres derivan de una sola célula 1316
El cáncer se origina a partir de una mutación somática 1316
Una sola mutación no es suficiente para causar cáncer 1317

Índice de materias

Parte I Introducción a la célula

CAPÍTULO 1 CÉLULAS Y GENOMAS

3

LAS CARACTERÍSTICAS UNIVERSALES DE LAS CÉLULAS EN LA TIERRA

- Todas las células guardan su información hereditaria en el mismo código químico lineal (el DNA)
 - Todas las células replican su información hereditaria mediante una polimerización sobre un molde
 - Todas las células transcriben porciones de la información hereditaria contenida en el DNA en el mismo tipo de molécula (el RNA)
 - Todas las células utilizan las proteínas como catalizadores
 - Todas las células traducen el RNA a proteína de la misma manera
 - El fragmento de la información genética que corresponde a una proteína es un gen
 - La vida necesita energía libre
 - Todas las células funcionan como factorías bioquímicas que procesan los mismos bloques moleculares básicos de construcción
 - Todas las células están rodeadas por una membrana plasmática por la que han de pasar los nutrientes y los materiales de desecho
 - Una célula viva puede existir con menos de 500 genes
- Resumen

LA DIVERSIDAD GENÓMICA Y EL ÁRBOL DE LA VIDA

- Las células pueden alimentarse de una gran variedad de fuentes de energía libre
- Algunas células fijan nitrógeno y dióxido de carbono para otros organismos
- La mayor diversidad bioquímica se observa en las células procariotas
- El árbol de la vida tiene tres ramas principales: las bacterias, las arqueobacterias y los eucariotas
- Algunos genes evolucionan rápidamente mientras que otros están muy conservados
- La mayoría de bacterias y de arqueas tienen entre 1000 y 4000 genes
- Los genes se generan a partir de genes ya existentes
- Las duplicaciones génicas dan lugar a familias de genes próximos en una misma célula.

- Los genes pueden ser transferidos entre organismos tanto en la naturaleza como en el laboratorio 23
 - El intercambio de la información genética entre especies se realiza a través del sexo 24
 - A menudo, a partir de la secuencia de un gen se puede deducir su función 24
 - Más de 200 familias de genes son comunes a las tres ramas principales del árbol de la vida 25
 - Las mutaciones revelan las funciones de los genes 26
 - Los biólogos moleculares han centrado sus estudios en *E. coli* 27
- Resumen 27
- #### LA INFORMACIÓN GENÉTICA EN EUKARIOTAS 28
- Las células eucariotas pudieron originarse como predadores 29
 - Las células eucariotas han evolucionado gracias a un proceso simbiótico 30
 - Los eucariotas tienen genomas híbridos 32
 - Los genomas eucariotas son grandes 33
 - Los genomas de eucariotas son ricos en DNA de regulación 33
 - El genoma define el programa del desarrollo pluricelular 34
 - Muchos eucariotas viven como células solitarias: los protistas 35
 - Una levadura es el modelo eucariota más pequeño 35
 - Los niveles de expresión de los genes de un organismo se pueden seguir simultáneamente 37
 - Arabidopsis* ha sido escogida entre 300.000 especies candidatas como modelo vegetal 37
 - El mundo de las células animales está representado por un gusano, un ratón y un ser humano 38
 - Los estudios en *Drosophila* proporcionan una clave del desarrollo de los vertebrados 39
 - El genoma de los vertebrados es el producto de duplicaciones repetidas 40
 - La redundancia genética constituye un problema para los genetistas, pero crea oportunidades para la evolución de los organismos 41
 - El ratón se utiliza como modelo para los mamíferos 42
 - Los hombres analizamos nuestras propias particularidades 43
 - Todos tenemos detalles diferentes 44
- Resumen 44
- Bibliografía 45

47

CAPÍTULO 2 QUÍMICA CELULAR Y BIOSÍNTESIS

LOS COMPONENTES QUÍMICOS DE LA CÉLULA

- Las células se forman a partir de unos cuantos tipos de átomos
- Los electrones más externos determinan la manera en que actúan los átomos
- Los enlaces iónicos se forman al perder o ganar electrones
- Los enlaces covalentes se forman al compartir electrones
- Existen diferentes tipos de enlaces covalentes
- Un átomo se comporta a menudo como si tuviera un radio fijo
- El agua es la sustancia más abundante de las células
- En el agua, algunas moléculas polares forman ácidos y bases
- Cuatro tipos de interacciones no covalentes mantienen unidas las moléculas en las células

- Las células están formadas a partir de compuestos de carbono 58
 - Las células contienen cuatro familias principales de pequeñas moléculas orgánicas 58
 - Los azúcares son fuente de energía para las células y son las subunidades de los polisacáridos 59
 - Los ácidos grasos son componentes de las membranas celulares 61
 - Los aminoácidos son las subunidades de las proteínas 62
 - Los nucleótidos son las subunidades del DNA y del RNA 63
 - La química celular está determinada por macromoléculas con propiedades sorprendentes 65
 - Los enlaces no covalentes determinan la forma precisa de una macromolécula y su unión con otras moléculas 67
- Resumen 68

Los cánceres evolucionan a partir de células alteradas benignas mediante etapas lentas	1318	Muchos genes críticos del cáncer regulan la división celular	1342
La progresión de los tumores implica rondas sucesivas de mutación y selección natural	1320	Algunas mutaciones en los genes que regulan la apoptosis permiten a las células tumorales evitar el suicidio	1343
La mayoría de las células cancerosas humanas son genéticamente inestables	1321	Algunas mutaciones en p53 permiten a las células de tumores sobrevivir y proliferar aunque tengan daños en su DNA	1344
El crecimiento del cáncer a menudo depende de un control defectuoso de la muerte o de la diferenciación celular	1322	Los virus tumorales de DNA activan la maquinaria de replicación celular bloqueando la actividad de los genes clave supresores de tumores	1346
Muchas células cancerosas eluden la autolimitación de la proliferación celular	1323	El acortamiento de los telómeros puede favorecer el cáncer humano	1347
Para producir metástasis, las células cancerosas malignas han de sobrevivir y proliferar en un ambiente adverso	1324	En una población de células sin telómeros, la pérdida de p53 favorece el cáncer	1348
Seis propiedades clave capacitan a las células para el crecimiento canceroso	1325	Las mutaciones que permiten las metástasis todavía constituyen un misterio	1349
Resumen		1326	1349
CAUSAS DE CÁNCER PREVISIBLES	1326	Los tumores colono-rectales evolucionan lentamente a través de una sucesión de cambios visibles	1350
Casi todos, pero no todos, los agentes que dañan el DNA producen cáncer	1328	La mayoría de tumores colono-rectales presentan lesiones genéticas clave idénticas	1352
El desarrollo de un cáncer puede estar estimulado por factores que no alteran la secuencia de DNA de las células	1329	Errores en el apareamiento del DNA en su reparación confieren una ruta alternativa al cáncer colono-rectal	1353
Los virus y otras infecciones contribuyen a la formación de cánceres humanos en una proporción significativa	1330	Las etapas de la progresión tumoral pueden correlacionarse con determinadas mutaciones	1354
Identificar los carcinógenos sirve para evitar el cáncer	1331	Cada cáncer tiene un conjunto propio de lesiones genéticas	1354
Resumen	1332	Resumen	1355
EN BUSCA DE LOS GENES CRÍTICOS DEL CÁNCER	1333	TRATAMIENTO DEL CÁNCER: PRESENTE Y FUTURO	1356
Se usan diferentes métodos para identificar las mutaciones que suponen ganancia de función y las mutaciones que suponen pérdida de función	1333	La búsqueda de remedios para el cáncer es difícil pero no desesperada	1356
Los oncogenes se identifican gracias a sus efectos transformantes dominantes	1334	Los tratamientos actuales utilizan las pérdidas del control del ciclo celular y la inestabilidad genética de las células cancerosas	1356
Los genes supresores de tumores pueden ser identificados mediante estudios de síndromes cancerosos hereditarios poco frecuentes	1335	Los tumores pueden desarrollar resistencia a los tratamientos	1357
Los genes supresores de tumores pueden ser identificados incluso sin la ayuda de los síndromes tumorales hereditarios	1337	A partir del conocimiento de la biología del cáncer pueden desarrollarse nuevos tratamientos	1358
Los genes mutados en el cáncer se pueden convertir en hiperactivos o hipoactivos de muchas formas distintas	1337	Se pueden diseñar tratamientos que ataquen las células que no tienen p53	1358
La búsqueda de los genes críticos del cáncer continúa	1337	El crecimiento tumoral puede ser inhibido impidiendo el aporte sanguíneo a las células tumorales	1359
Resumen	1339	Se pueden diseñar pequeñas moléculas dirigidas específicamente a proteínas oncogénicas	1359
BASES MOLECULARES DEL COMPORTAMIENTO DE LAS CÉLULAS CANCEROSAS	1340	El conocimiento de la biología del cáncer conduce al desarrollo de tratamientos médicos racionales y personalizados	1360
Los estudios en embriones en desarrollo y en animales transgénicos ayudan a descubrir las funciones de los genes críticos del cáncer	1341	Resumen	1361
		Bibliografía	1362

CAPÍTULO 24 EL SISTEMA DE INMUNIDAD ADQUIRIDA 1363

LINFOCITOS Y BASES CELULARES DE LA INMUNIDAD ADQUIRIDA	1364	LINFOCITOS B Y ANTICUERPOS	1375
Los linfocitos son necesarios para la inmunidad adquirida	1365	Los linfocitos B producen anticuerpos en forma tanto de receptores de superficie celular como de moléculas secretadas	1375
Los sistemas inmunitarios innato y adquirido actúan conjuntamente	1366	Un anticuerpo típico tienen dos lugares idénticos de unión al antígeno	1375
Los linfocitos B se desarrollan en la médula ósea; los linfocitos T se desarrollan en el timo	1367	Una molécula de anticuerpo está compuesta por cadenas pesadas y cadenas ligeras	1376
El sistema inmunitario adquirido actúa por selección clonal	1368	Existen cinco clases diferentes de cadenas pesadas, cada una con propiedades biológicas distintas	1376
La mayoría de antígenos estimula muchos clones de linfocitos	1369	La intensidad de una interacción antígeno-anticuerpo depende tanto del número como de la afinidad de los lugares de unión al antígeno	1380
La memoria inmunológica se debe tanto a la expansión clonal como a la diferenciación de los linfocitos	1370	Tanto las cadenas ligeras como las pesadas presentan regiones constantes y regiones variables	1381
La tolerancia inmunológica adquirida evita que los antígenos propios sean atacados	1371	Las cadenas ligeras y las cadenas pesadas están formadas por dominios Ig repetitivos	1382
Los linfocitos circulan continuamente a través de los órganos linfoides periféricos	1372	El lugar de unión al antígeno consta de bucles hipervariables	1382
Resumen	1374	Resumen	1384

GENERACIÓN DE LA DIVERSIDAD DE ANTICUERPOS

- Durante el desarrollo de los linfocitos B los genes de los anticuerpos se ensamblan a partir de segmentos génicos diferentes
- Cada región variable está codificada por más de un segmento génico
- La unión imprecisa de los segmentos génicos aumenta la diversidad de las regiones V
- La hipermutación somática dirigida por el antígeno acaba de afinar las respuestas de anticuerpos
- La regulación de la unión de los segmentos génicos de los anticuerpos asegura que los linfocitos B sean monoespecíficos
- Cuando los linfocitos B son estimulados por un antígeno, pasan de producir anticuerpos integrales de membrana a producir la forma soluble del mismo anticuerpo
- Los linfocitos B pueden cambiar la clase de anticuerpo que producen
- Resumen*

LINFOCITOS T Y PROTEÍNAS MHC

- Los receptores de los linfocitos T son heterodímeros similares a los anticuerpos
- Los linfocitos T son activados por células presentadoras de antígeno
- Los linfocitos T citotóxicos efectores inducen la autoeliminación de las células diana infectadas
- Los linfocitos T colaboradores efectores colaboran en la activación de macrófagos, linfocitos B y linfocitos T citotóxicos
- Los linfocitos T reconocen péptidos extraños unidos a las proteínas MHC
- Las proteínas MHC fueron identificadas en las reacciones de trasplante antes de conocer sus funciones

1385	Las proteínas MHC de clase I y de clase II son heterodímeros estructuralmente similares	1398
	Las proteínas MHC se unen a péptidos e interaccionan con receptores de linfocitos T	1400
1385	Las proteínas MHC ayudan a dirigir los linfocitos T hacia las dianas adecuadas	1402
1386	Los correceptores CD4 y CD8 reconocen regiones invariables de las proteínas MHC	1403
1388	Los linfocitos T citotóxicos reconocen fragmentos de proteínas citosólicas extrañas asociadas a proteínas MHC de clase I	1404
1388	Los linfocitos T colaboradores reconocen fragmentos de proteínas antigénicas extrañas endocitadas, asociadas con proteínas MHC de clase II	1405
1389	Los linfocitos T útiles son seleccionados en el timo	1406
	Los linfocitos T en desarrollo que podrían ser activados por péptidos propios son eliminados en el timo	1408
1390	La función de las proteínas MHC explica su polimorfismo	1409
1390	<i>Resumen</i>	1409
1392	LINFOCITOS T COLABORADORES Y ACTIVACIÓN LINFOCITARIA	1410
	Unas proteínas coestimuladoras de las células presentadoras de antígeno participan en la activación de los linfocitos T	1411
1393	La subclase de linfocito T colaborador efector activado determina la naturaleza de la respuesta inmunitaria adquirida	1413
1394	Los linfocitos T _H 1 favorecen la activación de los macrófagos en los lugares de infección	1414
1394	La unión del antígeno constituye la señal 1 para los linfocitos B	1416
1396	Los linfocitos T colaboradores aportan la señal 2 a los linfocitos B	1417
1397	Las moléculas de reconocimiento inmunitario pertenecen a una antigua superfamilia	1419
1398	<i>Resumen</i>	1420
	<i>Bibliografía</i>	1421

CAPÍTULO 25 PATÓGENOS, INFECCIÓN E INMUNIDAD INNATA

1423

INTRODUCCIÓN A LOS AGENTES PATÓGENOS

- Los agentes patógenos han desarrollado mecanismos específicos de interacción con sus huéspedes
- Los signos y síntomas de una infección pueden deberse tanto al agente infeccioso como a las respuestas del huésped
- Los agentes patógenos son filogenéticamente diversos
- Las bacterias patógenas son portadoras de genes de virulencia
- Protozoos y hongos parásitos siguen complejos ciclos vitales a través de múltiples formas
- Los virus aprovechan la maquinaria de la célula huésped para cualquiera de los procesos que posibilitan su proliferación
- Los priones son proteínas infecciosas
- Resumen*

BIOLOGÍA CELULAR DE LA INFECCIÓN

- Los agentes patógenos atraviesan barreras protectoras para colonizar al huésped
- Los patógenos que colonizan los epitelios han de evitar su eliminación por parte del huésped
- Los patógenos intracelulares disponen de mecanismos tanto para entrar como para abandonar las células huésped
- Los virus se adhieren a moléculas expresadas en la superficie de las células huésped
- Los virus entran en las células huésped mediante la fusión de membranas, la formación de poros o la disrupción de la membrana
- Las bacterias entran en la célula huésped por fagocitosis
- Los parásitos intracelulares invaden las células huésped
- Muchos patógenos alteran el tráfico de membrana de la célula huésped

1424	Virus y bacterias utilizan el citoesqueleto de la célula huésped para desplazarse dentro de las células	1446
1424	Los virus toman el control del metabolismo de las células huésped	1448
1425	Los agentes patógenos pueden alterar el comportamiento del organismo huésped con el fin de facilitar su diseminación	1449
1425	Los agentes patógenos evolucionan rápidamente	1450
1426	Los patógenos resistentes a los fármacos constituyen un problema creciente	1452
1429	<i>Resumen</i>	1453
1431	INMUNIDAD INNATA	1453
1432	Los epitelios colaboran en la prevención de las infecciones	1454
1434	Las células humanas reconocen características que se encuentran conservadas en los patógenos	1455
1434	La activación del complemento dirige a los patógenos hacia su fagocitosis o su lisis	1456
1434	Las proteínas homólogas a Toll constituyen una antigua familia de receptores de reconocimiento de patrón	1457
1435	Las células fagocitarias detectan, endocitan y destruyen los agentes patógenos	1459
1437	Los macrófagos activos reclutan nuevas células fagocitarias en los lugares de infección	1460
1438	Las células infectadas por virus toman medidas drásticas para impedir la replicación vírica	1461
1438	Las células citocidas naturales (NK) inducen la autodestrucción de las células infectadas por virus	1461
1440	<i>Resumen</i>	1462
1442	<i>Bibliografía</i>	1463
1443		

CATÁLISIS Y USO DE ENERGÍA POR LAS CÉLULAS

El metabolismo celular está organizado por las enzimas	
El orden biológico es posible gracias a que las células liberan energía en forma de calor	
Los organismos fotosintéticos utilizan la luz del sol para sintetizar moléculas orgánicas	
Las células obtienen energía a partir de la oxidación de las moléculas orgánicas	
La oxidación y la reducción suponen la transferencia de electrones	
Las enzimas disminuyen las barreras que bloquean las reacciones químicas	
De qué forma encuentran las enzimas sus sustratos: la importancia de una difusión rápida	
La variación de energía libre de una reacción determina si esta reacción puede tener lugar o no	
La concentración de los reactivos influye en la ΔG	
Para reacciones secuenciales, los valores de ΔG° son aditivos	
Las moléculas transportadoras activadas son esenciales para la biosíntesis	
La formación de un transportador activado está acoplada a una reacción energéticamente favorable	
El ATP es la molécula transportadora activada más usada	
A menudo, la energía almacenada en el ATP se aprovecha para unir dos moléculas	
NADH y NADPH son importantes transportadores de electrones	

Existen otras muchas moléculas transportadoras activadas	87
La síntesis de polímeros biológicos requiere un aporte de energía	88
Resumen	91
CÓMO OBTIENEN LAS CÉLULAS ENERGÍA A PARTIR DE LOS ALIMENTOS	91
Las moléculas de nutrientes son hidrolizadas en tres etapas para producir ATP	91
La glucólisis es una vía central de producción de ATP	94
Las fermentaciones permiten producir ATP en ausencia de oxígeno	95
La glucólisis ilustra de qué forma acoplan las enzimas la oxidación al almacenamiento de energía	95
Los azúcares y las grasas son degradados a acetil CoA en las mitocondrias	99
El ciclo del ácido cítrico genera NADH mediante la oxidación de grupos acetilo hasta CO_2	100
El transporte de electrones impulsa la síntesis de gran parte del ATP en la mayoría de las células	102
Los organismos almacenan moléculas de nutrientes en reservorios especiales	103
Los aminoácidos y los nucleótidos forman parte del ciclo del nitrógeno	104
Muchas vías biosintéticas empiezan en la glucólisis o en el ciclo del ácido cítrico	105
El metabolismo está organizado y regulado	106
Resumen	108
Bibliografía	109

CAPÍTULO 3 PROTEÍNAS

129

FORMA Y ESTRUCTURA DE LAS PROTEÍNAS

La forma de una proteína está en su secuencia de aminoácidos	
Las proteínas se pliegan en la conformación de menor energía	
La hélice α y la lámina β son patrones comunes de plegamiento	
El dominio proteico es la unidad fundamental de organización	
De entre la gran cantidad de cadenas polipeptídicas posibles, sólo unas cuantas son útiles	
Las proteínas pueden clasificarse en familias	
Las proteínas pueden adoptar un número limitado de plegamientos diferentes	
La búsqueda de homología de secuencia puede identificar parentescos	
Los métodos informáticos permiten asignar a las secuencias de aminoácidos plegamientos proteicos conocidos	
Algunos dominios proteicos, llamados módulos, forman parte de muchas proteínas diferentes	
El genoma humano codifica un completo conjunto de proteínas, muchas de las cuales siguen siendo desconocidas	
A menudo, cada una de las moléculas proteicas de mayor tamaño contienen más de una cadena polipeptídica	
Algunas proteínas forman largos filamentos helicoidales	
Una molécula de proteína puede ser fibrosa y alargada	
Las proteínas extracelulares suelen estar estabilizadas por entrecruzamientos covalentes	
A menudo las moléculas proteicas actúan como subunidades que dan lugar a grandes estructuras	
Muchas estructuras celulares pueden autoensamblarse	
A menudo la formación de estructuras biológicas complejas está auxiliada por factores de ensamblaje	
Resumen	

FUNCIÓN DE LAS PROTEÍNAS

Todas las proteínas se unen a otras moléculas	
Los detalles de la conformación de una proteína determinan sus propiedades químicas	
La comparación de secuencias entre miembros de una familia proteica revela lugares de unión a ligando cruciales	

129	Las proteínas se unen unas a otras a través de diferentes tipos de interfaces	159
134	Los lugares de unión de los anticuerpos son muy versátiles	160
136	La fuerza de la unión se mide mediante la constante de equilibrio	160
140	Las enzimas son catalizadores potentes y altamente específicos	162
	El primer paso de la catálisis enzimática es la unión del sustrato	162
141	Las enzimas aceleran las reacciones estabilizando determinados estados de transición	163
142	Las enzimas pueden usar a la vez catálisis ácida y básica	166
	La lisozima ilustra cómo funciona una enzima	167
143	Moléculas pequeñas se unen íntimamente a las proteínas y les aportan funciones extra	168
144	Los complejos multienzimáticos ayudan a incrementar la velocidad del metabolismo celular	170
145	Las actividades catalíticas de las enzimas están reguladas	171
145	Las enzimas alostéricas tienen dos o más lugares de unión que interactúan entre sí	172
147	Dos ligandos cuyos lugares de unión están acoplados pueden afectar recíprocamente a la unión de uno al otro	173
147	Los agregados simétricos producen transiciones alostéricas cooperativas	174
148	La transición alostérica de la aspartato transcarbamilasa se conoce a nivel atómico	175
150	Muchos de los cambios que presentan las proteínas están dirigidos por fosforilación	176
151	Las células eucariotas contienen una gran gama de proteínas quinasa y proteínas fosfatasa	177
152	La regulación de las proteínas quinasa Cdk y Src muestra de qué forma puede una proteína actuar como un microchip	179
154	Las proteínas que unen e hidrolizan GTP son reguladores celulares ubicuos	180
156	Otras proteínas reguladoras controlan la actividad de las proteínas que unen GTP, determinando cuándo unen GDP y cuándo unen GTP	181
156	Pequeñas moléculas pueden generar grandes movimientos	181
157	Las proteínas motoras producen grandes movimientos en las células	183

Los transportadores unidos a membrana utilizan energía para bombear moléculas a través de las membranas
 Las proteínas a menudo forman grandes complejos que funcionan como máquinas proteicas

184 Una compleja red de interacciones proteicas subyace tras la función celular 186
 Resumen 187
 186 Bibliografía 188

Parte II Mecanismos genéticos básicos

CAPÍTULO 4 DNA Y CROMOSOMAS 191

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DEL DNA

Una molécula de DNA está formada por dos cadenas complementarias de nucleótidos
 La estructura del DNA explica el mecanismo de la herencia
 En las células eucariotas el DNA está confinado en el núcleo
 Resumen

EL DNA CROMOSÓMICO Y SU EMPAQUETAMIENTO EN LA FIBRA DE CROMATINA

El DNA de la célula eucariota se empaqueta en un conjunto de cromosomas
 Los cromosomas contienen largas ristas de genes
 La secuencia de nucleótidos del genoma humano nos muestra cómo están organizados los genes en la especie humana
 La comparación del DNA entre organismos emparentados permite distinguir las secuencias de DNA conservadas de las no conservadas
 A lo largo de la vida de una célula los cromosomas adoptan diferentes estados
 Cada molécula de DNA que forma un cromosoma lineal ha de contener un centrómero, dos telómeros y orígenes de replicación
 Las moléculas de DNA están altamente condensadas en los cromosomas
 Los nucleosomas son las unidades básicas de la estructura de la cromatina
 La estructura de la partícula del núcleo del nucleosoma muestra cómo se empaqueta el DNA
 La posición de los nucleosomas en el DNA viene determinada tanto por la flexibilidad del DNA como por la presencia de otras proteínas unidas al DNA
 Habitualmente los nucleosomas están empaquetados entre sí formando una fibra de cromatina compacta

192 Las máquinas de remodelar la cromatina, impulsadas por ATP, cambian la estructura del nucleosoma 212
 193 Modificaciones covalentes de las colas de las histonas pueden afectar profundamente a la cromatina 213
 195 Resumen 216
 197 **ESTRUCTURA GLOBAL DE LOS CROMOSOMAS** 216
 Los cromosomas plumulados tienen bucles de cromatina descondensada 217
 197 Los cromosomas politénicos de *Drosophila* están dispuestos en bandas e interbandas alternantes 218
 198 Tanto las bandas como las interbandas de los cromosomas politénicos contienen genes 220
 199 Las diferentes bandas de los cromosomas politénicos pueden empaquetarse y desempaquetarse como una unidad 220
 201 La heterocromatina está muy organizada y habitualmente es resistente a la expresión génica 222
 203 Los extremos de los cromosomas tienen un tipo especial de heterocromatina 223
 204 Los centrómeros también están empaquetados en forma de heterocromatina 226
 204 La heterocromatina podría proporcionar un mecanismo de defensa frente a los elementos de DNA móviles 229
 207 Los cromosomas mitóticos están constituidos por cromatina en su forma más condensada 229
 207 Cada uno de los cromosomas mitóticos presenta un patrón característico de dominios muy grandes 230
 208 Los cromosomas ocupan territorios discretos en el núcleo interfásico 232
 211 Resumen 233
 211 Bibliografía 234

CAPÍTULO 5 REPLICACIÓN, REPARACIÓN Y RECOMBINACIÓN DEL DNA 235

MANTENIMIENTO DE LAS SECUENCIAS DE DNA

Las frecuencias de mutación son extremadamente bajas
 La mayoría de mutaciones de las proteínas resultan perjudiciales y son eliminadas por selección natural
 Para que exista la vida tal como la conocemos, es necesario que se den frecuencias bajas de mutación
 Resumen

MECANISMOS DE REPLICACIÓN DEL DNA

El fundamento del proceso de replicación y reparación del DNA es el apareamiento de bases
 La horquilla de replicación del DNA es asimétrica
 El elevado grado de fidelidad del mecanismo de replicación del DNA requiere mecanismos de corrección de galeradas
 Únicamente la replicación del DNA en dirección 5' a 3' permite la existencia de un proceso de corrección de errores eficiente
 Una enzima especial que polimeriza nucleótidos sintetiza cortas moléculas cebadoras de RNA sobre la cadena retrasada

235 Unas proteínas especiales ayudan a abrir la doble hélice de DNA por delante de la horquilla de replicación 244
 236 Una molécula de DNA polimerasa móvil se mantiene unida al DNA mediante una abrazadera deslizante 246
 237 En la horquilla de replicación, una serie de proteínas cooperan entre sí formando una "máquina de replicación" 248
 237 Un sistema de corrección de galeradas elimina los errores de replicación producidos por la máquina de replicación 249
 238 Las DNA topoisomerasas evitan que el DNA se enrede durante la replicación 251
 238 La replicación del DNA en los eucariotas es básicamente similar a la de los procariotas 253
 238 Resumen 255
 241 **INICIACIÓN Y TERMINACIÓN DE LA REPLICACIÓN DE DNA EN LOS CROMOSOMAS** 255
 242 La síntesis de DNA comienza en los orígenes de replicación 255
 244 Los cromosomas bacterianos tienen un solo origen de replicación del DNA 256

Los cromosomas de células eucariotas contienen varios orígenes de replicación		
En eucariotas la replicación de DNA sólo tiene lugar durante una parte del ciclo celular		
En la fase S se replican distintas regiones del mismo cromosoma a distintos tiempos		
La cromatina altamente condensada se replica de forma tardía, mientras que los genes presentes en la cromatina menos condensada tienden a replicarse más temprano		
Secuencias bien definidas de DNA actúan como origen de replicación en eucariotas sencillos como la levadura		
En los orígenes de replicación de eucariotas se unen grandes complejos formados por muchas subunidades		
Ha sido difícil identificar las secuencias de DNA que especifican el inicio de la replicación en mamíferos		
Detrás de la horquilla de replicación se ensamblan nuevos nucleosomas		
La telomerasa replica los extremos de los cromosomas		
Las células y los organismos regulan la longitud del telómero		
<i>Resumen</i>		
REPARACIÓN DEL DNA		
Si no fueran corregidas, las alteraciones espontáneas del DNA podrían cambiar rápidamente las secuencias de DNA		
La doble hélice de DNA es reparada rápidamente		
Los daños al DNA pueden eliminarse por más de una vía		
Las propiedades químicas de las bases del DNA facilitan la detección de las alteraciones		
Las roturas en la doble cadena son reparadas eficientemente		
Las células pueden producir enzimas de reparación del DNA en respuesta a las alteraciones del DNA		
Alteraciones en el DNA retrasan la progresión del ciclo celular		
<i>Resumen</i>		
RECOMBINACIÓN GENERAL		
La recombinación general está guiada por interacciones de apareamiento de bases entre dos moléculas homólogas de DNA		
La recombinación meiótica se inicia por roturas de la doble cadena de DNA		
Las reacciones de hibridación del DNA proporcionan un modelo sencillo de la fase de apareamiento de bases en la recombinación general	257	277
La proteína RecA y sus homólogas permiten que una molécula de una sola cadena de DNA se aparee con una región homóloga de una doble hélice	258	278
En eucariotas hay muchas proteínas homólogas de RecA, cada una especializada en una función específica	258	280
Generalmente la recombinación supone una unión de Holliday	259	280
La recombinación general puede provocar la conversión génica	259	281
Los procesos de recombinación general tienen diferentes resultados en células en mitosis y meiosis	259	283
La corrección de errores de apareamiento evita la recombinación promiscua entre dos secuencias de DNA mal apareadas	260	284
<i>Resumen</i>	261	285
RECOMBINACIÓN ESPECÍFICA DE LUGAR	262	285
Los elementos genéticos móviles pueden desplazarse por mecanismos transposicionales o conservativos	263	286
La recombinación transposicional específica de lugar puede insertar elementos genéticos móviles en cualquier secuencia de DNA	265	287
Los transposones que sólo son de DNA se desplazan mediante mecanismos de corte y unión del DNA	266	288
Algunos virus usan la recombinación transposicional específica de lugar para desplazarse a cromosomas de la célula huésped	267	289
Los retrotransposones retrovíricos se parecen a los retrovirus, pero no tienen proteína de cubierta	269	289
Una gran proporción del genoma humano está compuesta de retrotransposones no retrovíricos	270	291
En distintos organismos predominan distintos elementos transponibles	271	292
La secuenciación del genoma permite conocer cuándo se han desplazado los elementos transponibles	273	292
La recombinación conservativa específica de lugar puede reordenar el DNA de forma reversible	274	293
La recombinación conservativa específica de lugar puede utilizarse para activar o para desactivar genes	274	295
<i>Resumen</i>	275	296
<i>Bibliografía</i>	276	297

CAPÍTULO 6 CÓMO LEEN EL GENOMA LAS CÉLULAS: DEL DNA A LA PROTEÍNA 299

DEL DNA AL RNA		
Fragmentos de la secuencia de DNA se transcriben a RNA		
La transcripción genera un RNA complementario a una hebra del DNA		
Las células fabrican varios tipos de RNA		
En el DNA hay señales codificadas que indican a la RNA polimerasa dónde empezar y dónde acabar		
Las señales de inicio y final de la transcripción tienen secuencias de nucleótidos heterogéneas		
En las células eucariotas el inicio de la transcripción requiere muchas proteínas		
La RNA polimerasa II necesita factores generales de transcripción		
La polimerasa II también requiere proteínas activadoras, mediadoras y modificadoras de la cromatina		
La elongación de la transcripción produce una tensión superhelicoidal en el DNA		
La elongación de la transcripción en eucariotas está estrechamente acoplada al procesamiento del RNA		
La adición de la caperuza es la primera modificación de los pre-mRNA eucariotas		
La maduración del RNA elimina los intrones de los pre-mRNA recién transcritos		
La secuencia de nucleótidos indica el lugar del corte		
El espliceosoma lleva a cabo la maduración del RNA		
El espliceosoma utiliza la hidrólisis del ATP para provocar una compleja serie de reordenaciones RNA-RNA	302	321
Las influencias ordenadas en el pre-mRNA ayudan a explicar cómo se escogen de forma correcta los sitios de maduración	302	322
Un segundo conjunto de snRNP procesa una pequeña fracción de secuencias intrónicas en animales y plantas	304	323
La maduración (ajuste) del RNA muestra una notable plasticidad	306	324
La maduración de RNA catalizada por el espliceosoma probablemente evolucionó a partir de mecanismos de automaduración	308	325
Unas enzimas procesadoras del RNA generan el extremo 3' de los mRNA eucariotas	309	326
Los mRNA maduros de los organismos eucariotas son exportados selectivamente desde el núcleo	310	327
En el núcleo también se sintetizan y procesan muchos RNA no codificadores	312	329
El nucleolo es una factoria de producción de ribosomas	313	331
El núcleo contiene varias estructuras subnucleares	313	332
<i>Resumen</i>	315	335
DEL RNA A LA PROTEÍNA		335
La secuencia del mRNA es descodificada en grupos de tres nucleótidos	316	336
Las moléculas de tRNA aparean los aminoácidos con los codones del mRNA	317	337

Los tRNA son modificados covalentemente antes de salir del núcleo	338	Un elaborado sistema de conjugación con ubiquitina señala las proteínas que han de ser destruidas	359
Unas enzimas específicas acoplan cada aminoácido con la molécula de tRNA apropiada	339	Muchas proteínas se controlan mediante la regulación de su destrucción	360
La edición mediante RNA sintetasas asegura la precisión	341	Las proteínas plegadas de forma anormal pueden formar agregados que causan graves enfermedades humanas	362
Los aminoácidos son añadidos al extremo C-terminal de la cadena polipeptídica en crecimiento	342	Entre el DNA y las proteínas existen muchas etapas	363
El mensaje del RNA es descodificado en los ribosomas	342	<i>Resumen</i>	364
Los factores de elongación impulsan la traducción	345	EL MUNDO DE RNA Y EL ORIGEN DE LA VIDA	365
El ribosoma es una ribozima	346	La vida requiere autocatálisis	365
Unas secuencias de nucleótidos del mRNA indican dónde debe empezar la síntesis de las proteínas	348	Los polinucleótidos pueden almacenar información y catalizar reacciones químicas	366
Los codones de paro marcan el fin de la traducción	349	Probablemente existió un mundo de pre-RNA antes que un mundo de RNA	366
Las proteínas se fabrican en los polirribosomas	350	Las moléculas de RNA de cadena sencilla se pueden plegar formando estructuras altamente elaboradas	368
Existen mecanismos de control de calidad que actúan en las diferentes etapas de la traducción	351	Las moléculas autorreplicantes están sometidas a selección natural	370
Existen pequeñas variaciones del código genético estándar	352	¿Cómo evolucionó la síntesis de proteínas?	372
Muchos inhibidores de la síntesis de proteínas en procariotas resultan útiles como antibióticos	354	Todas las células actuales utilizan DNA como material hereditario	372
Una proteína comienza a plegarse mientras es sintetizada	354	<i>Resumen</i>	373
Las chaperonas moleculares ayudan a guiar el plegamiento de muchas proteínas	355	<i>Bibliografía</i>	373
Las regiones hidrofóbicas de la proteína expuestas proporcionan señales críticas para el control de calidad	357		
El proteosoma degrada un porcentaje considerable de las proteínas recién sintetizadas en las células	358		

CAPÍTULO 7 EL CONTROL DE LA EXPRESIÓN GÉNICA 375

INTRODUCCIÓN AL CONTROL GÉNICO

Los distintos tipos celulares de un organismo pluricelular contienen el mismo DNA	375	Un ensayo de movilidad en gel permite detectar con gran facilidad proteínas que se unen a una secuencia específica de DNA	391
Distintos tipos celulares sintetizan distintos conjuntos de proteínas	376	La cromatografía de afinidad de DNA facilita la purificación de proteínas de unión a secuencias específicas de DNA	392
Una célula puede cambiar la expresión de sus genes en respuesta a señales externas	377	La secuencia de DNA reconocida por una proteína reguladora de genes puede ser determinada	394
La expresión génica se puede regular en muchas de las etapas de la vía que conduce del DNA al RNA y a las proteínas	379	Una técnica de inmunoprecipitación de cromatina permite identificar los lugares del DNA ocupados por proteínas reguladoras de genes en células vivas	394
<i>Resumen</i>	379	<i>Resumen</i>	395

MOTIVOS ESTRUCTURALES DE UNIÓN A DNA EN LAS PROTEÍNAS DE REGULACIÓN GÉNICA

Las proteínas de regulación génica se descubrieron utilizando técnicas de genética bacteriana	380	CÓMO FUNCIONAN LOS INTERRUPTORES GÉNÉTICOS	395
El exterior de la hélice de DNA puede ser leído por proteínas	380	El represor de triptófano es un interruptor sencillo que activa y desactiva genes en bacterias	395
La geometría de la doble hélice de DNA depende de la secuencia de nucleótidos	381	Los activadores transcripcionales activan los genes	396
Secuencias cortas de DNA son componentes fundamentales de los interruptores genéticos	382	Un activador transcripcional y un represor transcripcional controlan el operón <i>lac</i>	397
Las proteínas de regulación génica contienen motivos estructurales que pueden leer secuencias de DNA	382	La regulación de la transcripción en las células eucariotas es compleja	398
El motivo hélice-giro-hélice es uno de los motivos de unión a DNA más sencillos y habituales	383	Las proteínas reguladoras de genes eucariotas controlan la expresión génica a distancia	399
Las proteínas de homeodominios son una clase especial de proteínas hélice-giro-hélice	384	Una región de control eucariota está formada por un promotor y por las secuencias de DNA reguladoras	400
Existen algunos tipos de motivos de unión a DNA en forma de dedos de zinc	385	Las proteínas activadoras de genes eucariotas facilitan el ensamblaje de la RNA polimerasa y de los factores generales de transcripción en el lugar de inicio de la transcripción	401
Las láminas β también pueden reconocer el DNA	386	Las proteínas activadoras de genes eucariotas modifican la estructura local de la cromatina	403
El motivo de la cremallera de leucina está implicado tanto en el reconocimiento del DNA como en la dimerización	387	Las proteínas activadoras de genes actúan de forma sinérgica	405
La heterodimerización amplía el repertorio de secuencias de DNA reconocidas por proteínas reguladoras de la expresión génica	388	Las proteínas represoras de genes eucariotas pueden inhibir la transcripción de diferentes formas	405
El motivo hélice-bucle-hélice también está implicado en la dimerización y en la unión al DNA	388	Las proteínas reguladoras de genes de células eucariotas a menudo se ensamblan formando complejos en el DNA	407
Aún no es posible predecir con precisión la secuencia de DNA que es reconocida por una proteína reguladora	390	Los complejos interruptores genéticos que regulan el desarrollo de <i>Drosophila</i> están formados por módulos menores	408
	391	El gen <i>eve</i> de <i>Drosophila</i> está regulado por controles combinatorios	409
		En mamíferos, las regiones de control también están formadas a partir de módulos reguladores sencillos	410

Los aislantes son secuencias de DNA que impiden que proteínas reguladoras de genes eucariotas afecten a genes distantes	413	La edición del RNA puede cambiar el sentido de su mensaje	440
Las bacterias usan subunidades intercambiables de RNA polimerasa que colaboran en el control de la transcripción génica	414	El transporte de RNA desde el núcleo puede estar regulado	442
Los interruptores genéticos han evolucionado gradualmente	414	Algunos mRNA se hallan localizados en determinadas regiones del citoplasma	444
Resumen	415	Determinadas proteínas que se unen a las regiones 5' y 3' no traducidas de los mRNA intervienen en el control negativo de la traducción	445
MECANISMOS GENÉTICOS MOLECULARES QUE ORIGINAN TIPOS CELULARES ESPECIALIZADOS	415	La fosforilación de un factor de iniciación regula globalmente la síntesis de proteínas	446
Los cambios de fase de las bacterias son provocados por reorganizaciones del DNA	416	En organismos eucariotas, la iniciación en codones de AUG situados en dirección 5' respecto al punto de comienzo de la traducción puede regular el inicio de la traducción	446
En las levaduras, un conjunto de proteínas reguladoras génicas determina el tipo celular	417	Los sitios internos de entrada de los ribosomas generan posibilidades de control traduccional	447
Dos proteínas que inhiben mutuamente su síntesis determinan el estado heredable del bacteriófago lambda	418	La expresión génica puede controlarse mediante cambios en la estabilidad del mRNA	448
Los circuitos de regulación génica pueden utilizarse para construir mecanismos de memoria y oscilaciones	419	La adición citoplasmática de poli-A puede regular la traducción	449
Los relojes circadianos están basados en circuitos de retroalimentación de la regulación génica	420	En organismos eucariotas, la eliminación de los mRNA sin sentido se utiliza como sistema de vigilancia	450
Una sola proteína puede controlar la expresión de un conjunto de genes	422	La interferencia de RNA es utilizada por las células para silenciar la expresión génica	451
La expresión de una proteína reguladora crítica puede disparar la expresión de una batería de genes situados en dirección 3'	423	Resumen	452
El control génico combinatorio da lugar a muchos tipos celulares distintos en los organismos eucariotas	424	CÓMO EVOLUCIONAN LOS GENOMAS	453
Una proteína reguladora puede dar lugar a la formación de un órgano completo	425	Errores en los mecanismos normales de copia y mantenimiento del DNA provocan alteraciones del genoma	453
Se pueden transmitir a células hijas patrones estables de expresión génica	426	Las secuencias de los genomas de dos especies difieren de forma proporcional al tiempo durante el cual han evolucionado por separado	454
Pueden heredarse grandes alteraciones cromosómicas en la estructura de la cromatina	427	Los cromosomas de los humanos y de los chimpancés son muy parecidos	456
Cuando las células de vertebrados se dividen, pueden heredar el patrón de metilación del DNA	430	Comparando los cromosomas de humanos y ratones se observa cómo divergen las estructuras a gran escala de los genomas	456
Los vertebrados utilizan la metilación del DNA para mantener genes en estado silencioso	431	Resulta difícil reconstruir la estructura de los genomas antiguos	457
La actividad genómica heredable, o marcaje del genoma, requiere la metilación del DNA	432	La duplicación y la divergencia génicas constituyen una fuente crucial de novedad genética durante la evolución	459
En los mamíferos, las islas ricas en CG están asociadas con unos 20.000 genes	435	Los genes duplicados divergen	460
Resumen	435	La evolución de la familia génica de la globina muestra cómo las duplicaciones del DNA contribuyen a la evolución de los organismos	461
CONTROLES POST-TRANSCRIPCIONALES	436	La recombinación de exones puede dar lugar a genes que codifiquen nuevas proteínas	462
La atenuación de la transcripción provoca una terminación temprana de algunas moléculas de RNA	436	Las secuencias de los genomas nos han dejado muchos misterios por resolver	462
La maduración alternativa del RNA puede producir diferentes formas de proteína a partir de un mismo gen	437	Las variaciones genéticas dentro de una especie proporcionan una visión a pequeña escala de la evolución de los genomas	463
Debido al descubrimiento de la maduración alternativa del RNA, la definición de gen ha tenido que ser modificada	438	Resumen	465
La determinación del sexo en <i>Drosophila</i> depende de una serie de procesos de maduración alternativa regulada del RNA	439	Bibliografía	465
Un cambio en el punto de rotura del transcrito de RNA y la adición de poli-A pueden cambiar el extremo carboxilo terminal de una proteína	439		

Parte III Métodos

CAPÍTULO 8 MANIPULACIÓN DE PROTEÍNAS, DNA Y RNA

469

AISLAMIENTO Y CRECIMIENTO DE CÉLULAS EN CULTIVO

Las células de un tejido pueden ser aisladas y separadas en diversos tipos celulares	470	Las líneas celulares eucariotas constituyen una fuente muy utilizada para la obtención de células homogéneas	474
Las células pueden hacerse crecer en una placa de cultivo	470	Las células pueden fusionarse formando células híbridas	475
Los medios definidos químicamente, libres de suero, permiten la identificación de factores de crecimiento específicos	472	Las líneas celulares de hibridomas constituyen una fuente permanente de anticuerpos monoclonales	476
	472	Resumen	478

FRACCIONAMIENTO DE LAS CÉLULAS

- Los orgánulos y las macromoléculas pueden separarse por ultracentrifugación
- Los detalles moleculares de los procesos celulares complejos se pueden descifrar en sistemas libres de células
- Las proteínas pueden separarse mediante cromatografía
- La cromatografía de afinidad aprovecha lugares de unión específicos de las proteínas
- La electroforesis en gel de poli(acrilamida) con SDS determina el tamaño y la composición de subunidades proteicas
- Mediante electroforesis bidimensional en gel de poli(acrilamida) se pueden resolver más de 1000 proteínas en un único gel
- La hidrólisis selectiva de una proteína genera un conjunto característico de fragmentos peptídicos
- La espectrometría de masas puede utilizarse para secuenciar fragmentos peptídicos e identificar proteínas
- Resumen

SEPARACIÓN, CLONACIÓN Y SECUENCIACIÓN DE DNA

- Las endonucleasas de restricción cortan las largas moléculas de DNA en fragmentos
- Las moléculas de DNA de diferentes tamaños pueden separarse mediante electroforesis en gel
- Las moléculas purificadas de DNA se pueden marcar *in vitro* con radioisótopos o con marcadores químicos
- La hibridación de ácidos nucleicos es un método sensible para la detección de secuencias determinadas de nucleótidos
- Las transferencias de tipo Northern y de tipo Southern facilitan la hibridación con moléculas de ácidos nucleicos separadas por electroforesis
- Las técnicas de hibridación permiten localizar secuencias específicas de ácidos nucleicos en cromosomas y células
- Los genes se pueden clonar desde una biblioteca de DNA
- Dos tipos de bibliotecas de DNA cubren diferentes propósitos
- Los clones cDNA contienen secuencias codificantes continuas
- Los fragmentos aislados de DNA pueden ser rápidamente secuenciados
- Las secuencias de nucleótidos se utilizan para predecir las secuencias de aminoácidos de las proteínas
- Se han secuenciado por completo los genomas de muchos organismos
- Mediante una reacción de polimerización en cadena se pueden clonar segmentos de DNA en un tubo de ensayo
- Es posible producir grandes cantidades de proteínas celulares utilizando vectores de expresión
- Resumen

ANÁLISIS ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL DE LAS PROTEÍNAS

- La difracción de rayos X por cristales de proteína puede revelar la estructura exacta de una proteína

478	La estructura molecular también se puede determinar mediante espectroscopia de resonancia magnética nuclear	515
478	La semejanza de secuencias proporciona pistas sobre la función de las proteínas	517
480	Las proteínas de fusión pueden utilizarse para analizar la función proteica y seguir la pista de las proteínas en las células vivas	518
481	La cromatografía de afinidad y la inmunoprecipitación permiten identificar asociaciones entre proteínas	519
483	Las interacciones proteína-proteína se pueden identificar utilizando el sistema de doble híbrido	520
485	Los métodos de exposición en fagos también detectan interacciones proteicas	521
485	Las interacciones entre proteínas se pueden seguir en tiempo real utilizando la resonancia de plasmón de superficie	522
488	La huella en el DNA revela los lugares de unión de las proteínas a la molécula de DNA	523
489	Resumen	524
491	ESTUDIO DE LA EXPRESIÓN Y DE LA FUNCIÓN DE LOS GENES	525
491	La aproximación clásica empieza con la mutagénesis aleatoria	528
	Las exploraciones genéticas identifican mutantes deficientes en procesos celulares	528
493	Una prueba de complementación indica si dos mutaciones se encuentran en un mismo gen o en genes diferentes	530
494	Los genes se pueden localizar por análisis de ligamiento	530
494	La búsqueda de homología puede ayudar a predecir la función de un gen	531
495	Un gen marcador revela dónde y cuándo se expresa un gen	533
	Los microchips de DNA permiten estudiar simultáneamente la expresión de miles de genes	533
498	La mutagénesis dirigida puede revelar la función de un gen	535
	Se pueden fabricar células y animales "a medida" que contengan genes mutados	536
499	Los genes normales son fácilmente reemplazables por mutantes en bacterias en algunos eucariotas inferiores	536
500	Los genes desarrollados por ingeniería genética pueden utilizarse para generar mutaciones dominantes negativas específicas en los organismos diploides	537
502	Las mutaciones que suponen una ganancia de función proporcionan pistas sobre el papel que juegan los genes en la célula o en el organismo	539
504	Los genes pueden ser rediseñados para producir proteínas de cualquier secuencia deseada	539
506	Los genes sometidos a ingeniería genética se pueden insertar fácilmente en la línea germinal de muchos animales	540
507	El direccionamiento génico permite obtener ratones transgénicos que carecen de determinados genes	541
508	Las plantas transgénicas son importantes tanto para la biología celular como para la agricultura	542
510	Las grandes colecciones de animales nulos (knockouts) marcados proporcionan una herramienta para el análisis de la función de cada uno de los genes de un organismo	543
513	Resumen	545
	Bibliografía	546
514		

CAPÍTULO 9 CÓMO OBSERVAR LAS CÉLULAS

547

ESTUDIAR LA ESTRUCTURA DE LAS CÉLULAS CON EL MICROSCOPIO

- El microscopio óptico puede resolver detalles situados a 0,2 μm de distancia
- Las células vivas se ven con nitidez con un microscopio de contraste de fases o de contraste de fases interferencial
- Mediante técnicas electrónicas las imágenes pueden ser amplificadas y analizadas
- Los tejidos suelen fijarse y seccionarse en microscopía

548	Los diferentes componentes de la célula pueden ser teñidos selectivamente	554
548	Mediante la microscopía de fluorescencia se pueden localizar moléculas específicas en las células	555
	Con anticuerpos pueden detectarse moléculas	556
550	Es posible obtener imágenes de complejos objetos tridimensionales utilizando la microscopía óptica	558
552	El microscopio confocal produce secciones ópticas eliminando la luz que queda fuera de foco	559
554	El microscopio electrónico resuelve la estructura fina de la célula	560

Para poder ser estudiadas con el microscopio electrónico, las muestras biológicas requieren una preparación especial	562	OBSERVAR MOLÉCULAS EN CÉLULAS VIVAS	570
En microscopía electrónica macromoléculas específicas pueden ser inmunolocalizadas con oro coloidal	564	Los cambios rápidos en las concentraciones iónicas intracelulares se pueden medir mediante indicadores que emiten luz	571
Mediante la microscopía electrónica de barrido se pueden obtener imágenes de superficies	565	Existen diferentes sistemas que permiten introducir en una célula moléculas para las que la membrana celular sea impermeable	571
El sombreado metálico permite el examen de detalles superficiales a alta resolución mediante el TEM	566	La activación inducida por la luz de moléculas precursoras "empaquetadas" facilita el estudio de la dinámica intracelular	572
La técnica de la criofractura y la del grabado por congelación (freeze-etch) proporcionan imágenes del interior celular	567	La proteína fluorescente verde se puede utilizar para marcar proteínas en células vivas y en organismos	574
La tinción negativa y la microscopía crioelectrónica permiten observar macromoléculas a alta resolución	567	La luz se puede utilizar tanto para ver objetos microscópicos como para manipularlos	576
Para la resolución se pueden combinar múltiples imágenes	568	Los moléculas se pueden marcar con radioisótopos	576
Imágenes tomadas desde distintas direcciones se pueden combinar para dar lugar a una reconstrucción tridimensional	569	Los radioisótopos se utilizan para seguir la pista de moléculas tanto en las células como en los organismos	577
Resumen	570	Resumen	579
		Bibliografía	579

Parte IV Organización interna de la célula

CAPÍTULO 10 ESTRUCTURA DE LA MEMBRANA 583

LA BICAPA LIPÍDICA	584	El lado citosólico de las proteínas de membrana se puede estudiar en "fantasmas" de eritrocito	599
Los lípidos de las membranas son moléculas anfipáticas que forman bicapas espontáneamente	584	La espectrina es una proteína del citoesqueleto asociada no covalentemente a la cara citosólica de la membrana del eritrocito	601
La bicapa lipídica es un fluido bidimensional	587	La glucoforina atraviesa la bicapa lipídica del glóbulo rojo como una hélice α sencilla	602
La fluidez de una bicapa lipídica depende de su composición	588	La banda 3 de la membrana del eritrocito es una proteína de paso múltiple que cataliza el cotransporte aniónico	604
La membrana plasmática contiene microdominios lipídicos enriquecidos en esfingolípidos, colesterol y algunas proteínas de membrana	589	La bacteriorrodopsina es una bomba de protones que atraviesa la bicapa en forma de siete hélices α	606
La asimetría de la bicapa lipídica es importante para su función	590	Frecuentemente las proteínas de membrana actúan en forma de grandes complejos	607
En la superficie de todas las membranas plasmáticas hay glucolípidos	592	Muchas proteínas de membrana difunden en el plano de la membrana	608
Resumen	593	Las células pueden confinar lípidos y proteínas en dominios específicos de la membrana	609
PROTEÍNAS DE MEMBRANA	593	La superficie celular está recubierta por residuos de azúcar	612
Las proteínas de membrana pueden estar asociadas a la bicapa lipídica de varias maneras	594	Resumen	613
En la mayoría de las proteínas transmembrana, la cadena polipeptídica cruza la bicapa lipídica en forma de hélice α	595	Bibliografía	614
Algunos barriles β forman grandes canales transmembrana	596		
Muchas proteínas de membrana están glucosiladas	598		
Las proteínas de membrana pueden ser solubilizadas y purificadas mediante detergentes	598		

CAPÍTULO 11 TRANSPORTE DE MOLÉCULAS PEQUEÑAS A TRAVÉS DE MEMBRANA Y PROPIEDADES ELÉCTRICAS DE LAS MEMBRANAS 615

PRINCIPIOS DE TRANSPORTE A TRAVÉS DE MEMBRANA	616	Las proteínas de transporte impulsado por Na^+ de la membrana plasmática regulan el pH citosólico	622
Las bicapas libres de proteína son altamente impermeables a los iones	616	En las células epiteliales, la distribución asimétrica de proteínas transportadoras permite el transporte transcelular de solutos	623
Existen dos clases principales de proteínas de transporte a través de membrana: transportadores y canales	617	La bomba de Na^+/K^+ de la membrana plasmática es una ATPasa	624
El transporte activo está mediado por transportadores acoplados a una fuente de energía	617	Algunas bombas de Ca^{2+} y H^+ también son ATPasas de transporte de tipo P	625
Los ionóforos pueden incrementar la permeabilidad de las membranas a determinados iones	618	La bomba de Na^+/K^+ es necesaria para mantener el equilibrio osmótico y estabilizar el volumen celular	626
Resumen	619	Algunas enzimas ligadas a la membrana que sintetizan ATP son ATPasas de transporte que actúan en sentido opuesto	627
PROTEÍNAS TRANSPORTADORAS Y TRANSPORTE ACTIVO A TRAVÉS DE MEMBRANA	619	Los transportadores ABC constituyen la mayor familia de proteínas de transporte de membrana	629
El transporte activo puede ser dirigido por gradientes iónicos	620	Resumen	631