



# Contenido

## SECCIÓN I INTRODUCCIÓN

### 1 **Visión global de las células e investigación celular** 3

- Origen y evolución de las células 4
  - a primera célula 4
  - evolución del metabolismo 6
  - procariontas actuales 8
  - células eucariotas 9
  - el origen de los eucariotas 10
- Desarrollo de organismos multicelulares 13
- Células como modelos experimentales 17
  - E. coli 17
  - Levaduras 18
  - Caenorhabditis elegans* 18
  - Drosophila melanogaster* 19
  - Arabidopsis thaliana* 19
  - Vertebrados 20

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

- EXPERIMENTO CLAVE:  
*Cultivo celular animal* 34
- MEDICINA MOLECULAR:  
*Virus y cáncer* 37
- Resumen y palabras clave 39
- Preguntas 40
- Bibliografía 41

### 2 **Composición de las células** 43

- Moléculas de las células 43
  - Carbohidratos 44
  - Lípidos 46
  - Ácidos nucleicos 50
  - Proteínas 52
- Membranas celulares 58
  - Lípidos de membrana 58
  - Proteínas de membrana 60
  - Transporte a través de membranas celulares 62
- Proteómica: el análisis a gran escala de las proteínas celulares 65
  - Identificación de proteínas celulares 65
  - Análisis global de la localización de proteínas 67
  - Interacciones proteicas 68

- EXPERIMENTO CLAVE:  
*Plegamiento de las cadenas polipeptídicas* 54
- EXPERIMENTO CLAVE:  
*Estructura de las membranas celulares* 60
- Resumen y palabras clave 70
- Preguntas 71
- Bibliografía 72

### 3 **Metabolismo celular** 73

- Papel central de las enzimas como catalizadores biológicos 73
  - Actividad catalizadora de las enzimas 73
  - Mecanismos de catálisis enzimática 74
  - Coenzimas 76
  - Regulación de la actividad enzimática 79
- Energía metabólica 81
  - Energía libre y ATP 81
  - Generación de ATP a partir de glucosa 84
  - Producción de energía a partir de otras moléculas orgánicas 89
  - Fotosíntesis 90

- Biosíntesis de los componentes celulares 91
  - Carbohidratos 92
  - Lípidos 93
  - Proteínas 94
  - Ácidos nucleicos 96

- MEDICINA MOLECULAR:  
*Fenilcetonuria* 98
- EXPERIMENTO CLAVE:  
*Antimetabolitos y quimioterapia* 97
- Resumen y palabras clave 99
- Preguntas 100
- Bibliografía 101

## 4 Fundamentos de biología molecular 103

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

### Expresión de la información genética 110

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

ADN recombinante 116  
Endonucleasas de restricción 118  
Generación de moléculas  
  de ARN recombinante 120  
Vectores para ADN  
  recombinante 121  
Secuenciación de ADN 124  
Expresión de genes clonados 126

### Detección de ácidos nucleicos y proteínas 127

Amplificación de ADN  
  con la reacción en cadena  
  de la polimerasa 127  
Hibridación de ácidos  
  nucleicos 129  
Sonda de anticuerpos  
  para proteínas 133

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

**EXPERIMENTO CLAVE:**  
*Hipótesis del provirus de ADN 117*  
**EXPERIMENTO CLAVE:**  
*Interferencia por ARN 144*  
Resumen y palabras clave 146  
Preguntas 148  
Bibliografía 148

## SECCIÓN II FLUJO DE LA INFORMACIÓN GENÉTICA

## 5 Organización y secuenciación de los genomas celulares 153

### Complejidad de los genomas de eucariotas 153

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

### Secuencias de los genomas completos 162

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

### Cromosomas y cromatina 171

Cromatina 171  
Centrómeros 175  
Telómeros 179

### Bioinformática y biología de sistemas 180

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

**EXPERIMENTO CLAVE:**  
*Descubrimiento de los intrones 156*

**EXPERIMENTO CLAVE:**  
*El genoma humano 167*  
Resumen y palabras clave 186  
Preguntas 187  
Bibliografía 188

## 6 Replicación, mantenimiento y reorganización del ADN genómico 191

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

### Reparación del ADN 205

Inversión directa del ADN  
  dañado 207  
Reparación por escisión 209  
Reparación por escisión  
  de bases 210  
Reparación por escisión  
  de nucleótidos 210

paración acoplada  
la transcripción 213  
paración no  
complementaria 213  
tesis de ADN translesión 216  
paración de roturas  
e doble hebra 216

**organización del ADN** 217  
combinación específica  
e sitio 219  
inposición vía intermediarios  
e ADN 227  
inposición vía intermediarios  
e ARN 228  
plificación génica 232

#### EXPERIMENTO CLAVE:

*Organización de los genes  
de inmunoglobulinas* 220

#### DICCIÓN MOLECULAR:

*Recorrido de colon y reparación del ADN*  
5

Resumen y palabras clave 233  
Preguntas 235  
Bibliografía 236

## 7 Síntesis y maduración del ARN 239

**transcripción en procariontes** 239  
ARN polimerasa  
transcripción 240  
control negativo de la transcrip-  
ción y represores 242  
control positivo  
de la transcripción 245

**ARN polimerasas eucariotas**  
factores de transcripción  
generales 245

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

Transcripción por las ARN  
polimerasas I y III 249

### Regulación de la transcripción en eucariotas 251

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

### Maduración y renovación del ARN 275

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

#### EXPERIMENTO CLAVE:

*Aislamiento de un factor de transcrip-  
ción eucariótico* 259

#### EXPERIMENTO CLAVE:

*Descubrimiento del RNPsn* 284  
Resumen y palabras clave 291  
Preguntas 293  
Bibliografía 294

## 8 Síntesis de proteínas, procesamiento y regulación 297

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

### Plegamiento y procesamiento de proteínas 319

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

### Regulación de la función de las proteínas 329

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

### Degradación de proteínas 335

Vía de la ubiquitina-proteasoma 335  
Proteólisis lisosómica 338

#### EXPERIMENTO CLAVE:

*Papel catalítico del ARN ribosómico*  
304

#### EXPERIMENTO CLAVE:

*Descubrimiento de las proteína-tirosina  
quinasas* 333  
Resumen y palabras clave 339  
Preguntas 340  
Bibliografía 341

**9 Núcleo 345****Envuelta nuclear y tráfico entre el núcleo y el citoplasma 345**

Estructura de la envuelta nuclear 345

Complejo del poro nuclear 350

Transporte selectivo de proteínas desde y hacia el núcleo 353

Regulación del transporte de proteínas al núcleo 356

Transporte de ARN 357

**Organización interna del núcleo 359**

Organización de los cromosomas y expresión genética 359

Sub-compartmentos nucleares 362

**Nucléolo y procesamiento del ARNr 364**

Genes de ARN ribosómico y organización del nucléolo 365

Transcripción y procesamiento del ARNr 366

Ensamblaje de ribosomas 368

Otras funciones del nucléolo 369

**MEDICINA MOLECULAR:**

Enfermedades de la lámina nuclear 348

**EXPERIMENTO CLAVE:**

Identificación de las señales de localización nuclear 352

Resumen y palabras clave 370

Preguntas 371

Bibliografía 372

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

Reticulo endoplásmico y secreción de proteínas 374

Marcaje de las proteínas para dirigirse al retículo endoplásmico 376

Inserción de las proteínas en la membrana del RE 381

Plegamiento y procesamiento de las proteínas en el RE 386

Control de calidad en el RE 388

RE liso y síntesis de lípidos 392

Exportación de proteínas y lípidos desde el RE 395

**Aparato de Golgi 398**

Organización del Golgi 398

Glicosilación de proteínas en el Golgi 400

Metabolismo de lípidos y de polisacáridos en el Golgi 401

Distribución y exportación de proteínas desde el aparato de Golgi 403

**Mecanismo de transporte de las vesículas 405**

Aproximaciones experimentales al conocimiento del transporte de las vesículas 406

Selección de la mercancía, proteínas de la cubierta y gemación vesicular 407

Fusión de las vesículas 410

**Lisosomas 412**

Hidrolasas lisosómicas ácidas 412

Endocitosis y formación del lisosoma 414

Fagocitosis y autofagia 416

**EXPERIMENTO CLAVE:**

Hipótesis de la señal. 378

**MEDICINA MOLECULAR:**

Enfermedad de Gaucher 413

Resumen y palabras clave 417

Preguntas 419

Bibliografía 419

**11****Bioenergética y metabolismo: mitocondrias, cloroplastos y peroxisomas 421****Mitocondrias 421**

Organización y función de las mitocondrias 422

Sistema genético de las mitocondrias 424

Internalización de proteínas y formación de las mitocondrias 425

**Mecanismo de la fosforilación oxidativa 431**

Cadena de transporte de electrones 431

Acoplamiento quimiosmótico 432

Transporte de metabolitos a través de la membrana interna 436

**Cloroplastos y otros plástidos 438**

Estructura y función de los cloroplastos 438

Genoma del cloroplasto 439

Internalización y distribución de las proteínas del cloroplasto 441

Otros plástidos 443

**Fotosíntesis 446**

Transporte de electrones 446

Síntesis de ATP, 449

**Peroxisomas 450**  
Funciones de los peroxisomas 451  
Formación del peroxisoma 453

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

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

## 12 **Citoesqueleto y movimiento celular 459**

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

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

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

**Motores microtubulares y movimientos 489**

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

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

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

## 13 **Membrana plasmática 513**

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

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

por gradientes iónicos 538

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

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

## 14 **Paredes celulares, matriz extracelular e interacciones celulares 557**

**Paredes celulares 557**  
Paredes celulares bacterianas 557  
Paredes celulares eucariotas 558

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

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

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

**15 Señalización celular 589****Moléculas señalizadoras y sus receptores 589**

- Tipos de señalización célula-célula 590
- Hormonas esteroideas y superfamilia de receptores de esteroides 591
- Oxido nítrico y monóxido de carbono 593
- Neurotransmisores 594
- Hormonas peptídicas y factores de crecimiento* 595
- Eicosanoides 596
- Hormonas vegetales 598

**Funciones de los receptores de la superficie celular 599**

- Receptores asociados a proteínas G 600
- Receptores proteína-tirosina quinasa 602
- Receptores de citoquinas y proteína-tirosina quinasa no receptoras 606
- Receptores asociados a otras actividades enzimáticas 607

**Vías de transducción intracelular de señales 608**

- Vía del AMPc: segundos mensajeros y fosforilación de proteínas 608
- GMP cíclico 611
- Fosfolípidos y  $Ca^{2+}$  612
- Las vías PI 3-Kinasa/Akt y mTOR 615

- Vía de las quinasas MAP 617
- Vías JAK/STAT y TGF- $\beta$ /Smad 623
- Señalización vía NF- $\kappa$ B 625
- Vías Hedgehog Wnt y Notch 625

**Transducción de señales y citoesqueleto 628**

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

**Redes de señalización 632**

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

**EXPERIMENTO CLAVE:**

*Receptores acoplados a proteínas G y detección de olores* 601

**MEDICINA MOLECULAR:**

- Cáncer, transducción de señales y oncogenes ras* 620
- Resumen y palabras clave 635
- Preguntas 637
- Bibliografía 638

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

**Reguladores de la progresión del ciclo celular 647**

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

**Acontecimientos de la fase M 659**

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

**Meiosis y fecundación 668**

- Proceso de la meiosis 668
- Regulación de la meiosis en los oocitos 671
- Fecundación 673

**EXPERIMENTO CLAVE:**

*Descubrimiento del MPF* 649

**EXPERIMENTO CLAVE:**

- La identificación de la ciclina* 652
- Resumen y palabras clave 675
- Preguntas 677
- Bibliografía 678

**16 Ciclo celular 641****Ciclo celular eucariota 641**

- Fases del ciclo celular 642
- Regulación del ciclo celular por el crecimiento celular y por señales extracelulares 644

## 17 Muerte y renovación celular 681

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

### Células madre y el mantenimiento de los tejidos adultos 692

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

### Células madre pluripotenciales, reprogramación celular y medicina regenerativa 703

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

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

- EXPERIMENTO CLAVE:** *Cultivo de células madre embrionarias* 702
- Resumen y palabras clave 708
- Preguntas 710
- Bibliografía 710

## 18 Cáncer 713

### Desarrollo y causas del cáncer 713

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

### Virus tumorales 723

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

### Oncogenes 727

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

### Genes supresores de tumores 741

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

### Enfoques moleculares para el tratamiento del cáncer 749

- Prevención y detección precoz 749
- Tratamiento 750

### EXPERIMENTO CLAVE:

*Descubrimiento de los proto-oncogenes* 730

### MEDICINA MOLECULAR:

- Imatinib: Tratamiento del cáncer dirigido contra en oncogén bcr/abl* 752
- Resumen y palabras clave 755
- Preguntas 757
- Bibliografía 758

### Respuestas a las preguntas 761

### Glosario 771

### Índice 789