



Contenido

SECCIÓN I INTRODUCCIÓN

1 Visión global de las células e investigación celular 3

Origen y evolución de las células 4

La primera célula 4
Evolución del metabolismo 6
Procariotas actuales 8
Células eucariotas 9
El origen de los eucariotas 10
Desarrollo de organismos multicelulares 13

Células como modelos experimentales 17

E. coli 17
Levaduras 18
Caenorhabditis elegans 18
Drosophila melanogaster 19
Arabidopsis thaliana 19
Vertebrados 20

Instrumentos de la biología celular 22

Microscopía óptica 22
Microscopía electrónica 28
Separación subcelular 31
Crecimiento de las células animales en cultivo 32
Cultivo de células vegetales 36
Virus 36

EXPERIMENTO CLAVE: Cultivo celular animal 34

MEDICINA MOLECULAR: Virus y cáncer 37

Resumen y palabras clave 39
Preguntas 40
Bibliografía 41

2 Composición de las células 43

Moléculas de las células 43

Carbohidratos 44
Lípidos 46
Ácidos nucleicos 50
Proteínas 52

Membranas celulares 58

Lípidos de membrana 58
Proteínas de membrana 60
Transporte a través de membranas celulares 62

Proteómica: el análisis a gran escala de las proteínas celulares 65

Identificación de proteínas celulares 65
Análisis global de la localización de proteínas 67
Interacciones proteicas 68

EXPERIMENTO CLAVE: Plegamiento de las cadenas polipeptídicas 54

EXPERIMENTO CLAVE: Estructura de las membranas celulares 60

Resumen y palabras clave 70
Preguntas 71
Bibliografía 72

3 Metabolismo celular 73

Papel central de las enzimas como catalizadores biológicos 73

Actividad catalizadora de las enzimas 73
Mecanismos de catálisis enzimática 74
Coenzimas 76
Regulación de la actividad enzimática 79

Energía metabólica 81

Energía libre y ATP 81
Generación de ATP a partir de glucosa 84
Producción de energía a partir de otras moléculas orgánicas 89
Fotosíntesis 90

Biosíntesis de los componentes celulares 91

Carbohidratos 92
Lípidos 93
Proteínas 94
Ácidos nucleicos 96

MEDICINA MOLECULAR: Fenilcetonuria 98

EXPERIMENTO CLAVE: Antimetabolitos y quimioterapia 97

Resumen y palabras clave 99
Preguntas 100
Bibliografía 101

4 Fundamentos de biología molecular 103

Herencia, genes y ADN 103

Genes y cromosomas 103
Genes y enzimas 105
Identificación del ADN como el material genético 107
Estructura del ADN 108
Replicación del ADN 109

Expresión de la información genética 110

Colinealidad de genes y proteínas 111
Papel del ARN mensajero 112
Código genético 113
Virus ARN y transcripción inversa 115

ADN recombinante 116

Endonucleasas de restricción 118
Generación de moléculas de ARN recombinante 120
Vectores para ADN recombinante 121
Secuenciación de ADN 124
Expresión de genes clonados 126

Detección de ácidos nucleicos y proteínas 127

Amplificación de ADN con la reacción en cadena de la polimerasa 127

Hibridación de ácidos nucleicos 129

Sonda de anticuerpos para proteínas 133

Función de los genes en eucariotas 135

Análisis genético en levaduras 135
Transferencia de genes en plantas y animales 136
Mutagénesis de ADN clonados 139
Introducción de mutaciones en genes celulares 140
Interferencia con la expresión génica celular 142

EXPERIMENTO CLAVE: Hipótesis del provirus de ADN 117

EXPERIMENTO CLAVE: Interferencia por ARN 144

Resumen y palabras clave 146
Preguntas 148
Bibliografía 148

SECCIÓN II FLUJO DE LA INFORMACIÓN GENÉTICA

5 Organización y secuenciación de los genomas celulares 153

Complejidad de los genomas de eucariotas 153

Intrones y exones 155
Secuencias de ADN repetitivas 158
Duplicación génica y pseudogenes 161

Secuencias de los genomas completos 162

Genomas de bacterias y levaduras 163
Los genomas de *Caenorhabditis elegans*, *Drosophila melanogaster* y otros invertebrados 165
Genomas de plantas 165
Genoma humano 166
Genomas de otros vertebrados 169

Cromosomas y cromatina 171

Cromatina 171
Centrómeros 175
Telómeros 179

Bioinformática y biología de sistemas 180

Análisis sistemático de la función génica 181
Regulación de la expresión génica 182
Variación entre individuos y medicina genómica 184

EXPERIMENTO CLAVE: Descubrimiento de los intrones 156

EXPERIMENTO CLAVE: El genoma humano 167

Resumen y palabras clave 186
Preguntas 187
Bibliografía 188

6 Replicación, mantenimiento y reorganización del ADN genómico 191

Replicación del ADN 191
ADN polimerasas 192
Horquilla de replicación 193
Fidelidad de replicación 200
Orígenes e iniciación de la replicación 201
Telómeros y telomerasa: el mantenimiento de los extremos de los cromosomas 204

Reparación del ADN 205

Inversión directa del ADN dañado 207
Reparación por escisión de bases 210
Reparación por escisión de nucleótidos 210



Reparación acoplada a la transcripción 213
 Reparación no complementaria 213
 Síntesis de ADN translesión 216
 Reparación de roturas de doble hebra 216

Reorganización del ADN 217
 Recombinación específica de sitio 219
 Transposición vía intermediarios de ADN 227
 Transposición vía intermediarios de ARN 228
 Amplificación génica 232

EXPERIMENTO CLAVE:

Reorganización de los genes de inmunoglobulinas 220

MEDICINA MOLECULAR:

Cáncer de colon y reparación del ADN 215

Resumen y palabras clave 233
 Preguntas 235
 Bibliografía 236

7 Síntesis y maduración del ARN 239

Transcripción en procariontes 239
 ARN polimerasa y transcripción 240
 Control negativo de la transcripción y represores 242
 Control positivo de la transcripción 245

ARN polimerasas eucariotas y factores de transcripción generales 245

ARN polimerasas eucarióticas 245
 Factores de transcripción generales e iniciación de la transcripción por la ARN polimerasa II 246

Transcripción por las ARN polimerasas I y III 249

Regulación de la transcripción en eucariotas 251
 Secuencias de regulación en cis: promotores y estimuladores 252
 Sitios de unión para factores de transcripción 255
 Proteínas de regulación transcripcional 258
 Estructura y función de los activadores de la transcripción 260
 Represores encarióticos 263
 Regulación de la elongación 264
 Relación entre la estructura cromatínica y la transcripción 264
 Regulación de la transcripción por ARN no codificantes 271
 Metilación del ADN 273

Maduración y renovación del ARN 275

Maduración de los ARN ribosómicos y de transferencia 275
 Maduración del ARNm en eucariotas 277
 Mecanismos de corte y empalme o splicing 279
 Corte y empalme alternativo 286
 Corrección del ARN 288
 Degradación del ARN 289

EXPERIMENTO CLAVE:

Aislamiento de un factor de transcripción eucariótico 259

EXPERIMENTO CLAVE:

Descubrimiento del RNPsn 284

Resumen y palabras clave 291
 Preguntas 293
 Bibliografía 294

8 Síntesis de proteínas, procesamiento y regulación 297

Traducción del ARNm 297
 ARN de transferencia 298
 Ribosoma 299
 Organización de los ARN mensajeros e inicio de la traducción 305
 Mecanismo de la traducción 307
 Regulación de la traducción 313

Plegamiento y procesamiento de proteínas 319

Chaperonas y plegamiento de proteínas 319
 Enzimas que catalizan el plegamiento proteico 322
 Escisión de proteínas 323
 Glicosilación 325
 Anclaje de lípidos 327

Regulación de la función de las proteínas 329

Regulación por pequeñas moléculas 329
 Fosforilación de proteínas 330
 Interacciones proteína-proteína 334

Degradación de proteínas 335

Vía de la ubiquitina-proteasoma 335
 Proteólisis lisosómica 338

EXPERIMENTO CLAVE:

Papel catalítico del ARN ribosómico 304

EXPERIMENTO CLAVE:

Descubrimiento de las proteína-tirosina quinasa 333

Resumen y palabras clave 339
 Preguntas 340
 Bibliografía 341

SECCIÓN III ESTRUCTURA Y FUNCIÓN CELULARES

9 Núcleo 345

Envuelta nuclear y tráfico entre el núcleo y el citoplasma 345
 Estructura de la envuelta nuclear 345
 Complejo del poro nuclear 350
 Transporte selectivo de proteínas desde y hacia el núcleo 353
 Regulación del transporte de proteínas al núcleo 356
 Transporte de ARN 357

Organización interna del núcleo 359

Organización de los cromosomas y expresión genética 359
 Sub-compartimentos nucleares 362

Nucleolo y procesamiento del ARNr 364

Genes de ARN ribosómico y organización del nucleolo 365
 Transcripción y procesamiento del ARNr 366
 Ensamblaje de ribosomas 368
 Otras funciones del nucleolo 369

MEDICINA MOLECULAR:

Enfermedades de la lámina nuclear 348

EXPERIMENTO CLAVE:

Identificación de las señales de localización nuclear 352

Resumen y palabras clave 370
 Preguntas 371
 Bibliografía 372

10 Distribución y transporte de proteínas: retículo endoplásmico, aparato de Golgi y lisosomas 373

Retículo endoplásmico 373
 Retículo endoplásmico y secreción de proteínas 374
 Marcaje de las proteínas para dirigirse al retículo endoplásmico 376
 Inserción de las proteínas en la membrana del RE 381
 Plegamiento y procesamiento de las proteínas en el RE 386
 Control de calidad en el RE 388
 RE liso y síntesis de lípidos 392
 Exportación de proteínas y lípidos desde el RE 395

Aparato de Golgi 398

Organización del Golgi 398
 Glicosilación de proteínas en el Golgi 400
 Metabolismo de lípidos y de polisacáridos en el Golgi 401
 Distribución y exportación de proteínas desde el aparato de Golgi 403

Mecanismo de transporte de las vesículas 405

Aproximaciones experimentales al conocimiento del transporte de las vesículas 406
 Selección de la mercancía, proteínas de la cubierta y gemación vesicular 407
 Fusión de las vesículas 410

Lisosomas 412

Hidrolasas lisosómicas ácidas 412
 Endocitosis y formación del lisosoma 414
 Fagocitosis y autofagia 416

EXPERIMENTO CLAVE:

Hipótesis de la señal 378

MEDICINA MOLECULAR:

Enfermedad de Gaucher 413

Resumen y palabras clave 417
 Preguntas 419
 Bibliografía 419

11 Bioenergética y metabolismo: mitocondrias, cloroplastos y peroxisomas 421

Mitocondrias 421

Organización y función de las mitocondrias 422
 Sistema genético de las mitocondrias 424
 Internalización de proteínas y formación de las mitocondrias 425

Mecanismo de la fosforilación oxidativa 431

Cadena de transporte de electrones 431
 Acoplamiento quimiosmótico 432
 Transporte de metabolitos a través de la membrana interna 436

Cloroplastos y otros plástidos 438

Estructura y función de los cloroplastos 438
 Genoma del cloroplasto 439
 Internalización y distribución de las proteínas del cloroplasto 441
 Otros plástidos 443

Fotosíntesis 446

Transporte de electrones 446
 Síntesis de ATP, 449



Peroxisomas 450
 Funciones de los peroxisomas 451
 Formación del peroxisoma 453

MEDICINA MOLECULAR:
Enfermedades de las mitocondrias:
neuropatía óptica hereditaria
de Leber 426

EXPERIMENTO CLAVE:
Teoría quimiosmótica 434
 Resumen y palabras clave 455
 Preguntas 457
 Bibliografía 458

12 Citoesqueleto y movimiento celular 459

Estructura y organización de los filamentos de actina 459
 Ensamblaje y desensamblaje de los filamentos de actina 460
 Organización de los filamentos de actina 465
 Asociación de los filamentos de actina con la membrana plasmática 467
 Protuberancias de la superficie celular 470

Actina, miosina y movimiento celular 472
 Contracción muscular 472
 Asociaciones contráctiles de actina y miosina en células no musculares 477
 Miosinas no convencionales 478
 Formación de extensiones y movimiento celular 480

Microtúbulos 482
 Estructura y organización dinámica de los microtúbulos 482
 Ensamblaje de microtúbulos 485
 Organización de los microtúbulos en las células 488

Motores microtubulares y movimientos 489

Identificación de las proteínas motoras microtubulares 490
 Transporte de mercancías y organización intracelular 494
 Cilios y flagelos 495
 Reorganización de los microtúbulos durante la mitosis 498
 Movimiento cromosómico 500

Filamentos intermedios 502
 Proteínas de los filamentos intermedios 502
 Ensamblaje de los filamentos intermedios 503
 Organización intracelular de los filamentos intermedios 505
 Funciones de los filamentos intermedios: queratinas y enfermedades de la piel 507

EXPERIMENTO CLAVE:
Aislamiento de la quinesina 491
EXPERIMENTO CLAVE:
La expresión de una queratina mutante causa un desarrollo anómalo en la piel 508
 Resumen y palabras clave 510
 Preguntas 512
 Bibliografía 513

13 Membrana plasmática 513

Estructura de la membrana plasmática 513
 Bicapa lipídica 513
 Proteínas de membrana 517
 Movilidad de las proteínas de la membrana 522
 Glicocálix 523

Transporte de moléculas pequeñas 524
 Difusión pasiva 524
 Difusión facilitada y proteínas transportadoras 525
 Canales iónicos 527
 Transporte activo dirigido por la hidrólisis de ATP 535
 Transporte activo dirigido

por gradientes iónicos 538

Endocitosis 540
 Fagocitosis 542
 Endocitosis mediada por receptor 542
 Tráfico de proteínas en la endocitosis 548

EXPERIMENTO CLAVE:
Receptor de las LDL 546
MEDICINA MOLECULAR:
Fibrosis quística 539
 Resumen y palabras clave 551
 Preguntas 552
 Bibliografía 553

14 Paredes celulares, matriz extracelular e interacciones celulares 557

Paredes celulares 557
 Paredes celulares bacterianas 557
 Paredes celulares eucariotas 558

Matriz extracelular y las interacciones célula-matriz 564
 Proteínas estructurales de la matriz 564
 Polisacáridos de matriz 568
 Proteínas de adhesión a la matriz 569
 Interacciones célula-matriz 570

Interacciones célula-célula 574
 Uniones adhesivas 574
 Uniones estrechas 577
 Uniones de tipo gap 578
 Plasmodesmas 581

EXPERIMENTO CLAVE:
Caracterización de la integrina 572
MEDICINA MOLECULAR:
Enfermedades por las uniones de tipo gap 580
 Resumen y palabras clave 582
 Preguntas 583
 Bibliografía 584

SECCIÓN IV REGULACIÓN CELULAR

15 Señalización celular 589

Moléculas señalizadoras y sus receptores 589
 Tipos de señalización célula-célula 590
 Hormonas esteroideas y superfamilia de receptores de esteroides 591
 Óxido nítrico y monóxido de carbono 593
 Neurotransmisores 594
 Hormonas peptídicas y factores de crecimiento 595
 Eicosanoides 596
 Hormonas vegetales 598

Funciones de los receptores de la superficie celular 599
 Receptores asociados a proteínas G 600
 Receptores proteína-tirosina quinasa 602
 Receptores de citoquinas y proteína-tirosina quinasa no receptoras 606
 Receptores asociados a otras actividades enzimáticas 607

Vías de transducción intracelular de señales 608
 Vía del AMPc: segundos mensajeros y fosforilación de proteínas 608
 GMP cíclico 611
 Fosfolípidos y Ca²⁺ 612
 Las vías PI 3-Kinasa/Akt y mTOR 615

Vía de las quinasas MAP 617
 Vías JAK/STAT y TGF- β /Smad 623
 Señalización vía NF- κ B 625
 Vías Hedgehog Wnt y Notch 625

Transducción de señales y citoesqueleto 628
 Integrinas y transducción de señales 628
 Señalización mediante moléculas de adhesión celular 630
 Regulación del citoesqueleto de actina 630

Redes de señalización 632
 Retroalimentación y relaciones cruzadas 632
 Redes de transducción de la señal celular 633

EXPERIMENTO CLAVE:
Receptores acoplados a proteínas G y detección de olores 601
MEDICINA MOLECULAR:
Cáncer, transducción de señales y oncogenes ras 620
 Resumen y palabras clave 635
 Preguntas 637
 Bibliografía 638

16 Ciclo celular 641

Ciclo celular eucariota 641
 Fases del ciclo celular 642
 Regulación del ciclo celular por el crecimiento celular y por señales extracelulares 644

Puntos de control del ciclo celular 646
 Restringir la replicación del ADN a una vez por ciclo celular 646

Reguladores de la progresión del ciclo celular 647
 Proteínas quinasas y la regulación del ciclo celular 647
 Familias de ciclinas y quinasas dependientes de ciclinas 653
 Factores de crecimiento y la regulación de las Cdk de G1 655
 Puntos de control de lesiones en el ADN 658

Acontecimientos de la fase M 659
 Etapas de la mitosis 659
 Paso a la mitosis 662
 Punto de control de ensamblaje del huso y progresión hacia anafase 665
 Citocinesis 667

Meiosis y fecundación 668
 Proceso de la meiosis 668
 Regulación de la meiosis en los oocitos 671
 Fecundación 673

EXPERIMENTO CLAVE:
Descubrimiento del MPF 649
EXPERIMENTO CLAVE:
La identificación de la ciclina 652
 Resumen y palabras clave 675
 Preguntas 677
 Bibliografía 678

17 Muerte y renovación celular 681

- Muerte celular programada 681
- Los eventos de la apoptosis 682
- Caspasas: Los ejecutores de la apoptosis 685
- Reguladores centrales de la apoptosis: la familia Bcl-2 686
- Vías de señalización que regulan la apoptosis 689
- Vías alternativas de muerte celular programada 692

Células madre y el mantenimiento de los tejidos adultos 692

- Proliferación de células diferenciadas 693
- Células madre 695
- Aplicaciones médicas de las células madre de adulto 700

Células madre pluripotenciales, reprogramación celular y medicina regenerativa 703

- Células madre embrionarias 703
- Transferencia nuclear de células somáticas 705
- Células madre totipotenciales inducidas 707
- Transdiferenciación de células somáticas 708

EXPERIMENTO CLAVE: *Identificación de los genes necesarios para la muerte celular programada 684*

EXPERIMENTO CLAVE: *Cultivo de células madre embrionarias 702*

- Resumen y palabras clave 708
- Preguntas 710
- Bibliografía 710

18 Cáncer 713**Desarrollo y causas del cáncer 713**

- Tipos de cáncer 713
- Desarrollo del cáncer 715
- Causas del cáncer 716
- Propiedades de las células cancerosas 718
- Transformación de las células en cultivo 722

Virus tumorales 723

- Virus de la hepatitis B y C 723
- Virus tumorales de ADN pequeño 724
- Herpesvirus 725
- Retrovirus 726

Oncogenes 727

- Oncogenes retrovíricos 727
- Proto-oncogenes 728
- Los oncogenes en el cáncer humano 731
- Funciones de los productos oncogénicos 735

Genes supresores de tumores 741

- Identificación de los genes supresores de tumores 741
- Funciones de los productos de los genes supresores de tumores 745
- Papel de los oncogenes y de los genes supresores de tumores en el desarrollo del tumor 748

Enfoques moleculares para el tratamiento del cáncer 749

- Prevención y detección precoz 749
- Tratamiento 750

EXPERIMENTO CLAVE:

Descubrimiento de los proto-oncogenes 730

MEDICINA MOLECULAR:

Imatinib: Tratamiento del cáncer dirigido contra el oncogén bcr/abl 752

Resumen y palabras clave 755

Preguntas 757

Bibliografía 758

Respuestas a las preguntas 761

Glosario 771

Índice 789