

ÍNDICE

I Fundamentos químicos y moleculares

1 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 <i>in vivo</i> 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		
El ATP es generado durante la fotosíntesis y la respiración	53	3.4 Los motores moleculares y el trabajo mecánico de las células	79
El NAD ⁺ y el FAD acoplan muchas reacciones biológicas de oxidorreducción	54	Los motores moleculares convierten energía en movimiento	79
		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	Moléculas pequeñas regulan la expresión de muchos genes bacterianos a través de los represores de unión al DNA	116
3.6 Purificación, detección y caracterización de las proteínas	86	La transcripción por RNA polimerasa σ^{50} es controlada por activadores que se unen lejos del promotor	116
La centrifugación puede separar partículas y moléculas que difieren en masa o densidad	86	Muchas respuestas bacterianas son controladas por sistemas reguladores de dos componentes	117
La electroforesis separa moléculas según su relación carga/masa	87	4.4 Los tres funciones del RNA en la Traducción	119
La cromatografía en fase líquida separa proteínas por su masa, carga o afinidad de unión	90	El RNA mensajero exporta información del DNA en un código genético de tres letras	119
Los ensayos de anticuerpos o de enzimas altamente específicas pueden detectar proteínas individuales	92	La estructura plegada de tRNA promueve sus funciones decodificadoras	121
Los radioisótopos son herramientas indispensables para detectar moléculas biológicas	93	A menudo se produce un apareamiento no estándar de bases entre codones y anticodones	122
La espectrometría de masa mide la masa de las proteínas y de los péptidos	94	La aminoacil-tRNA sintetasa activa los aminoácidos al unirlos mediante enlaces covalentes a los tRNA	123
La estructura primaria de las proteínas puede determinarse por métodos químicos y a partir de secuencias génicas	95	Los ribosomas son estructuras sintetizadoras de proteínas	123
Los péptidos con una secuencia definida pueden sintetizarse químicamente	95	4.5 Pasos de la síntesis de proteínas sobre los ribosomas	125
La conformación proteica se determina mediante métodos físicos sofisticados	95	El codón de iniciación AUG es reconocido por el metionil-tRNA ^{Met}	125
4 Mecanismos genéticos moleculares básicos	101	La iniciación de la traducción suele ocurrir cerca del primer AUG más próximo al extremo 5' de un mRNA	126
4.1 Estructura de los ácidos nucleicos	102	Durante la elongación de la cadena cada aminoacil-tRNA entrante se mueve a través de tres sitios ribosómicos	127
Una hebra de ácidos nucleicos es un polímero lineal con direccionalidad de un extremo a otro	103	La traducción es finalizada por factores de liberación una vez que se alcanza un codón de terminación	129
El DNA nativo es una doble hélice de hebras complementarias y antiparalelas	103	Los polisomas y el reciclaje rápido de los ribosomas aumentan la eficiencia de la traducción	130
Las hebras del DNA pueden separarse de manera reversible	105	4.6 Replicación del DNA	131
Muchas moléculas de DNA son circulares	106	La DNA polimerasa requiere un cebador para iniciar la replicación	132
Los diferentes tipos de RNA exhiben diversas conformaciones relacionadas con sus funciones	107	El DNA bicatenario se desenrolla y las hebras hijas se forman en la horquilla de replicación del DNA	133
4.2 Transcripción de genes codificadores de proteínas y formación de mRNA funcional	108	La helicasa, la primasa, la DNA polimerasa y otras proteínas participan en la replicación del DNA	133
La RNA polimerasa transcribe una hebra molde de DNA para formar una hebra complementaria de RNA	109	La replicación del DNA suele ocurrir de manera bidireccional a partir de cada origen	135
La organización de los genes es diferente en el DNA de procariontes y eucariontes	111	4.7 Virus: parásitos del sistema genético celular	137
Los precursores de mRNA de los eucariontes son procesados para formar los mRNA funcionales	112	El rango de huéspedes de los virus es restringido	137
El corte y empalme alternativo del RNA incrementa el número de proteínas expresadas a partir de un gen eucarionte único	113	Las cápsidas virales son disposiciones regulares de uno o algunos tipos de proteína	137
4.3 Control de la expresión génica en los procariontes	115	Los virus pueden ser clonados y contados por ensayos en placa	138
Se puede reprimir o activar la iniciación de la transcripción del operón <i>lac</i>	115	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 eucariote 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 le 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	El hialuronano resiste la compresión y facilita la migración celular	219
6.1 Adhesión entre células y entre célula y matriz: una visión general	199	La asociación de hialuronano y proteoglicanos forma agregados complejos grandes	219
Las moléculas de adhesión celular se unen entre sí y con las proteínas intracelulares	199	Las fibronectinas conectan muchas células a colágenos fibrosos y otros componentes matriciales	220
La matriz extracelular participa en la adhesión y en otras funciones	201	6.5 Interacciones adhesivas y células no epiteliales	223
La diversidad de los tejidos animales depende de la evolución de moléculas de adhesión con diversas propiedades	201	Las estructuras adhesivas que contienen integrina conectan física y funcionalmente la matriz extracelular y el citoesqueleto en las células no epiteliales	223
6.2 Tejidos epiteliales laminares: uniones y moléculas de adhesión	201	La diversidad de las interacciones entre integrina y ligando contribuye a numerosos procesos biológicos	225
Las uniones especializadas ayudan a definir la estructura y función de las células epiteliales	202	La adhesión entre célula y matriz es modulada por variaciones en la actividad de unión y por la cantidad de integrinas	225
Las adhesiones homófilas dependientes del Ca^{2+} entre células, en las uniones adhesivas y en los desmosomas son mediadas por las cadherinas	204	Las conexiones moleculares entre la matriz extracelular y el citoesqueleto son defectuosas en la distrofia muscular	226
Las uniones estrechas sellan las cavidades corporales y restringen la difusión de los componentes de la membrana	206	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
Las diferencias en la permeabilidad de las uniones estrechas pueden controlar el pasaje de moléculas pequeñas a través del epitelio	208	El movimiento de los leucocitos hacia el interior de los tejidos depende de una secuencia precisa de diversas combinaciones de interacciones adhesivas	227
Muchas interacciones entre célula y matriz y algunas entre células son mediadas por integrinas	208	Las uniones de hendidura compuestas de conexinas les permiten a las moléculas pequeñas pasar entre las células adyacentes	229
6.3 La matriz extracelular de las láminas epiteliales	209	6.6 Tejidos vegetales	231
La lámina basal proporciona un soporte para las láminas epiteliales	210	La pared de la célula vegetal es un laminado de fibrillas de celulosa en una matriz de glucoproteínas	232
El colágeno tipo IV que forma láminas es el componente estructural principal de la lámina basal	211	La pérdida de rigidez de la pared celular permite la elongación de las células vegetales	232
La laminina, una proteína multiadhesiva de la matriz, ayuda a establecer enlaces cruzados entre los componentes de la lámina basal	212	Los plasmodesmos conectan directamente el citosol de células adyacentes en las plantas superiores	233
Los proteoglicanos secretados y los de la superficie celular son expresados por muchos tipos de célula	213	Sólo unas pocas moléculas adhesivas han sido identificadas en las plantas	234
Las modificaciones en las cadenas de glucosaminoglicanos (GAG) pueden determinar las funciones de los proteoglicanos	215	6.7 Crecimiento y uso de los cultivos celulares	235
6.4 La matriz extracelular de los tejidos no epiteliales	216	El cultivo de células animales requiere medios ricos en nutrientes y superficies sólidas especiales	235
Los colágenos fibrilares son las principales proteínas fibrosas de la matriz extracelular del tejido conectivo	217	Los cultivos celulares primarios y las cepas celulares tienen un período de vida limitado	236
La formación de las fibrillas de colágeno comienza en el retículo endoplasmático y se completa fuera de la célula	217	Las células transformadas proliferan indefinidamente en un cultivo	236
Los colágenos tipos I y II forman diversas estructuras y se asocian con distintos colágenos no fibrilares	218	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 patch clamp	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 acetyl 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 tilacooides	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 <i>a</i> 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
- La actividad relativa de los fotosistemas I y II está regulada 340

8.6 Metabolismo del CO_2 durante la fotosíntesis 342

- La fijación del CO_2 se produce en la estroma de los cloroplastos 342
- La síntesis de sacarosa por incorporación del CO_2 fijado se completa en el citosol 344
- La luz y la rubisco activasa estimulan la fijación de CO_2 344
- La fotorrespiración, que compite con la fotosíntesis, está reducida en las plantas que fijan el CO_2 por la vía C_4 345
- La sacarosa es transportada desde las hojas a través del floema a todos los tejidos vegetales 347

III Genética y biología molecular

9 Técnicas de genética molecular y genómica 351

9.1 Análisis genético de mutaciones para identificar y estudiar genes 352

- Los alelos mutantes recesivos y dominantes por lo general tienen efectos opuestos en la función del gen 353
- La segregación de mutaciones en experimentos de cruza de cepas revela si son dominantes o recesivas 354
- Las mutaciones condicionales pueden utilizarse para estudiar genes esenciales en la levadura 356
- Las mutaciones letales recesivas en diploides pueden identificarse por endogamia y mantenerse en los heterocigotos 357
- Los análisis de complementación determinan si distintas mutaciones recesivas se encuentran en el mismo gen 357
- Los mutantes dobles son útiles para la valoración del orden en el cual funcionan las proteínas 358
- La supresión genética y la letalidad sintética pueden revelar proteínas interactuantes o redundantes 359

9.2 Clonación del DNA mediante métodos de DNA recombinante 361

- Las enzimas de restricción y las DNA ligasas permiten la inserción de los fragmentos de DNA en los vectores de clonación 361
- Los plásmidos de *E. coli* son vectores apropiados para la clonación de fragmentos aislados de DNA 363
- Los bacteriófagos λ son vectores que permiten la construcción eficiente de grandes genotecas de DNA 364

- Los cDNA preparados por transcripción inversa de los mRNA celulares pueden ser clonados para preparar genotecas de cDNA 365
- Las genotecas pueden analizarse mediante hibridación a sondas de oligonucleótidos 367
- Las sondas de oligonucleótidos se diseñan tomando como base secuencias proteicas parciales 368
- Las genotecas de levadura pueden construirse con vectores lanzaderas (*shuttle*) y detectarse por complementación funcional 369

9.3 Caracterización y uso de fragmentos clonados de DNA 371

- La electroforesis en gel permite la separación del DNA del vector de los fragmentos clonados 371
- Las moléculas de DNA clonado son secuenciadas con rapidez mediante el método de terminación de cadena o método dideoxi 372
- La reacción en cadena de la polimerasa amplifica una secuencia específica de DNA a partir de una mezcla compleja 375
- Las técnicas de inmunotransferencia permiten la detección de fragmentos de DNA y mRNA específicos con sondas de DNA 376
- Los sistemas de expresión de *E. coli* pueden producir grandes cantidades de proteínas a partir de genes clonados 377
- Los vectores de expresión plasmídicos pueden diseñarse para utilizarlos en células animales 378

9.4 Genómica: análisis amplio del genoma, de la estructura de genes y de la expresión 380

- Las secuencias almacenadas sugieren funciones de genes y proteínas de identificación reciente 380
- La comparación de secuencias relacionadas de especies diferentes puede otorgar claves acerca del parentesco evolutivo entre proteínas 382
- Los genes pueden identificarse dentro de secuencias del DNA genómico 383
- El tamaño del genoma de un organismo no está directamente relacionado con su complejidad biológica 384
- Las micromatrices de DNA pueden utilizarse para evaluar la expresión de muchos genes de una vez 385
- El análisis de grupos (*clusters*) de experimentos de expresión múltiple identifica genes coregulados 386

9.5 Inactivación de la función de genes específicos en los eucariotes 387

- Los genes de levaduras normales pueden ser reemplazados con alelos mutantes mediante recombinación homóloga 387
- La transcripción de genes ligados a un promotor regulable puede controlarse experimentalmente 388
- 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 ITR y se comportan como retrovirus intracelulares 417
- Los retrotransposones que carecen de ITR 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 polirémicos 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 eucariote 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
- Las 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 los 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 eucariotes 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-rRNA 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 adenililciclasa 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 adenililciclasa 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 β y activación directa de Smad 574

El TGF β se forma por el corte de un precursor inactivo secretado	574
Los receptores de señalización del TGF β tienen actividad de serina o treonina cinasa	575
Los receptores para TGF β 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 β 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 tirosina	583

Los dominios SH2 y PTB se fijan a secuencias específicas que rodean a los residuos fosforilosina	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 corrientes 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 retrasmisión	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 secretoras a través de la membrana del RE 659

- Una secuencia de señalización N-terminal hidrófoba dirige las proteínas secretoras 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 secretoras 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 tilacooides 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 inerruptoras 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 <i>trans</i> -Golgi puede funcionar para clasificar proteínas en las vesículas de secreción regulada	724
Algunas proteínas experimentan un procesamiento proteolítico después de dejar la red <i>trans</i> -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 el 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 EI 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 kinesina y dineína 829

- El transporte axónico a lo largo de los microtúbulos tiene lugar en ambas direcciones 829
- La kinesina I impulsa el transporte anterógrado de vesículas en los axones 831
- La mayor parte de las kinesinas 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	Las proteínas reguladoras bHLH actúan en la creación de otros tejidos	918
La represión de las ciclinas de G ₁ y de la Ime2 específica de meiosis impide la replicación del DNA en la meiosis II	890	22.4 Regulación de la división celular asimétrica	919
El entrecruzamiento y el Rec8 específico de meiosis son necesarios para la separación especializada de los cromosomas durante la meiosis I	891	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 <i>Drosophila</i> se localizan proteínas críticas reguladoras de la asimetría	921
22 Nacimiento, linaje y muerte de la célula	899	La orientación del huso mitótico está vinculada a los factores de asimetría celular citoplasmática	923
22.1 El nacimiento de las células	900	22.5 Muerte celular y su regulación	924
Las células madre generan otras células madre y células diferenciadas	900	La muerte celular programada tiene lugar por apoptosis	924
Las células madre embrionarias cultivadas pueden diferenciarse en diversos tipos celulares	901	Las neurotrofinas estimulan la supervivencia de las neuronas	925
Los tejidos son mantenidos por poblaciones asociadas de células madre	902	Una cascada de proteínas caspasas actúan en una vía apoptótica	927
Los destinos celulares se restringen progresivamente durante el desarrollo	906	Los reguladores proapoptóticos permiten la activación de caspasa en ausencia de factores tróficos	928
Se conoce el linaje celular completo de <i>C. elegans</i>	907	Algunos factores tróficos inducen la desactivación de un regulador proapoptótico	929
Los mutantes heterocrónicos proporcionan claves acerca del control del linaje celular	908	El factor de necrosis tumoral y las señales de muerte relacionadas estimulan la muerte celular al activar a caspasas	930
22.2 Especificación del tipo de célula en las levaduras	910	23 Cáncer	935
Los factores de transcripción codificados en el locus <i>MAT</i> actúan en forma concertada con MCM1 para especificar el tipo de célula	910	23.1 Células tumorales e inicio del cáncer	936
Los complejos MCM1 y $\alpha 1$ -MCM1 activan la transcripción génica	911	Las células tumorales metastásicas son invasoras y pueden diseminarse	936
Los complejos $\alpha 2$ -MCM1 y $\alpha 2$ -a1 reprimen la transcripción	912	Los cánceres suelen originarse en células en proliferación	937
Las feromonas inducen el apareamiento de las células α y α para generar un tercer tipo de célula	912	El crecimiento tumoral requiere la formación de nuevos vasos sanguíneos	938
22.3 Especificación y diferenciación del músculo	913	Las células cultivadas pueden ser transformadas en células tumorales	939
Las somitas embrionarias dan origen a los mioblastos, los precursores de las células musculares esqueléticas	914	El modelo de incidencias múltiples de inducción de cáncer está sustentado por varias líneas de evidencia	940
Los genes miogénicos se identificaron por primera vez en estudios con fibroblastos en cultivo	914	Las mutaciones oncogénicas sucesivas pueden rastreadse en el cáncer de colon	941
Los factores reguladores musculares (MRF) y los factores amplificadores de miocitos (MEF) actúan en forma concentrada para conferir especificidad miogénica	915	23.2 Bases genéticas del cáncer	943
La diferenciación terminal de los mioblastos se encuentra bajo control positivo y negativo	916	Las mutaciones con ganancia de función convierten protooncogenes en oncogenes	944
Las señales entre célula y célula son cruciales para la determinación del destino de las células musculares y la migración de los mioblastos	917	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
23.4 Mutaciones que provocan pérdida de inhibición del crecimiento y controles del ciclo celular	956	La escisión de bases se utiliza para reparar bases dañadas y apareamientos incorrectos de una sola base	965
Las mutaciones que producen el pasaje desregulado desde la fase G ₁ a la S son oncogénicas	957	La pérdida de reparación por escisión del apareamiento incorrecto conduce a cáncer de colon y otros	965
Las mutaciones con pérdida de función que afectan a las proteínas remodeladoras de la cromatina contribuyen a los tumores	958	La reparación por escisión de nucleótidos se dilucidó mediante el estudio de la xerodermia pigmentosa, una predisposición hereditaria a los cánceres de piel	966
La pérdida de p53 anula el punto de control del DNA dañado	958	Dos sistemas reparan las roturas de doble hélice en el DNA	967
Los genes apoptóticos pueden funcionar como protooncogenes o genes supresores de tumores	960	La expresión de la telomerasa contribuye a la immortalización de las células cancerosas	969
		Glosario	G1
		Índice analítico	I-1