

ÍNDICE

I Fundamentos químicos y moleculares

I La vida comienza con las células 1

1.1 Diversidad y concordancia de las células 1

Todas las células son procariontes o eucariontes	2
Los organismos unicelulares nos ayudan y nos perjudican	4
Incluso las células pueden aparearse	6
Los virus son los parásitos primarios	6
Nos desarrollamos a partir de una sola célula	7
Las células madre, la clonación y las técnicas relacionadas ofrecen posibilidades excitantes pero surgen algunas preocupaciones	8

1.2 Las moléculas de la célula 8

Moléculas pequeñas que transportan energía, transmiten señales y se unen en macromoléculas	8
Las proteínas otorgan estructura a las células y realizan la mayoría de las tareas celulares	9
Los ácidos nucleicos portan información codificada para realizar proteínas en el momento y lugar correctos	10
El genoma está condensado en cromosomas y se replica durante la división celular	11
Las mutaciones pueden ser buenas, malas o indiferentes	12

1.3 El trabajo de las células 13

Las células construyen y degradan numerosas moléculas y estructuras	14
Las células animales producen su ambiente externo y sus adhesivos propios	15
Las células cambian de forma y se mueven	15
Las células reciben y envían información	16
Las células regulan su expresión génica para satisfacer las necesidades cambiantes	16
Las células crecen y se dividen	17
Las células se mueren por una lesión agravada o por una programación interna	18

1.4 Investigación de las células y sus partes 19

La biología celular revela la forma, el tamaño y la localización de los componentes de la célula	20
La bioquímica revela la estructura molecular y la química de los componentes celulares purificados	21

La genética revela las consecuencias de los genes dañados	21
La genómica revela diferencias en la estructura y expresión de genomas enteros	22
La biología del desarrollo revela cambios en las propiedades de las células mientras se especializan	23
Elección del organismo experimental apropiado para el trabajo	24

1.5 Una perspectiva genómica sobre la evolución 26

Las proteínas metabólicas, el código genético y las estructuras de los orgánulos son casi universales	26
Muchos genes que controlan el desarrollo son muy similares en los seres humanos y en otros animales	26
Las ideas de Darwin respecto de la evolución de todos los animales son relevantes para los genes	27
La medicina obtiene información de investigaciones en otros organismos	28

2 Fundamentos químicos 29

2.1 Enlaces atómicos e interacciones moleculares 30

Cada átomo tiene un número y una geometría definidas de enlaces covalentes	30
En los enlaces covalentes polares los electrones se comparten de manera desigual	32
Los enlaces covalentes son mucho más fuertes y más estables que las interacciones no covalentes	32
Las interacciones iónicas son atracciones entre iones de carga opuesta	33
Los enlaces de hidrógeno determinan la solubilidad en agua de moléculas sin carga	33
Las interacciones de van der Waals se originan en dipolos transitorios	34
El efecto hidrófobo hace que las moléculas no polares se adhieran entre sí	35
La complementariedad molecular permite la unión estrecha y altamente específica de moléculas biológicas	36

2.2 Las unidades estructurales químicas de las células 37

Los aminoácidos que componen las proteínas difieren sólo en sus cadenas laterales	38
Para construir los ácidos nucleicos se utilizan cinco nucleótidos diferentes	40

Los monosacáridos unidos por enlaces glucosídicos forman polisacáridos lineales y ramificados	41	Las proteínas se asocian en estructuras multiméricas y agrupaciones macromoleculares	66
Los ácidos grasos son precursores de muchos lípidos celulares	43	Los miembros de las familias de proteínas tienen un antepasado evolutivo en común	67
Los fosfolípidos se asocian en forma no covalente para constituir la bicapa, la estructura básica de las biomembranas	44		
2.3 Equilibrio químico	46	3.2 Plegamiento, modificación y degradación de las proteínas	68
Las constantes de equilibrio reflejan el grado de una reacción química	46	La información para el plegamiento de las proteínas está codificada en la secuencia	68
Las reacciones químicas en las células están en estado estacionario	46	El plegamiento de proteínas in vivo es promovido por las chaperonas	69
Las constantes de disociación para reacciones de unión reflejan la afinidad de las moléculas que interactúan	47	Muchas proteínas experimentan modificaciones químicas de los residuos de aminoácidos	70
Los líquidos biológicos tienen valores de pH característicos	47	Diversos segmentos peptídicos de algunas proteínas son eliminados luego de la síntesis	70
Los ácidos liberan iones hidrógenos y las bases los captan	48	La ubiquitina marca a las proteínas citosólicas para su degradación en los proteasomas	71
Los amortiguadores (buffers) mantienen el pH de los líquidos intracelulares y extracelulares	48	Las proteasas digestivas degradan a las proteínas dietarias	72
		Las proteínas alternativamente plegadas están implicadas en enfermedades de evolución lenta	72
2.4 Energética bioquímica	50	3.3 Las enzimas y el trabajo químico de las células	73
Para los sistemas biológicos son importantes varias formas de energía	50	La especificidad y la afinidad de las uniones entre proteína y ligando dependen de la complementariedad molecular	73
Las células pueden transformar un tipo de energía en otro	50	Las enzimas son catalizadores altamente eficientes y específicos	74
La variación de la energía libre determina la dirección de una reacción química	51	El sitio activo de una enzima se une a sustratos y realiza la catálisis	75
La ΔG° de una reacción puede calcularse a partir de su K_{eq}	52	La V_{max} y la K_m caracterizan una reacción enzimática	76
Una reacción química desfavorable puede producirse si se acopla con una reacción energéticamente favorable	52	Las enzimas en una vía en común a menudo se asocian físicamente entre sí	76
La hidrólisis del ATP libera una cantidad sustancial de energía y conduce muchos procesos celulares	52	3.4 Los motores moleculares y el trabajo mecánico de las células	79
El ATP es generado durante la fotosíntesis y la respiración	53	Los motores moleculares convierten energía en movimiento	79
El NAD ⁺ y el FAD acoplan muchas reacciones biológicas de oxidorreducción	54	Todas las miosinas tienen dominios cabeza, cuello y cola, con funciones diferenciadas	81
		Los cambios conformacionales en la cabeza de la miosina se acoplan a la hidrólisis del ATP para producir el movimiento	81
3 Estructura y función de las proteínas	59	3.5 Mecanismos generales para la regulación de la función de las proteínas	82
3.1 Estructura jerárquica de las proteínas	60	La unión cooperativa aumenta la respuesta de una proteína a variaciones pequeñas de la concentración del ligando	83
La estructura primaria de una proteína es su disposición lineal de aminoácidos	60	La unión de un ligando puede inducir una liberación alostérica de las subunidades catalíticas o la transición hacia un estado con actividad diferente	83
Las estructuras secundarias son los elementos cruciales de la arquitectura de las proteínas	61	El calcio y el GTP son muy utilizados para modular la actividad proteica	84
El plegamiento global de una cadena polipeptídica proporciona su estructura terciaria	62	La fosforilación y la desfosforilación cíclica de proteínas regulan muchas funciones celulares	85
Los motivos son combinaciones regulares de estructuras secundarias	63	La escisión proteolítica activa o inactiva irreversiblemente algunas proteínas	85
Los dominios estructurales y funcionales son módulos de estructura terciaria	64		

Un nivel superior de regulación incluye el control de la localización proteica y su concentración 86

3.6 Purificación, detección y caracterización de las proteínas 86

- La centrifugación puede separar partículas y moléculas que difieren en masa o densidad 86
- La electroforesis separa moléculas según su relación carga:masa 87
- La cromatografía en fase líquida separa proteínas por su masa, carga o afinidad de unión 90
- Los ensayos de anticuerpos o de enzimas altamente específicas pueden detectar proteínas individuales 92
- Los radioisótopos son herramientas indispensables para detectar moléculas biológicas 93
- La espectrometría de masa mide la masa de las proteínas y de los péptidos 94
- La estructura primaria de las proteínas puede determinarse por métodos químicos y a partir de secuencias génicas 95
- Los péptidos con una secuencia definida pueden sintetizarse químicamente 95
- La conformación proteica se determina mediante métodos físicos sofisticados 95

4 Mecanismos genéticos moleculares básicos 101

4.1 Estructura de los ácidos nucleicos 102

- Una hebra de ácidos nucleicos es un polímero lineal con direccionalidad de un extremo a otro 103
- El DNA nativo es una doble hélice de hebras complementarias y antiparalelas 103
- Las hebras del DNA pueden separarse de manera reversible 105
- Muchas moléculas de DNA son circulares 106
- Los diferentes tipos de RNA exhiben diversas conformaciones relacionadas con sus funciones 107

4.2 Transcripción de genes codificadores de proteínas y formación de mRNA funcional 108

- La RNA polimerasa transcribe una hebra molde de DNA para formar una hebra complementaria de RNA 109
- La organización de los genes es diferente en el DNA de procariontes y eucariontes 111
- Los precursores de mRNA de los eucariontes son procesados para formar los mRNA funcionales 112
- El corte y empalme alternativo del RNA incrementa el número de proteínas expresadas a partir de un gen eucarionte único 113

4.3 Control de la expresión génica en los procariontes 115

- Se puede reprimir o activar la iniciación de la transcripción del operón *lac* 115

Moléculas pequeñas regulan la expresión de muchos genes bacterianos a través de los represores de unión al DNA 116

La transcripción por RNA polimerasa σ^{54} es controlada por activadores que se unen lejos del promotor 116

Muchas respuestas bacterianas son controladas por sistemas reguladores de dos componentes 117

4.4 Las tres funciones del RNA en la traducción 119

- El RNA mensajero exporta información del DNA en un código genético de tres letras 119
- La estructura plegada de tRNA promueve sus funciones decodificadoras 121
- A menudo se produce un apareamiento no estándar de bases entre codones y anticodones 122
- La aminoacil-tRNA sintetasa activa los aminoácidos al unirlos mediante enlaces covalentes a los tRNA 123
- Los ribosomas son estructuras sintetizadoras de proteínas 123

4.5 Pasos de la síntesis de proteínas sobre los ribosomas 125

- El codón de iniciación AUG es reconocido por el metionil-tRNA_i^{Met} 125
- La iniciación de la traducción suele ocurrir cerca del primer AUG más próximo al extremo 5' de un mRNA 126
- Durante la elongación de la cadena cada aminoacil-tRNA entrante se mueve a través de tres sitios ribosómicos 127
- La traducción es finalizada por factores de liberación una vez que se alcanza un codón de terminación 129
- Los polisomas y el reciclaje rápido de los ribosomas aumentan la eficiencia de la traducción 130

4.6 Replicación del DNA 131

- La DNA polimerasa requiere un cebador para iniciar la replicación 132
- El DNA bicatenario se desenrolla y las hebras hijas se forman en la horquilla de replicación del DNA 133
- La helicasa, la primasa, la DNA polimerasa y otras proteínas participan en la replicación del DNA 133
- La replicación del DNA suele ocurrir de manera bidireccional a partir de cada origen 135

4.7 Virus: parásitos del sistema genético celular 137

- El rango de huéspedes de los virus es restringido 137
- Las cápsides virales son disposiciones regulares de uno o algunos tipos de proteína 137
- Los virus pueden ser clonados y contados por ensayos en placa 138
- Los ciclos líticos de crecimiento virales conducen a la muerte de las células huéspedes 139
- El DNA viral se integra al genoma de la célula huésped en algunos ciclos de crecimiento viral no líticos 141

II Organización celular y bioquímica

5 Biomembranas y arquitectura celular 147

5.1 Biomembranas: composición lipídica y organización estructural 149

Se pueden encontrar tres clases de lípidos en las biomembranas	150
La mayoría de los lípidos y muchas proteínas tienen movilidad lateral en las biomembranas	152
La composición lipídica influye en las propiedades físicas de las membranas	153
Los lípidos de la membrana suelen distribuirse de manera desigual entre las hojuelas exoplasmática y citosólica	155
El colesterol y los esfingolípidos se agrupan con proteínas específicas en microdominios de membrana	156

5.2 Biomembranas: componentes proteicos y funciones básicas 157

Las proteínas interactúan con las membranas de tres maneras diferentes	157
Las hélices α inmersas en la membrana son las principales estructuras secundarias de la mayoría de las proteínas transmembrana	158
En las porinas múltiples cadenas β forman "barriles" que atraviesan la membrana	160
Las cadenas hidrocarbonadas unidas en forma covalente anclan algunas proteínas a las membranas	160
Todas las proteínas transmembrana y los glucolípidos están orientados asimétricamente en la bicapa	161
Las interacciones con el citoesqueleto impiden la movilidad de las proteínas integrales de membrana	162
Los motivos de unión a lípidos ayudan a dirigir las proteínas periféricas a la membrana	162
La membrana plasmática cumple muchas funciones comunes en todas las células	164

5.3 Orgánulos de la célula eucarionte 165

Los endosomas toman macromoléculas solubles del exterior de la célula	165
Los lisosomas son orgánulos ácidos que contienen una batería de enzimas degradativas	165
Los peroxisomas degradan ácidos grasos y compuestos tóxicos	168
El retículo endoplasmático es una red de membranas internas interconectadas	168
El complejo de Golgi procesa y clasifica las proteínas secretadas y de membrana	169
Las vacuolas vegetales almacenan moléculas pequeñas y les permiten a una célula alargarse con rapidez	170

El núcleo contiene el genoma de DNA, el aparato sintetizador de RNA y una matriz fibrosa	171
Las mitocondrias son los sitios principales de producción de ATP en las células aeróbicas	171
Los cloroplastos contienen compartimientos internos en los cuales tiene lugar la fotosíntesis	172

5.4 El citoesqueleto: componentes y funciones estructurales 173

Tres tipos de filamentos componen el citoesqueleto	174
Los filamentos del citoesqueleto están organizados en haces y retículos	176
Los microfilamentos y las proteínas de unión a la membrana forman un esqueleto subyacente a la membrana plasmática	176
Los filamentos intermedios sostienen la membrana nuclear y ayudan a conectar las células para formar tejidos	177
Los microtúbulos se extienden desde los centrosomas y organizan ciertas estructuras subcelulares	177

5.5 Purificación de las células y de sus partes 178

La citometría de flujo separa distintos tipos celulares	178
La ruptura de las células libera sus orgánulos y demás elementos celulares	180
La centrifugación puede separar muchos tipos de orgánulos	181
Los anticuerpos específicos de orgánulos son útiles para preparar orgánulos altamente purificados	181
Las proteínas pueden ser extraídas de las membranas por la acción de detergentes o soluciones salinas concentradas	182

5.6 Visualización de la arquitectura celular 184

Un microscopio detecta, magnifica y discrimina objetos pequeños	184
Las muestras para un microscopio se deben fijar, seccionar y teñir para obtener imágenes de detalles subcelulares	185
La microscopía de contraste de fase y la de contraste de interferencia diferencial visualizan células vivas no teñidas	186
El microscopio de fluorescencia puede localizar y cuantificar moléculas específicas en células vivas y fijadas	187
La microscopía de barrido confocal y la de desconvulsión proveen imágenes más nítidas de objetos tridimensionales	189
La resolución del microscopio electrónico de transmisión es muy superior a la del microscopio óptico	190
La microscopía electrónica de muestras recubiertas con metales puede revelar rasgos superficiales de las células y de sus componentes	192
Se pueden construir modelos tridimensionales a partir de imágenes del microscopio	192

6 Integración de células en tejidos 197

6.1 Adhesión entre células y entre célula y matriz: una visión general 199

- Las moléculas de adhesión celular se unen entre sí y con las proteínas intracelulares 199
- La matriz extracelular participa en la adhesión y en otras funciones 201
- La diversidad de los tejidos animales depende de la evolución de moléculas de adhesión con diversas propiedades 201

6.2 Tejidos epiteliales laminares: uniones y moléculas de adhesión 201

- Las uniones especializadas ayudan a definir la estructura y función de las células epiteliales 202
- Las adhesiones homófilas dependientes del Ca^{2+} entre células, en las uniones adhesivas y en los desmosomas son mediadas por las cadherinas 204
- Las uniones estrechas sellan las cavidades corporales y restringen la difusión de los componentes de la membrana 206
- Las diferencias en la permeabilidad de las uniones estrechas pueden controlar el pasaje de moléculas pequeñas a través del epitelio 208
- Muchas interacciones entre célula y matriz y algunas entre células son mediadas por integrinas 208

6.3 La matriz extracelular de las láminas epiteliales 209

- La lámina basal proporciona un soporte para las láminas epiteliales 210
- El colágeno tipo IV que forma láminas es el componente estructural principal de la lámina basal 211
- La laminina, una proteína multiadhesiva de la matriz, ayuda a establecer enlaces cruzados entre los componentes de la lámina basal 212
- Los proteoglicanos secretados y los de la superficie celular son expresados por muchos tipos de célula 213
- Las modificaciones en las cadenas de glucosaminoglicanos (GAG) pueden determinar las funciones de los proteoglicanos 215

6.4 La matriz extracelular de los tejidos no epiteliales 216

- Los colágenos fibrilares son las principales proteínas fibrosas de la matriz extracelular del tejido conectivo 217
- La formación de las fibrillas de colágeno comienza en el retículo endoplasmático y se completa fuera de la célula 217
- Los colágenos tipos I y II forman diversas estructuras y se asocian con distintos colágenos no fibrilares 218

- El hialuronano resiste la compresión y facilita la migración celular 219
- La asociación de hialuronano y proteoglicanos forma agregados complejos grandes 219
- Las fibronectinas conectan muchas células a colágenos fibrosos y otros componentes matriciales 220

6.5 Interacciones adhesivas y células no epiteliales 223

- Las estructuras adhesivas que contienen integrina conectan física y funcionalmente la matriz extracelular y el citoesqueleto en las células no epiteliales 223
- La diversidad de las interacciones entre integrina y ligando contribuye a numerosos procesos biológicos 225
- La adhesión entre célula y matriz es modulada por variaciones en la actividad de unión y por la cantidad de integrinas 225
- Las conexiones moleculares entre la matriz extracelular y el citoesqueleto son defectuosas en la distrofia muscular 226
- La adhesión entre células independiente de Ca^{2+} en los tejidos neuronales y en otros tejidos es mediada por CAM de la superfamilia de inmunoglobulinas 227
- El movimiento de los leucocitos hacia el interior de los tejidos depende de una secuencia precisa de diversas combinaciones de interacciones adhesivas 227
- Las uniones de hendidura compuestas de conexinas les permiten a las moléculas pequeñas pasar entre las células adyacentes 229

6.6 Tejidos vegetales 231

- La pared de la célula vegetal es un laminado de fibrillas de celulosa en una matriz de glucoproteínas 232
- La pérdida de rigidez de la pared celular permite la elongación de las células vegetales 232
- Los plasmodesmos conectan directamente el citosol de células adyacentes en las plantas superiores 233
- Sólo unas pocas moléculas adhesivas han sido identificadas en las plantas 234

6.7 Crecimiento y uso de los cultivos celulares 235

- El cultivo de células animales requiere medios ricos en nutrientes y superficies sólidas especiales 235
- Los cultivos celulares primarios y las cepas celulares tienen un período de vida limitado 236
- Las células transformadas proliferan indefinidamente en un cultivo 236
- Las células híbridas denominadas hibridomas producen abundantes anticuerpos monoclonales 237
- El medio HAT suele utilizarse para aislar células híbridas 239

7	Transporte de iones y moléculas pequeñas a través de las membranas celulares	245
7.1	Panorama general del transporte de membrana	246
	Algunas moléculas atraviesan las membranas por difusión pasiva	246
	Las proteínas de membrana median el transporte de la mayoría de las moléculas y de todos los iones a través de las biomembranas	246
	Varias características distinguen el transporte uniporte de la difusión pasiva	248
	El uniportador GLUT1 transporta glucosa hacia el interior de la mayoría de las células de mamíferos	249
	El genoma humano codifica una familia de proteínas GLUT exportadoras de azúcar	250
	Las proteínas exportadoras pueden estar enriquecidas dentro de células y membranas artificiales	250
7.2	Bombas impulsadas por ATP y el ambiente iónico intracelular	252
	Distintas clases de bombas exhiben propiedades estructurales y funcionales características	252
	Las bombas iónicas impulsadas por ATP generan los gradientes iónicos a través de las membranas celulares y los mantienen	253
	La Ca^{2+} -ATPasa de los músculos bombea iones desde el citosol hacia el interior del retículo sarcoplasmático	254
	La activación mediada por calmodulina de la Ca^{2+} -ATPasa de la membrana plasmática conduce a la salida rápida de Ca^{2+}	256
	La Na^+/K^+ -ATPasa mantiene las concentraciones intracelulares de Na^+ y K^+ en las células animales	256
	Las H^+ ATPasas de clase V bombean protones a través de las membranas lisosómicas y vacuolares	257
	Las permeasas bacterianas son proteínas ABC que introducen diversos nutrientes desde el medio ambiente	258
	Se conocen alrededor de 50 bombas ABC de moléculas pequeñas en los mamíferos	258
	Las proteínas ABC que exportan sustratos solubles en lípidos podrían operar por un mecanismo de flipasas	259
7.3	Canales iónicos no regulados y potencial de membrana en reposo	260
	El movimiento selectivo de iones crea una diferencia de potencial eléctrico transmembrana	261
	El potencial de membrana en las células animales depende en gran medida de los canales del K^+ en reposo	262
	Los canales iónicos contienen un filtro selectivo formado a partir de hélices α transmembrana y segmentos P conservados	263
	La técnica del pinzamiento zonal de membrana (<i>patch clamp</i>) permite la medición de los movimientos iónicos a través de canales individuales	265
	Los canales iónicos nuevos pueden ser caracterizados por una combinación de expresión de ovocitos y la técnica del <i>patch clamp</i>	266
	La entrada de Na^+ en las células de mamíferos tiene una variación de la energía libre (ΔG) negativa	267
7.4	Cotransporte mediante simportadores y antiportadores	268
	Los simportadores ligados al Na^+ transportan aminoácidos y glucosa hacia el interior de las células animales en contra de gradientes altos de concentración	268
	El antiportador ligado al Na^+ exporta Ca^{2+} desde las células del músculo cardíaco	269
	Varios cotransportadores regulan el pH citosólico	269
	Numerosas proteínas transportadoras permiten que las vacuolas vegetales acumulen metabolitos y iones	270
7.5	Movimientos del agua	271
	La presión osmótica causa el movimiento del agua a través de las membranas	271
	Diferentes células tienen diversos mecanismos para controlar su volumen	272
	Las acuaporinas aumentan la permeabilidad del agua de la membrana celular	273
7.6	Transporte transepitelial	274
	Se requieren múltiples proteínas transportadoras para mover glucosa y aminoácidos a través del epitelio	274
	La terapia de rehidratación simple depende del gradiente osmótico creado por la absorción de glucosa y Na^+	275
	Las células parietales acidifican el contenido gástrico mientras mantienen un pH citosólico neutro	275
7.7	Canales iónicos regulados por voltaje y propagación de potenciales de acción en las células nerviosas	276
	Regiones especializadas de las neuronas llevan a cabo diferentes funciones	276
	La magnitud del potencial de acción es cercana al E_{Na}	278
	La apertura y el cierre secuencial de los canales del Na^+ y del K^+ regulados por voltaje generan potenciales de acción	279
	Los potenciales de acción se propagan unidireccionalmente sin disminución	281
	Las células nerviosas pueden conducir muchos potenciales de acción en ausencia de ATP	282
	Todos los canales iónicos regulados por voltaje tienen estructuras similares	282
	Las hélices α S4 sensoras de voltaje se mueven en respuesta a la despolarización de la membrana	283
	El movimiento del segmento inactivador del canal hacia el interior del poro abierto bloquea el flujo de iones	284

- La mielinización incrementa la velocidad de conducción del impulso 284
- Los potenciales de acción "saltan" de nodo a nodo en los axones mielinizados 286

7.8 Neurotransmisores receptores y proteínas transportadoras en la transmisión de señales en las sinapsis 287

- Los neurotransmisores son transportados en vesículas sinápticas por proteínas antiportadoras ligadas a H^+ 287
- La entrada de Ca^{2+} a través de los canales del Ca^{2+} regulados por voltaje desencadena la liberación de neurotransmisores 288
- La señalización en las sinapsis es usualmente terminada por degradación o recaptación de los neurotransmisores 290
- La apertura de los canales de cationes regulados por acetilcolina conduce a la contracción muscular 290
- Las cinco subunidades en el receptor nicotínico de acetilcolina contribuyen al canal iónico 291
- Las células nerviosas toman una decisión de todo o nada para generar un potencial de acción 293
- El sistema nervioso utiliza circuitos de señalización compuestos de múltiples neuronas 294

8 Energética celular 301

8.1 Oxidación de la glucosa y de los ácidos grasos a CO_2 304

- Las enzimas citosólicas convierten la glucosa en piruvato durante la glucólisis 304
- El metabolismo anaerobio de cada molécula de glucosa produce sólo dos moléculas de ATP 305
- Las mitocondrias poseen dos membranas distintas desde el punto de vista estructural y funcional 307
- El acetil CoA derivado del piruvato es oxidado para producir CO_2 y coenzimas reducidas en la mitocondria 309
- Los transportadores de la membrana mitocondrial interna permiten la incorporación de electrones a partir del NADH citosólico 311
- La oxidación mitocondrial de los ácidos grasos está acoplada a la formación de ATP 312
- La oxidación peroxisómica de ácidos grasos no genera ATP 313
- La velocidad de oxidación de la glucosa se ajusta para satisfacer las necesidades de ATP de la célula 313

8.2 Transporte de electrones y generación de la fuerza protón-motriz 315

- La fuerza protón-motriz en la mitocondria se debe principalmente a un gradiente de voltaje a través de la membrana interna 317
- El transporte de electrones en la mitocondria está acoplado a la translocación de protones 317

- Los electrones fluyen desde el $FADH_2$ y el NADH al O_2 a través de una serie de cuatro complejos multiproteicos 318
- Los potenciales de reducción de los transportadores de electrones favorecen el flujo de electrones desde el NADH hacia el O_2 321
- La CoQ y tres complejos transportadores de electrones bombean protones hacia afuera de la matriz mitocondrial 322
- El ciclo Q incrementa el número de protones translocados a medida que los electrones fluyen a través del complejo $CoQH_2$ -citocromo *c* reductasa 323

8.3 Generación de la fuerza protón-motriz para procesos que requieren energía 325

- Algunas proteínas de la membrana plasmática bacteriana catalizan el transporte de electrones y la síntesis acoplada de ATP 326
- La ATP sintasa comprende dos complejos multiproteicos denominados F_0 y F_1 326
- La rotación de la subunidad γ de F_1 , conducida por los movimientos de protones a través de F_0 , impulsa la síntesis de ATP 327
- El intercambio de ATP-ADP a través de la membrana mitocondrial interna es impulsado por la fuerza protón-motriz 329
- La velocidad de oxidación mitocondrial suele depender de los niveles de ADP 330
- La mitocondria de la grasa parda contiene un desacoplante de la fosforilación oxidativa 330

8.4 Etapas de la fotosíntesis y pigmentos que absorben luz 331

- La fotosíntesis en las plantas se lleva a cabo en las membranas tilacoides 331
- Tres de las cuatro etapas de la fotosíntesis se producen sólo durante la iluminación 332
- Cada fotón de luz tiene una cantidad definida de energía 333
- Los fotosistemas comprenden un centro de reacción y complejos asociados de recolección de luz 333
- El transporte fotoelectrónico desde el centro de reacción energizado de la clorofila *a* produce una separación de cargas 334
- Los complejos de recolección de luz incrementan la eficiencia de la fotosíntesis 335

8.5 Análisis molecular de los fotosistemas 336

- El único fotosistema de las bacterias violetas genera una fuerza protón-motriz pero no O_2 336
- Los cloroplastos contienen dos fotosistemas funcional y espacialmente distintos 338
- El flujo lineal de electrones a través de ambos fotosistemas de las plantas, PSII y PSI, genera una fuerza protón-motriz, O_2 y NADPH 339
- Un complejo productor de oxígeno se localiza sobre la superficie luminal del centro de reacción PSII 339

El flujo cíclico de electrones a través del PSI genera una fuerza protón-motriz, pero no NADP ni O ₂	340	Los cDNA preparados por transcripción inversa de los mRNA celulares pueden ser clonados para preparar genotecas de cDNA	365
La actividad relativa de los fotosistemas I y II está regulada	340	Las genotecas pueden analizarse mediante hibridación a sondas de oligonucleótidos	367
8.6 Metabolismo del CO₂ durante la fotosíntesis	342	Las sondas de oligonucleótidos se diseñan tomando como base secuencias proteicas parciales	368
La fijación del CO ₂ se produce en la estroma de los cloroplastos	342	Las genotecas de levadura pueden construirse con vectores lanzaderas (<i>shuttle</i>) y detectarse por complementación funcional	369
La síntesis de sacarosa por incorporación del CO ₂ fijado se completa en el citosol	344	9.3 Caracterización y uso de fragmentos clonados de DNA	371
La luz y la rubisco activasa estimulan la fijación de CO ₂	344	La electroforesis en gel permite la separación del DNA del vector de los fragmentos clonados	371
La fotorrespiración, que compite con la fotosíntesis, está reducida en las plantas que fijan el CO ₂ por la vía C ₄	345	Las moléculas de DNA clonado son secuenciadas con rapidez mediante el método de terminación de cadena o método didesoxi	372
La sacarosa es transportada desde las hojas a través del floema a todos los tejidos vegetales	347	La reacción en cadena de la polimerasa amplifica una secuencia específica de DNA a partir de una mezcla compleja	375
III Genética y biología molecular		Las técnicas de inmunotransferencia permiten la detección de fragmentos de DNA y mRNA específicos con sondas de DNA	376
9 Técnicas de genética molecular y genómica	351	Los sistemas de expresión de <i>E. coli</i> pueden producir grandes cantidades de proteínas a partir de genes clonados	377
9.1 Análisis genético de mutaciones para identificar y estudiar genes	352	Los vectores de expresión plasmídicos pueden diseñarse para utilizarlos en células animales	378
Los alelos mutantes recesivos y dominantes por lo general tienen efectos opuestos en la función del gen	353	9.4 Genómica: análisis amplio del genoma, de la estructura de genes y de la expresión	380
La segregación de mutaciones en experimentos de cruza de cepas revela si son dominantes o recesivas	354	Las secuencias almacenadas sugieren funciones de genes y proteínas de identificación reciente	380
Las mutaciones condicionales pueden utilizarse para estudiar genes esenciales en la levadura	356	La comparación de secuencias relacionadas de especies diferentes puede otorgar claves acerca del parentesco evolutivo entre proteínas	382
Las mutaciones letales recesivas en diploides pueden identificarse por endogamia y mantenerse en los heterocigotos	357	Los genes pueden identificarse dentro de secuencias del DNA genómico	383
Los análisis de complementación determinan si distintas mutaciones recesivas se encuentran en el mismo gen	357	El tamaño del genoma de un organismo no está directamente relacionado con su complejidad biológica	384
Los mutantes dobles son útiles para la valoración del orden en el cual funcionan las proteínas	358	Las micromatrices de DNA pueden utilizarse para evaluar la expresión de muchos genes de una vez	385
La supresión genética y la letalidad sintética pueden revelar proteínas interactuantes o redundantes	359	El análisis de grupos (<i>clusters</i>) de experimentos de expresión múltiple identifica genes corregulados	386
9.2 Clonación del DNA mediante métodos de DNA recombinante	361	9.5 Inactivación de la función de genes específicos en los eucariontes	387
Las enzimas de restricción y las DNA ligasas permiten la inserción de los fragmentos de DNA en los vectores de clonación	361	Los genes de levaduras normales pueden ser reemplazados con alelos mutantes mediante recombinación homóloga	387
Los plásmidos de <i>E. coli</i> son vectores apropiados para la clonación de fragmentos aislados de DNA	363	La transcripción de genes ligados a un promotor regulable puede controlarse experimentalmente	388
Los bacteriófagos λ son vectores que permiten la construcción eficiente de grandes genotecas de DNA	364	Se pueden inactivar permanentemente genes específicos en la línea germinal de ratones	389
		La recombinación de células somáticas puede inactivar genes en tejidos específicos	390

- Los alelos dominantes negativos pueden inhibir funcionalmente algunos genes 391
- Las moléculas de RNA de hebra doble pueden interferir en la función génica al seleccionar el mRNA para su destrucción 393

9.6 Identificación y localización de genes de enfermedades humanas 394

- Muchas enfermedades hereditarias muestran uno de los tres patrones principales de herencia 395
- El análisis de recombinación puede posicionar genes sobre un cromosoma 396
- Los polimorfismos del DNA se utilizan en el mapeo de ligamiento de mutaciones humanas 396
- Los estudios de ligamiento pueden mapear genes de enfermedades con una resolución de alrededor de 1 centimorgan 397
- Se necesita un análisis posterior para localizar el gen de una enfermedad en el DNA clonado 398
- Muchas enfermedades hereditarias son el resultado de múltiples defectos genéticos 398

10 Estructura molecular de genes y cromosomas 405

10.1 Definición molecular de gen 406

- La mayoría de los genes eucariontes producen mRNA monocistrónicos y contienen intrones largos 406
- En los genomas eucariontes se encuentran unidades de transcripción simples y complejas 407

10.2 Organización cromosómica de los genes y del DNA no codificador 408

- Los genomas de numerosos organismos contienen mucho DNA no funcional 408
- Los genes codificadores de proteínas pueden ser solitarios o pertenecer a una familia de genes 409
- Los genes repetidos en tándem codifican rRNA, tRNA e histonas 411
- La mayoría de los DNA de secuencia simple se concentra en localizaciones cromosómicas específicas 412
- El *fingerprinting* del DNA depende de las diferencias en la longitud de los DNA de secuencia simple 413

10.3 DNA móvil 414

- El movimiento de elementos móviles involucra al DNA o a un intermediario del RNA 414
- Los elementos móviles que se mueven como DNA están presentes en los procariontes y en los eucariontes 415
- Algunos retrotransposones contienen LTR y se comportan como retrovirus intracelulares 417
- Los retrotransposones que carecen de LTR se mueven por un mecanismo distinto 420

- Es probable que los elementos de DNA móviles hayan tenido una influencia significativa sobre la evolución 422

10.4 Organización estructural de los cromosomas eucariontes 424

- El DNA nuclear de los eucariontes se asocia con proteínas histonas para formar cromatina 424
- La cromatina existe en las formas condensada y extendida 424
- La modificación de las colas de histona controla la condensación de la cromatina 426
- Las proteínas no histonas proporcionan un armazón estructural para los bucles largos de cromatina 427
- La cromatina contiene pequeñas cantidades de otras proteínas además de las histonas y de las proteínas del armazón 429
- Los cromosomas eucariontes contienen una molécula lineal de DNA 429

10.5 Morfología y elementos funcionales de los cromosomas eucariontes 430

- El número, el tamaño y la forma de los cromosomas en metafase son específicos de especie 430
- Durante la metafase, los cromosomas pueden distinguirse por los patrones de bandas y la coloración 431
- Los cromosomas politénicos en interfase surgen por amplificación del DNA 433
- La heterocromatina consiste en regiones cromosómicas que no se desenrollan 433
- Se requieren tres elementos funcionales para la replicación y la herencia estable de cromosomas 433
- Las secuencias de los centrómeros varían enormemente en longitud 435
- La adición de secuencias teloméricas por la telomerasa evita el acortamiento de los cromosomas 435
- Los cromosomas artificiales de levadura se pueden utilizar para clonar fragmentos de DNA de megabases de longitud 437

10.6 DNA de los orgánulos 438

- La mitocondria contiene múltiples moléculas de mtDNA 438
- El mtDNA es heredado en forma citoplasmática y codifica rRNA, tRNA y algunas proteínas mitocondriales 438
- El tamaño y la capacidad de codificación del mtDNA varían considerablemente en los diferentes organismos 439
- Los productos de los genes mitocondriales no son exportados 440
- Los códigos genéticos mitocondriales difieren del código nuclear estándar 441
- Las mutaciones en el DNA mitocondrial causan varias enfermedades genéticas en los seres humanos 441
- Los cloroplastos contienen DNA circulares grandes que codifican más de cien proteínas 442

11 Control transcripcional de la expresión génica 447

11.1 Panorama general del control génico en los eucariontes y las RNA polimerasas 448

- La mayoría de los genes de los eucariontes superiores se regulan mediante el control de su transcripción 448
- Los elementos reguladores del DNA en los eucariontes a menudo se encuentran a kilobases de los sitios de inicio 449
- Tres polimerasas catalizan la formación de RNA diferentes en los eucariontes 450
- La subunidad más grande de la RNA polimerasa II tiene una repetición carboxilo terminal esencial 452
- La RNA polimerasa II inicia la transcripción en las secuencias de DNA correspondientes al casquete 5' de los mRNA 453

11.2 Secuencias reguladoras en los genes codificantes de proteínas 454

- La caja TATA, los iniciadores y las islas CpG funcionan como promotores en el DNA eucarionte 454
- Los elementos proximales del promotor ayudan a regular los genes eucariontes 455
- Los amplificadores distantes a menudo estimulan la transcripción por RNA polimerasa II 456
- La mayoría de los genes eucariontes están regulados por múltiples elementos de control transcripcional 457

11.3 Activadores y represores de la transcripción 458

- Los ensayos de huellas de DNA (*footprinting*) de retardo en gel (*gel shift*) detectan las interacciones entre las proteínas y el DNA 458
- Los activadores son proteínas modulares compuestas de dominios funcionales diferentes 461
- Los represores son la inversa funcional de los activadores 462
- Los dominios de unión al DNA pueden clasificarse en varios tipos estructurales 463
- Las interacciones del factor de transcripción incrementan las opciones del control génico 465
- Dominios de activación y represión estructuralmente diversos regulan la transcripción 467
- Los complejos multiproteicos se forman sobre los amplificadores 468

11.4 Iniciación de la transcripción por la RNA polimerasa II 469

- Los factores generales de transcripción ubican las RNA polimerasas II en los sitios de inicio y asisten en la iniciación 469

- El ensamblaje secuencial de proteínas forma el complejo de preiniciación de la transcripción de la Pol II in vitro 469
- La iniciación de la transcripción in vivo mediante la polimerasa II requiere proteínas adicionales 470

11.5 Mecanismos moleculares de la activación y represión de la transcripción 471

- La formación de la heterocromatina silencia la expresión génica en los telómeros, cerca de los centrómeros y en otras regiones 471
- Los represores pueden dirigir la desacetilación de las histonas en genes específicos 474
- Los activadores pueden dirigir la acetilación de las histonas en genes específicos 475
- Las modificaciones de residuos específicos en las colas de histonas controlan la condensación de la cromatina 476
- Los factores de remodelación de la cromatina ayudan a activar o reprimir algunos genes 476
- El complejo mediador forma un puente molecular entre los dominios de activación y la Pol II 477
- La transcripción de muchos genes requiere la unión ordenada de activadores y la acción de coactivadores 478
- El sistema de dos híbridos de las levaduras aprovecha la flexibilidad del activador para detectar cDNA que codifican proteínas en interacción 480

11.6 Regulación de la actividad de los factores de transcripción 481

- Todos los receptores nucleares comparten una estructura dominio en común 482
- Los elementos de respuesta de los receptores nucleares contienen repeticiones invertidas o directas 483
- La unión de la hormona a un receptor nuclear regula su actividad como factor de transcripción 483

11.7 Elongación regulada y terminación de la transcripción 485

- La transcripción del genoma del HIV está regulada por un mecanismo de antiterminación 485
- En algunos genes de inducción rápida se produce una pausa proximal al promotor de la RNA polimerasa II 486

11.8 Otros sistemas de transcripción en los eucariontes 486

- La iniciación de la transcripción por Pol I y Pol III es análoga a la de la Pol II 486
- El DNA mitocondrial y el de los cloroplastos son transcritos por RNA polimerasas específicas de los orgánulos 488

12 Control génico postranscripcional y transporte nuclear **493**

12.1 Procesamiento del pre-mRNA eucarionte **493**

- El casquete 5' se añade a los RNA nacientes poco después de la iniciación por la RNA polimerasa II **493**
- Los pre-mRNA se asocian con proteínas hnRNP que contienen dominios de unión al RNA conservados **494**
- El corte y la poliadenilación 3' de los pre-mRNA están estrechamente acoplados **496**
- El corte y empalme se produce en secuencias conservadas cortas de los pre-mRNA mediante dos reacciones de transesterificación **497**
- Los snRNA se aparean con los pre-mRNA y entre sí durante el corte y empalme del RNA **499**
- Los empalmosomas, ensamblados a partir de los snRNP y un pre-mRNA, llevan a cabo el corte y empalme **499**
- La elongación de la cadena por la RNA polimerasa II está acoplada a la presencia de factores de procesamiento del RNA **501**
- Las proteínas SR contribuyen a la definición de exones en los pre-mRNA largos **501**
- Los intrones del grupo II que sufren autoprocesamiento proporcionan pistas acerca de la evolución de los snRNA **502**
- La mayor parte de la transcripción y del procesamiento del RNA tiene lugar en un número limitado de dominios del núcleo celular de los mamíferos **503**
- Las exonucleasas nucleares degradan el RNA que es eliminado de los pre-mRNA **504**

12.2 Regulación del procesamiento del pre-mRNA **504**

- El corte y empalme alternativo del RNA es el principal mecanismo para regular el procesamiento del mRNA **505**
- Una cascada de procesamiento del RNA regulado controla la diferenciación sexual de *Drosophila* **505**
- Represores y activadores del corte y empalme del RNA controlan este procesamiento en sitios alternativos **507**
- La edición del RNA altera las secuencias del pre-mRNA **508**

12.3 Transporte de macromoléculas a través de la envoltura nuclear **509**

- Las moléculas grandes y pequeñas ingresan y abandonan el núcleo a través de los complejos del poro nuclear **509**
- Las importinas transportan hacia el núcleo proteínas que contienen señales de localización nuclear **510**
- Las exportinas transportan proteínas que contienen señales para la salida del núcleo **512**

- El control de algunos genes se logra regulando el transporte de los factores de transcripción **513**
- La mayoría de las mRNP salen del núcleo con la ayuda de un exportador de mRNA **514**
- Los pre-mRNA en los empalmosomas no salen del núcleo **515**
- La proteína Rev HIV regula el transporte de los mRNA virales no procesados **515**

12.4 Mecanismos citoplasmáticos de control postranscripcional **518**

- Los micro RNA reprimen la traducción de mRNA específicos **518**
- La interferencia del RNA induce la degradación de los mRNA con secuencias complementarias a los RNA de hebra doble **518**
- La poliadenilación citoplasmática promueve la traducción de algunos mRNA **519**
- Los mRNA son degradados en el citoplasma mediante varios mecanismos **521**
- Una proteína de unión al RNA sensible al hierro regula la traducción y degradación del mRNA **522**
- La degradación mediada por mutaciones sin sentido y otros mecanismos de vigilancia del mRNA evitan la traducción de los mRNA procesados inadecuadamente **523**
- La localización de los mRNA permite la producción de proteínas en regiones específicas dentro del citoplasma **523**

12.5 Procesamiento del rRNA y del tRNA **525**

- Los genes de pre-rRNA son similares en todos los eucariontes y funcionan como organizadores nucleolares **525**
- Los RNA nucleolares pequeños colaboran en el procesamiento de los pre-rRNA y en el ensamblaje de las subunidades ribosómicas **526**
- Los intrones autoprocesados del grupo I fueron los primeros ejemplos de RNA catalítico **527**
- En los pre-tRNA se producen escisiones, modificaciones de bases y, a veces, corte y empalme catalizado por proteínas **528**

IV Señalización celular

13 Señalización en la superficie celular **533**

13.1 Moléculas de señalización y receptores de la superficie celular **534**

- Las moléculas de señalización en los animales operan en distancias diversas **535**
- Los receptores activan una cantidad limitada de vías de señalización **535**

Las proteínas receptoras muestran especificidad de unión del ligando y de efector	536
La respuesta celular máxima para una molécula de señalización puede no requerir la activación de todos los receptores	537
La sensibilidad de una célula a las señales externas está determinada por la cantidad de receptores de superficie	538
Los ensayos de fijación se utilizan para detectar receptores y determinar sus valores de K_d	538
Los receptores pueden ser purificados por técnicas de afinidad o expresados a partir de genes clonados	539
13.2 Transducción intracelular de la señal	541
Los segundos mensajeros transportan señales provenientes de muchos receptores	541
Muchas proteínas intracelulares conservadas funcionan en la transducción de señales	542
Algunos receptores y proteínas de transducción de señales están localizados	543
Las respuestas celulares adecuadas dependen de la interacción y la regulación de las vías de señalización	544
13.3 Receptores acoplados a la proteína G que activan o inhiben a la adenililciclase	545
La subunidad G_α de la proteína G alterna entre las formas activa e inactiva	546
La adrenalina se une a varios receptores diferentes acoplados a la proteína G	547
Se identificaron dominios funcionales fundamentales en los receptores y proteínas G acopladas	548
La adenililciclase es estimulada e inhibida por complejos receptor-ligando diferentes	549
La proteincinasa A activada por cAMP media varias respuestas en diferentes células	550
El metabolismo del glucógeno es regulado por activación de proteincinasa A inducida por hormona	550
La amplificación de la señal por lo común se produce corriente abajo de los receptores de la superficie celular	552
Varios mecanismos regulan la señalización de los receptores acoplados a la proteína G	553
Las proteínas de anclaje localizan los efectos de cAMP en regiones subcelulares específicas	554
13.4 Receptores acoplados a la proteína G que regulan a los canales iónicos	555
Los receptores cardíacos muscarínicos para acetilcolina activan una proteína G que abre los canales del K^+	556
Los receptores acoplados a G_i son activados por la luz	556
La activación de la rodopsina induce el cierre de los canales catiónicos regulados por cGMP	558
Los bastones se adaptan a niveles variados de luz en el ambiente	560
13.5 Receptores acoplados a la proteína G que activan a la fosfolipasa C	561
El inositol 1,4,5-trifosfato (IP_3) activa la liberación de Ca^{2+} desde el retículo endoplasmático	562
El diacilglicerol (DAG) activa la proteincinasa C, que regula muchas otras proteínas	563
El complejo Ca^{2+} /calmodulina media muchas respuestas celulares para señales externas	563
La relajación del músculo liso vascular inducida por señales está mediada por proteincinasa G activada por cGMP	564
13.6 Activación de la transcripción génica por receptores acoplados a la proteína G	565
El factor de transcripción Tubby es liberado por la activación de la fosfolipasa C	565
CREB liga las señales del cAMP a la transcripción	567
La arrestina unida a GPCR activa diversas cascadas de cinasas que controlan la expresión génica	567
14 Vías de señalización que controlan la actividad génica	571
14.1 Receptores del $TGF\beta$ y activación directa de Smad	574
El $TGF\beta$ se forma por el corte de un precursor inactivo secretado	574
Los receptores de señalización del $TGF\beta$ tienen actividad de serina o treonina cinasa	575
Los receptores para $TGF\beta$ tipo I activados fosforilan a los factores de transcripción Smad	575
Las oncoproteínas y las I-Smad regulan la señalización Smad mediante mecanismos de retroalimentación negativa	577
La pérdida de la señalización $TGF\beta$ contribuye a la proliferación celular anormal y a la formación de tumores	577
14.2 Receptores para citocinas y vía JAK-STAT	578
Los receptores para citocinas y los receptores tirosincinasas comparten muchas características de señalización	578
Las citocinas influyen en el desarrollo de muchos tipos celulares	580
Todas las citocinas y sus receptores tienen estructuras similares y activan vías de señalización similares	581
La genética de las células somáticas reveló que JAK y STAT son proteínas esenciales en la transducción de señales	582
Las JAK cinasas asociadas al receptor activan factores de transcripción STAT unidos a un receptor para citosina	583

Los dominios SH2 y PTB se fijan a secuencias específicas que rodean a los residuos fosfotirosina	584	14.7 Modulación negativa de receptores de señalización	605
La señalización proveniente de los receptores para citocinas es modulada por señales negativas	585	La endocitosis de los receptores de la superficie celular desensibiliza a las células frente a diversas hormonas	605
El receptor mutante de eritropoyetina que no puede ser regulado negativamente conduce a un aumento del hematocrito	586	Los receptores señuelo segregados se fijan a la hormona y evitan la activación del receptor	606
14.3 Receptores de tirosincinasas y activación de Ras	587	15 Integración de señales y controles génicos	611
La fijación del ligando conduce a la transfosforilación de los receptores tirosincinasas	587	15.1 Enfoques experimentales para formar una visión integral de las respuestas inducidas por señales	612
La proteína Ras, una GTPasa interruptora, cicla entre los estados activo e inactivo	588	Los análisis genómicos muestran conservación evolutiva y proliferación de genes que codifican señales y reguladores	613
Una proteína adaptadora y el factor intercambiador de nucleótido de guanina unen el receptor tirosincinasa activado a la Ras	589	La hibridación in situ puede detectar cambios en la transcripción en tejidos intactos y embriones permeabilizados	614
Los estudios genéticos en <i>Drosophila</i> identificaron proteínas de transducción de señales fundamentales corriente abajo del receptor con actividad de tirosincinasas	590	El análisis de las micromatrices de DNA (<i>microarrays</i>) puede evaluar la expresión de genes múltiples en forma simultánea	614
La fijación de la proteína Sos a la Ras inactiva causa un cambio conformacional que activa a la proteína Ras	591	Las micromatrices de proteínas son herramientas promisorias para monitorizar las respuestas celulares que incluyen cambios en los patrones de fijación a las proteínas	615
14.4 Vías MAP cinasas	592	Inactivación génica sistemática mediante RNA de interferencia	615
Las señales pasan desde una Ras activada a una cascada de proteincinasas	593	15.2 Respuestas de las células frente a influencias ambientales	617
MAP cinasa regula la actividad de muchos factores de transcripción que controlan a los genes de respuesta temprana	595	La integración de múltiples segundos mensajeros regula la glucogenólisis	617
Los receptores acoplados a la proteína G transmiten señales a la MAP cinasa en las vías de apareamiento de las levaduras	596	La insulina y el glucagón actúan juntos para mantener el nivel estable de la glucemia	618
Las proteínas plataforma (<i>scaffold</i>) aíslan múltiples vías de MAP cinasa en células eucariontes	597	La falta de oxígeno induce un programa de respuestas celulares	619
14.5 Fosfoinosítidos como transductores de señales	598	15.3 Control de los destinos celulares por cantidades graduadas de reguladores	621
La fosfolipasa C_2 es activada por algunos RTK y receptores para citocina	598	La señalización inductiva opera por mecanismos de gradiente y de retransmisión	623
El reclutamiento de PI-3 cinasa en los receptores estimulados por hormona conduce a la activación de la proteincinasa B	598	Los morfógenos controlan los destinos celulares en el desarrollo temprano de <i>Drosophila</i>	624
El receptor para insulina actúa a través de la vía PI-3 cinasa en concentraciones bajas de glucemia	600	La señalización recíproca entre las células del ovocito y del folículo establece el modelado inicial en <i>Drosophila</i>	627
La proteincinasa B activada estimula la supervivencia de las células mediante varias vías	600	Dorsal nuclear y Decapentaplegic, una señal secretada, especifican los destinos celulares dorsales y ventrales	628
La PTEN fosfatasa termina la señalización por medio de la vía PI-3 cinasa	600	El control transcripcional por la proteína Bicoid derivada de la madre especifica la parte anterior del embrión	629
El receptor para un factor de crecimiento particular a menudo está relacionado con múltiples vías de señalización	601		
14.6 Vías que involucran la degradación de la proteína inducida por la señal	601		
La degradación inducida por señales de una proteína inhibidora citosólica activa al factor de transcripción NF- κ B	602		
La proteólisis intramembrana regulada catalizada por la presenilina 1 activa el receptor Notch	603		

- Los inhibidores de la traducción derivados de la madre refuerzan el modelado anteroposterior mediado por Bicoid 630
- La señalización tipo Toll activa un sistema de defensa ancestral en los vegetales y en los animales 632

15.4 Creación de límites por combinaciones diferentes de los factores de transcripción 632

- Los genes gap (de hendidura) de *Drosophila* se transcriben en bandas amplias de células y se regulan entre sí 633
- Combinaciones de proteínas gap (de hendidura) dirigen la transcripción de genes de regla par (*pair-rule*) en franjas 634
- Las proteínas de segmentación maternas y cigóticas regulan la expresión de genes homeóticos (Hox) 636
- El desarrollo de la flor también requiere la producción de factores de transcripción regulada de forma espacial 637

15.5 Creación de límites por señales extracelulares 639

- Dos señales secretadas, Wingless y Hedgehog, crean límites adicionales dentro de los segmentos de embriones celulares de la mosca 639
- La señalización Hedgehog, que requiere dos proteínas transmembrana, libera la represión de genes diana 640
- Las señales Wnt inducen el desensamblaje de un complejo intracelular y liberación de un factor de transcripción 642
- Los gradientes de Hedgehog y el factor de crecimiento transformador β especifican los tipos celulares en el tubo neural 643
- Los proteoglicanos de la superficie celular influyen en la señalización por algunas vías 644

15.6 Inducción recíproca e inhibición lateral 644

- Los ligandos y los receptores para efrina de la superficie celular median la inducción recíproca durante la angiogénesis 644
- La vía de señalización Notch conservada media la inhibición lateral 646

15.7 Integración y control de las señales 648

- La competencia depende de las propiedades de las células que les permiten responder a señales inductivas 648
- Algunas señales pueden inducir respuestas celulares diversas 649
- El desarrollo de los miembros depende de la integración de gradientes de señales extracelulares múltiples 650
- Las señales están amortiguadas por antagonistas intracelulares y extracelulares 651

V Tránsito de membrana

16 Movimiento de proteínas en las membranas y en los orgánulos 657

16.1 Translocación de proteínas secretorias a través de la membrana del RE 659

- Una secuencia de señalización N-terminal hidrófoba dirige las proteínas secretorias nacientes hacia el RE 660
- La translocación cotraduccional es iniciada por dos proteínas que hidrolizan GTP 661
- El pasaje de los polipéptidos nacientes a través del translocón es impulsado por la energía liberada durante la traducción 662
- La hidrólisis del ATP impulsa la translocación postraduccional de algunas proteínas secretorias en las levaduras 665

16.2 Inserción de proteínas en la membrana del RE 666

- En el RE se sintetizan varias clases topológicas de proteínas integrales de membrana 666
- Secuencias internas de detención de transferencia y de señalización de anclaje determinan la topología de las proteínas de un solo pasaje 667
- Las proteínas de pasaje múltiple tienen secuencias topogénicas internas múltiples 669
- Un ancla de fosfolípido mantiene algunas proteínas de la superficie celular unidas a la membrana 670
- A menudo puede inferirse la topología de una proteína de membrana a partir de su secuencia 671

16.3 Modificaciones, plegado y control de calidad de las proteínas en el RE 673

- Un oligosacárido N-ligado preformado se agrega a muchas proteínas en el RE rugoso 673
- Las cadenas laterales del oligosacárido pueden estimular el plegado y la estabilidad de las glucoproteínas 674
- Los puentes disulfuro son formados y reordenados por proteínas de la luz del RE 675
- Las chaperonas y otras proteínas del RE facilitan el plegado y el ensamblaje de las proteínas 677
- Las proteínas con plegado inadecuado presentes en el RE inducen la expresión de catalizadores del plegado de proteínas 678
- A menudo las proteínas no ensambladas o mal plegadas presentes en el RE son transportadas al citosol para su degradación 679

16.4 Salida de proteínas bacterianas 680

- La ATPasa citosólica SecA empuja los polipéptidos bacterianos a través de los translocones hacia el espacio periplasmático 680
- Varios mecanismos translocan las proteínas bacterianas hacia el espacio extracelular 681
- Las bacterias patógenas pueden inyectar proteínas en las células animales por medio del aparato de secreción tipo III 681

16.5 Direccionamiento de proteínas a mitocondrias y cloroplastos 683

- El N-terminal anfipático de las secuencias de señalización dirige las proteínas hacia la matriz mitocondrial 684
- La incorporación mitocondrial de proteínas requiere receptores en la membrana externa y translocones en ambas membranas 684
- Estudios con proteínas quiméricas demuestran características importantes de la entrada en las mitocondrias 686
- Se necesita un triple aporte de energía para incorporar proteínas a la mitocondria 686
- Múltiples señales y vías dirigen las proteínas hacia los compartimientos submitocondriales 687
- El direccionamiento de las proteínas a la estroma del cloroplasto es similar al de las proteínas hacia la matriz mitocondrial 691
- Las proteínas son direccionadas a los tilacoides por mecanismos relacionados con la translocación a través de la membrana de las bacterias 691

16.6 Direccionamiento de las proteínas peroxisómicas 693

- Un receptor citosólico dirige las proteínas con una secuencia SKL en el C-terminal hacia la matriz del peroxisoma 693
- Las proteínas de la membrana y de la matriz del peroxisoma se incorporan por vías diferentes 694

17 Tránsito vesicular, secreción y endocitosis 701**17.1 Técnicas para el estudio de la vía secretoria 703**

- El transporte de proteínas a través de la vía secretoria puede estudiarse en las células vivas 703
- Los mutantes de las levaduras definen las etapas principales y muchos componentes del transporte vesicular 705
- Los ensayos de transporte en sistemas libres de células permiten la disección de los pasos individuales del transporte vesicular 706

17.2 Mecanismos moleculares del tránsito vesicular 707

- El ensamblaje de una cubierta de proteínas conduce a la formación de vesículas y a la selección de moléculas carga 708
- Un grupo conservado de proteínas GTPasa interruptoras controla el ensamblaje de diferentes cubiertas vesiculares 709
- Las secuencias de señalización sobre las proteínas carga hacen contactos moleculares específicos con las proteínas de la cubierta 710
- Las GTPasas Rab controlan la ubicación de vesículas sobre las membranas diana 711
- Conjuntos apareados de proteínas SNARE median la fusión de vesículas con las membranas diana 712
- La disociación de los complejos SNARE después de la fusión de la membrana es conducida por la hidrólisis de ATP 713
- Los cambios conformacionales en proteínas de cubierta viral desencadenan la fusión de la membrana 713

17.3 Tránsito vesicular en las etapas iniciales de la vía secretoria 715

- Las vesículas COPII median el transporte desde el RE hacia el Golgi 716
- Las vesículas COPI median el transporte retrógrado dentro del Golgi y desde el Golgi hacia el RE 716
- El transporte anterógrado a través del Golgi se produce mediante progresión cisternal 718

17.4 Clasificación y procesamiento de proteínas en las etapas finales de la vía secretoria 719

- Las vesículas recubiertas de clatrina, de proteínas adaptadoras o de ambas median varios pasos del transporte 720
- La dinamina es necesaria para el desprendimiento de las vesículas de clatrina 721
- Los residuos de manosa 6-fosfato dirigen las proteínas solubles a los lisosomas 721
- El estudio de las enfermedades de almacenamiento lisosómico reveló componentes clave de la vía de clasificación lisosómica 723
- La agregación de proteínas en el *trans*-Golgi puede funcionar para clasificar proteínas en las vesículas de secreción regulada 724
- Algunas proteínas experimentan un procesamiento proteolítico después de dejar la red *trans*-Golgi 724
- Diversas vías distribuyen las proteínas de membrana hacia la región apical o basolateral de las células polarizadas 726

17.5 Endocitosis mediada por receptor y clasificación de las proteínas internalizadas 727

- Los receptores de lipoproteínas de baja densidad y otros ligandos contienen señales de clasificación que los marcan para la endocitosis 729

El pH ácido de los endosomas tardíos hace que la mayoría de los complejos receptor-ligando se disocien 730

La vía endocítica distribuye el hierro a las células sin disociar del complejo receptor-transferrina en los endosomas 731

Vesículas especializadas entregan componentes celulares a los lisosomas para su degradación 732

Los retrovirus brotan desde la membrana plasmática mediante un proceso similar a la formación de endosomas multivesiculares 733

La transcitosis moviliza algunos ligandos endocitados a través de una capa de células epiteliales. 735

17.6 Formación y función de las vesículas sinápticas 735

Las vesículas sinápticas cargadas con neurotransmisores se localizan cerca de la membrana plasmática 736

Una proteína de unión al calcio regula la fusión de vesículas sinápticas con la membrana plasmática 736

Las moscas mutantes que carecen de dinamina no pueden reciclar las vesículas sinápticas 738

18 Metabolismo y movimiento de los lípidos 743

18.1 Fosfolípidos y esfingolípidos: síntesis y movimiento intracelular 745

Los ácidos grasos son precursores de los fosfolípidos y otros componentes de la membrana 745

Los ácidos grasos no esterificados se mueven dentro de las células unidos a proteínas citosólicas pequeñas 746

La incorporación de ácidos grasos a los lípidos de membrana tiene lugar sobre las membranas de los orgánulos 747

Las flipasas mueven fosfolípidos desde una hojuela de la membrana a la hojuela opuesta 748

18.2 Colesterol: un lípido de membrana multifuncional 750

El colesterol es sintetizado por enzimas en el citosol y en la membrana del RE 751

Numerosas moléculas bioactivas se producen a partir del colesterol y de sus precursores biosintéticos 752

El colesterol y los fosfolípidos son transportados entre los orgánulos mediante mecanismos independientes del Golgi 752

18.3 Movimiento lipídico hacia adentro y hacia afuera de las células 754

Los transportadores de la superficie celular ayudan a movilizar ácidos grasos a través de la membrana plasmática 755

Las proteínas ABC median la salida celular de fosfolípidos y colesterol 755

Los lípidos pueden salir o ingresar en grandes complejos lipoproteicos bien definidos 757

Las lipoproteínas se producen en el RE, salen por la vía secretoria y se remodelan en la circulación 758

Las células utilizan diversos mecanismos mediados por proteínas para incorporar lípidos asociados a proteínas 759

El análisis de la hipercolesterolemia familiar reveló la vía para la endocitosis mediada por receptor de partículas LDL 760

Los ésteres de colesterol en las lipoproteínas pueden ser incorporados selectivamente por el receptor SR-BI 762

18.4 Regulación por retroalimentación del metabolismo lipídico celular 763

El transporte del RE al Golgi y la activación proteolítica controlan la actividad de los factores de transcripción SREBP 764

Múltiples SREBP regulan la expresión de numerosas proteínas metabolizadoras de lípidos 765

Los miembros de la superfamilia de receptores nucleares contribuyen a la regulación de los lípidos en las células y en el cuerpo como un todo 766

18.5 Biología celular de la aterosclerosis, el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular 767

La inflamación arterial y la incorporación celular de colesterol marcan las etapas iniciales de la aterosclerosis 768

Las placas ateroscleróticas pueden impedir el flujo sanguíneo y conducir a infarto de miocardio y accidente cerebrovascular 769

La captación de LDL (colesterol malo) independiente de LDLR lleva a la formación de células espumosas 770

El transporte inverso del colesterol mediante la HDL (colesterol bueno) protege contra la aterosclerosis 770

Dos tratamientos para la aterosclerosis se basan en el metabolismo del colesterol celular regulado por SREBP 771

VI Citoesqueleto

19 Microfilamentos y filamentos intermedios 779

19.1 Estructuras de actina 780

La actina es antigua, abundante y está muy conservada 780

Los monómeros de actina G se ensamblan para formar largos polímeros helicoidales de actina F 781

La actina F presenta polaridad estructural y funcional	782
Los dominios CH y otras proteínas organizan los microfilamentos en haces y retículos	782

19.2 Dinámica del ensamblaje de actina 784

La polimerización de actina in vitro se efectúa en tres pasos	784
Los filamentos de actina crecen con mayor rapidez en el extremo (+) que en el extremo (-)	785
Toxinas que alteran el equilibrio entre los monómeros de actina	786
La polimerización de actina está regulada por proteínas que se unen a la actina G	786
Las proteínas seccionadoras se unen a los filamentos y crean nuevos extremos de actina	787
Las proteínas que recubren la actina estabilizan la actina F	788
Las proteínas Arp2/3 ensamblan filamentos ramificados	788
Los movimientos intracelulares y los cambios en la forma celular son dirigidos por la polimerización de la actina	789

19.3 Movimientos celulares impulsados por miosina 791

Las miosinas son una gran superfamilia de proteínas motoras mecanoquímicas	791
Las cabezas de miosina caminan sobre los filamentos de actina con pasos discretos	793
Las vesículas unidas a miosina son transportadas sobre filamentos de actina	794
La actina y la miosina II forman haces contráctiles en las células no musculares	796
En el músculo esquelético los filamentos gruesos y delgados están ordenados y se deslizan unos sobre otros durante la contracción	797
La contracción del músculo esquelético está regulada por Ca^{2+} y por proteínas que se unen a la actina	798
Los mecanismos dependientes de miosina controlan la contracción en el músculo liso y en las células no musculares	799

19.4 Locomoción celular 800

El movimiento celular coordina la generación de fuerza y la adhesión de la célula	801
En el movimiento ameboide intervienen transiciones gel-sol reversibles de los retículos de actina	803
La migración de las células es coordinada por señales externas y vías de transducción de señales	803

19.5 Filamentos intermedios 805

Los filamentos intermedios difieren de otras fibras citoesqueléticas en estabilidad, tamaño y estructura	806
Las proteínas de los filamentos intermedios se clasifican de acuerdo con su distribución en tejidos específicos	806

Todas las proteínas de los filamentos intermedios tienen un dominio central conservado y se organizan de modo similar	808
Los filamentos intermedios son dinámicos	809
Diversas proteínas establecen enlaces cruzados entre los filamentos intermedios y otras estructuras celulares	810
Los retículos de FI forman varias estructuras de soporte y se conectan a las membranas celulares	810
La alteración de las redes de queratina produce ampollas	811

20 Microtúbulos 817

20.1 Organización y dinámica de los microtúbulos 818

Subunidades heterodiméricas de tubulina componen la pared de los microtúbulos	819
El ensamblaje y el desarmado de los microtúbulos tiene lugar en mayor medida en el extremo (+)	820
La inestabilidad dinámica es una propiedad intrínseca de los microtúbulos	822
Numerosas proteínas regulan la dinámica de los microtúbulos y su unión cruzada a otras estructuras	823
La colchicina y otros fármacos alteran la dinámica de los microtúbulos	825
Los MTOC orientan la mayor parte de los microtúbulos y determinan la polaridad celular	825
El complejo en anillo de γ -tubulina nuclea la polimerización de las subunidades de tubulina	827
Los microtúbulos organizan los orgánulos y las vesículas citoplasmáticas	828

20.2 Movimientos impulsados por cinesina y dineína 829

El transporte axónico a lo largo de los microtúbulos tiene lugar en ambas direcciones	829
La cinesina I impulsa el transporte anterógrado de vesículas en los axones	831
La mayor parte de las cinesinas son proteínas motoras que se desplazan hacia el extremo (+)	832
Las dineínas citosólicas son proteínas motoras dirigidas al extremo (-) que se unen a su carga a través de la dinactina	833
Varias proteínas motoras a veces transportan la misma carga	834
Los cilios y los flagelos de los eucariontes contienen un centro formado por un doblete de microtúbulos tachonado con dineínas axonémicas	835
El movimiento rítmico de cilios y flagelos se produce por el deslizamiento controlado de los dobletes de microtúbulos externos	837

20.3 Dinámica de los microtúbulos y proteínas motoras en la mitosis 838

El aparato mitótico es una máquina de microtúbulos para separar los cromosomas	839
--	-----

El cinetocoro es un complejo proteico del centrómero que captura y colabora en el transporte de los cromosomas	841
Los centrosomas duplicados se alinean y comienzan a separarse en la profase	841
La formación del huso mitótico de la metafase requiere proteínas motoras y microtúbulos dinámicos	843
En la anafase los cromosomas se separan y el huso se elonga	845
Los microtúbulos y los microfilamentos trabajan en cooperación durante la citocinesis	847
Las células vegetales reorganizan sus microtúbulos y construyen una nueva pared celular durante la mitosis	848

VII Ciclo celular y control de la proliferación celular

21 Regulación del ciclo celular eucarionte 853

21.1 Panorama general del ciclo celular y su control 854

El ciclo celular es una serie ordenada de acontecimientos que conducen a la replicación celular	854
La fosforilación y la degradación regulada de las proteínas controla el pasaje a través del ciclo celular	855
Se usaron diversos sistemas experimentales para identificar y aislar las proteínas de control del ciclo celular	856

21.2 Estudios bioquímicos con ovocitos, huevos y embriones tempranos 858

El factor promotor de la maduración (MPF) estimula la maduración meiótica de los ovocitos y la mitosis de las células somáticas	859
La ciclina mitótica se identificó primero en embriones tempranos de erizo de mar	860
Los niveles de ciclina B y la actividad cinasa del factor promotor de la mitosis (MPF) cambian juntos en extractos de huevos de <i>Xenopus</i> en ciclo	861
El complejo promotor de la anafase (APC) controla la degradación de las ciclinas mitóticas y la salida de la mitosis	862

21.3 Estudios genéticos con *S. pombe* 864

Un complejo muy conservado similar al MPF controla la entrada en la mitosis en <i>S. pombe</i>	865
La fosforilación de la subunidad CDK regula la actividad cinasa del MPF	865
Los cambios de conformación inducidos por la unión y la fosforilación de la ciclina aumentan la actividad del MPF	866
Otros mecanismos también controlan la entrada en la mitosis regulando la actividad del MPF	867

21.4 Mecanismos moleculares de regulación de los eventos mitóticos 868

La fosforilación de laminas nucleares y otras proteínas promueve los eventos mitóticos tempranos	868
La separación de las cromátidas hermanas inicia la anafase	870
El reensamblaje de la envoltura nuclear y la citocinesis dependen de la actividad sin oposición de una fosfatasa constitutiva	873

21.5 Estudios genéticos con *S. cerevisiae* 874

Una cinasa dependiente de ciclina (CDK) es fundamental para la entrada en fase S de <i>S. cerevisiae</i>	874
Tres ciclinas de G ₁ se asocian con la CDK de <i>S. cerevisiae</i> para formar factores promotores de fase S	875
La degradación del inhibidor de fase S desencadena la replicación del DNA	878
Múltiples ciclinas dirigen la actividad cinasa de la CDK de <i>S. cerevisiae</i> durante diferentes fases del ciclo celular	878
La fosfatasa Cdc14 promueve la salida de la mitosis	879
La replicación en cada origen comienza solo una vez durante el ciclo celular	879

21.6 Control del ciclo celular en las células de mamífero 881

El punto de restricción de los mamíferos es análogo al START de las células de levadura	882
Numerosas CDK y ciclinas regulan el pasaje de células de mamífero por el ciclo celular	883
La expresión regulada de dos clases de genes hace retornar las células de mamífero en G ₀ al ciclo celular	883
El pasaje a través del punto de restricción depende de la fosforilación de la proteína Rb supresora de tumores	884
La ciclina A es necesaria para la síntesis de DNA y la CDK1 para la entrada en la mitosis	885
Dos tipos de inhibidores de los complejos ciclina-CDK contribuyen al control del ciclo celular en los mamíferos	886

21.7 Puntos de control en la regulación del ciclo celular 886

La presencia de DNA no replicado impide la entrada en la mitosis	888
El ensamblaje inadecuado del huso mitótico impide la iniciación de la anafase	888
La red de salida de la mitosis controla la separación apropiada de los cromosomas hijos	888
La detención del ciclo celular en células con DNA dañado depende de supresores tumorales	889

21.8 Meiosis: un tipo especial de división celular 890

- La represión de las ciclinas de G₁ y de la Ime2 específica de meiosis impide la replicación del DNA en la meiosis II 890
- El entrecruzamiento y el Rec8 específico de meiosis son necesarios para la separación especializada de los cromosomas durante la meiosis I 891

22 Nacimiento, linaje y muerte de la célula 899**22.1 El nacimiento de las células 900**

- Las células madre generan otras células madre y células diferenciadas 900
- Las células madre embrionarias cultivadas pueden diferenciarse en diversos tipos celulares 901
- Los tejidos son mantenidos por poblaciones asociadas de células madre 902
- Los destinos celulares se restringen progresivamente durante el desarrollo 906
- Se conoce el linaje celular completo de *C. elegans* 907
- Los mutantes heterocrónicos proporcionan claves acerca del control del linaje celular 908

22.2 Especificación del tipo de célula en las levaduras 910

- Los factores de transcripción codificados en el locus *MAT* actúan en forma concertada con MCM1 para especificar el tipo de célula 910
- Los complejos MCM1 y α 1-MCM1 activan la transcripción génica 911
- Los complejos α 2-MCM1 y α 2-a1 reprimen la transcripción 912
- Las feromonas inducen el apareamiento de las células α y a para generar un tercer tipo de célula 912

22.3 Especificación y diferenciación del músculo 913

- Las somitas embrionarias dan origen a los mioblastos, los precursores de las células musculares esqueléticas 914
- Los genes miogénicos se identificaron por primera vez en estudios con fibroblastos en cultivo 914
- Los factores reguladores musculares (MRF) y los factores amplificadores de miocitos (MEF) actúan en forma concentrada para conferir especificidad miogénica 915
- La diferenciación terminal de los mioblastos se encuentra bajo control positivo y negativo 916
- Las señales entre célula y célula son cruciales para la determinación del destino de las células musculares y la migración de los mioblastos 917

- Las proteínas reguladoras bHLH actúan en la creación de otros tejidos 918

22.4 Regulación de la división celular asimétrica 919

- La conversión del tipo de apareamiento de las levaduras depende de la división celular asimétrica 920
- En los extremos opuestos de los neuroblastos en división en *Drosophila* se localizan proteínas críticas reguladoras de la asimetría 921
- La orientación del huso mitótico está vinculada a los factores de asimetría celular citoplasmática 923

22.5 Muerte celular y su regulación 924

- La muerte celular programada tiene lugar por apoptosis 924
- Las neurotrofinas estimulan la supervivencia de las neuronas 925
- Una cascada de proteínas caspasas actúan en una vía apoptótica 927
- Los reguladores proapoptóticos permiten la activación de caspasa en ausencia de factores tróficos 928
- Algunos factores tróficos inducen la desactivación de un regulador proapoptótico 929
- El factor de necrosis tumoral y las señales de muerte relacionadas estimulan la muerte celular al activar a caspasas 930

23 Cáncer 935**23.1 Células tumorales e inicio del cáncer 936**

- Las células tumorales metastásicas son invasoras y pueden diseminarse 936
- Los cánceres suelen originarse en células en proliferación 937
- El crecimiento tumoral requiere la formación de nuevos vasos sanguíneos 938
- Las células cultivadas pueden ser transformadas en células tumorales 939
- El modelo de incidencias múltiples de inducción de cáncer está sustentado por varias líneas de evidencia 940
- Las mutaciones oncogénicas sucesivas pueden rastrearse en el cáncer de colon 941

23.2 Bases genéticas del cáncer 943

- Las mutaciones con ganancia de función convierten protooncogenes en oncogenes 944
- Los virus causantes de cáncer contienen oncogenes o activan protooncogenes celulares 945
- Las mutaciones con pérdida de función en genes supresores de tumores son oncogénicas 946
- Las mutaciones hereditarias en los genes supresores de tumores incrementan el riesgo de cáncer 946
- Las aberraciones en las vías de señalización que controlan el desarrollo están asociadas con muchos cánceres 948

El análisis de los patrones de expresión con micromatrices de DNA puede revelar diferencias sutiles entre las células tumorales	950	La falla del punto de control del ciclo celular también puede conducir a la aneuploidía en las células tumorales	961
23.3 Mutaciones oncogénicas en las proteínas que promueven la proliferación celular	951	23.5 Papel de los carcinógenos y reparación del DNA en el cáncer	961
Los receptores oncogénicos pueden promover la proliferación en ausencia de factores de crecimiento externos	951	La DNA polimerasa introduce errores de copiado y también los corrige	962
Los activadores virales de los receptores del factor de crecimiento actúan como oncoproteínas	953	El daño químico al DNA puede conducir a las mutaciones	963
Muchos oncogenes codifican proteínas transductoras de señales activas constitutivamente	953	Algunos carcinógenos están asociados con cánceres específicos	963
La producción inapropiada de factores nucleares de transcripción puede inducir la transformación	955	La pérdida de sistemas de escisión-reparación del DNA de alta fidelidad puede conducir al cáncer	964
		La escisión de bases se utiliza para reparar bases dañadas y apareamientos incorrectos de una sola base	965
		La pérdida de reparación por escisión del apareamiento incorrecto conduce a cáncer de colon y otros	965
23.4 Mutaciones que provocan pérdida de inhibición del crecimiento y controles del ciclo celular	956	La reparación por escisión de nucleótidos se diluyó mediante el estudio de la xerodermia pigmentosa, una predisposición hereditaria a los cánceres de piel	966
Las mutaciones que producen el pasaje desregulado desde la fase G ₁ a la S son oncogénicas	957	Dos sistemas reparan las roturas de doble hélice en el DNA	967
Las mutaciones con pérdida de función que afectan a las proteínas remodeladoras de la cromatina contribuyen a los tumores	958	La expresión de la telomerasa contribuye a la inmortalización de las células cancerosas	969
La pérdida de p53 anula el punto de control del DNA dañado	958	Glosario	G1
Los genes apoptóticos pueden funcionar como protooncogenes o genes supresores de tumores	960	Índice analítico	I-1