

Fibroblastos embrionarios de ratón cultivados teñidos para tres proteínas que forman el citoesqueleto. (Cortesía de Ana M. Pasapera, Clare M. Waterman.)

Moléculas, células y evolución

Nada en biología tiene sentido, excepto a la luz de la evolución.

—Theodosius Dobzhansky

(ensayo en *The American Biology Teacher* 35: 125–129, 1973)

La biología es una ciencia fundamentalmente diferente de la física o de la química, que tratan las propiedades inalterables de la materia, las cuales se pueden describir mediante ecuaciones matemáticas. Los sistemas biológicos siguen los supuestos de las reglas de la física y de la química, pero la biología es una ciencia histórica, ya que las formas y las estructuras del mundo viviente actual son el resultado de miles de millones de años de *evolución*. A través de la evolución, todos los organismos están relacionados en un árbol genealógico que se extiende desde organismos unicelulares primitivos que vivieron en el pasado distante hasta las diversas plantas, animales y microorganismos que viven en la era actual (Fig. 1-1, Cuadro 1-1). La gran visión de Charles Darwin (Fig. 1-2) fue el principio de selección natural: los organismos varían aleatoriamente y compiten dentro de su ambiente por los recursos. Sólo aquellos que sobreviven para reproducirse son capaces de transmitir sus rasgos genéticos.

A primera vista, el universo biológico parece ser sorprendentemente diverso: desde helechos diminutos hasta abetos altos, desde bacterias y

protozoarios unicelulares visibles sólo bajo un microscopio hasta animales multicelulares de todas las clases. Sin embargo, la desconcertante variedad de formas biológicas externas recubre una uniformidad poderosa: gracias a nuestro ancestro común, todos los sistemas biológicos están compuestos del mismo tipo de moléculas químicas y utilizan principios similares de organización a nivel celular. Aunque las clases básicas de moléculas biológicas se han conservado durante miles de millones de años de evolución, los patrones en los cuales son ensambladas para formar células y organismos han sufrido cambios considerables.

En la actualidad, se sabe que los **genes** están compuestos químicamente por **ácido desoxirribonucleico (DNA)**, y que, en última instancia, definen estructuras biológicas y mantienen la integración de la función celular. Muchos genes codifican **proteínas**: las moléculas primarias que forman estructuras de la célula y llevan a cabo actividades celulares. Las alteraciones en la estructura y organización de los genes, las **mutaciones**, proporcionan la variación aleatoria que puede alterar la estructura y la función biológica. Mientras que la gran mayoría de las mutaciones aleatorias no tiene efectos observables en la función de un gen o de una proteína, muchas son delecciones, y solo unas pocas confieren una ventaja evolutiva. En todos los organismos, las mutaciones en el DNA se producen constantemente; esto permite, en el transcurso del tiempo, que se produzcan alteraciones en las estructuras y

CONTENIDO

1.1	Las moléculas de la vida	4
1.2	Genomas, arquitectura y función celular	10

1.3	De las células a los tejidos: los organismos unicelulares y los metazoos se utilizan para las investigaciones de biología celular y molecular	16
-----	---	----

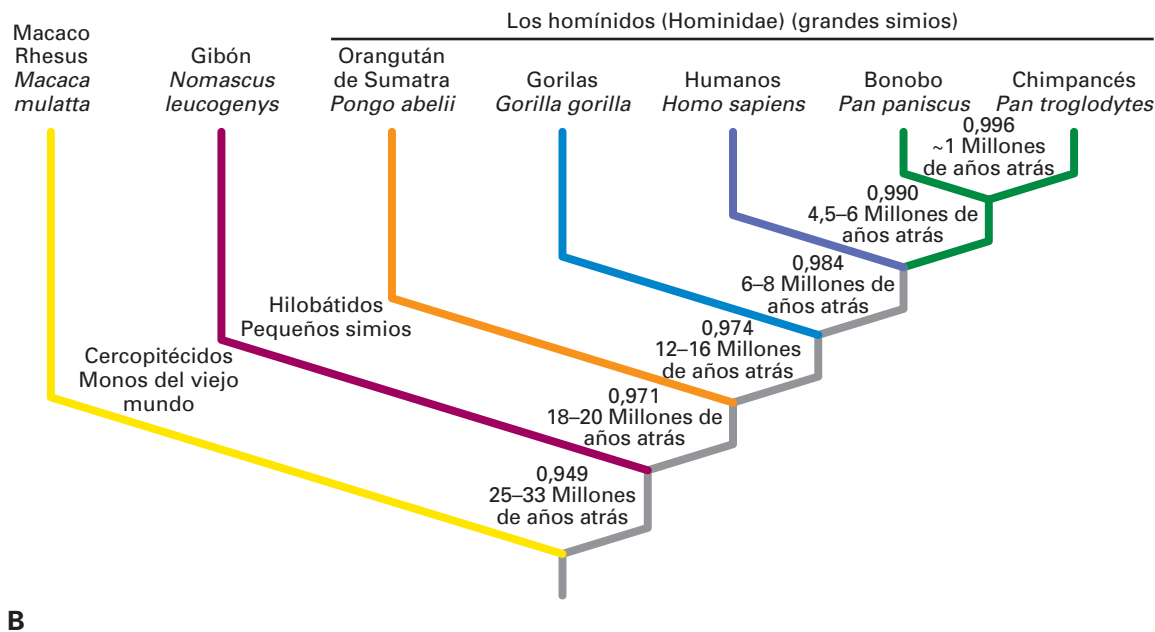
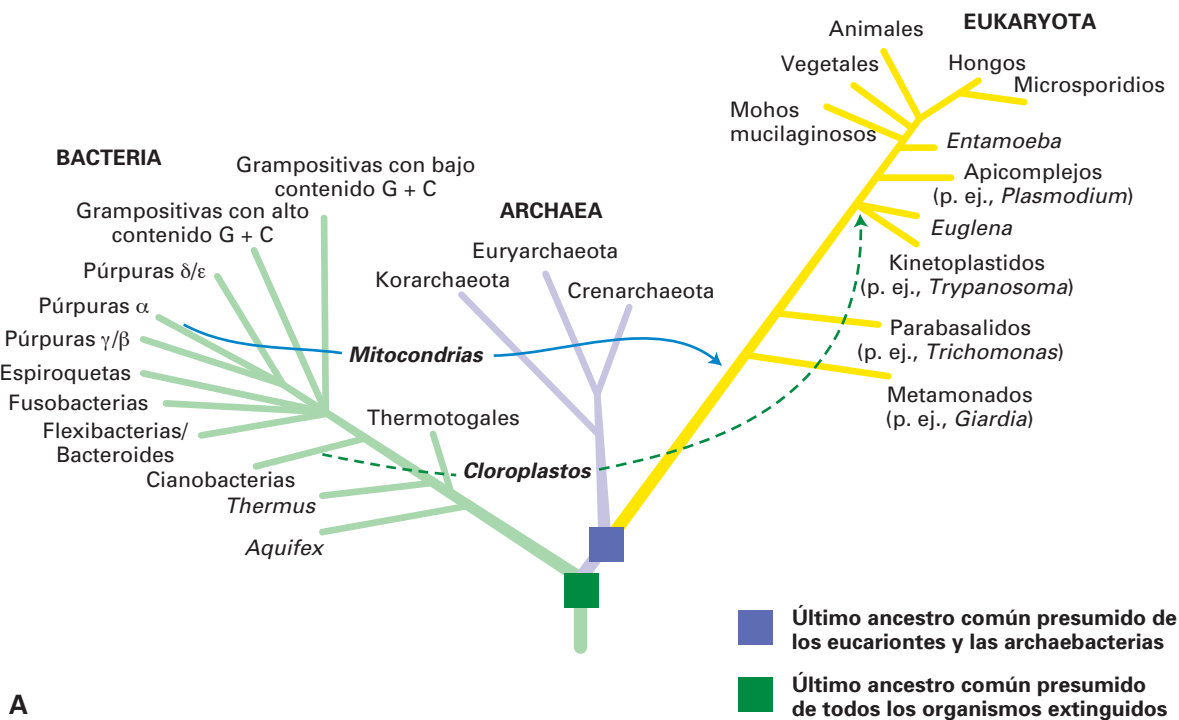


FIGURA 1.1 Todos los organismos vivos descienden de una célula ancestral común. (a) Todos los organismos, desde una bacteria simple hasta los mamíferos complejos, probablemente evolucionaron a partir de un ancestro unicelular común. Este árbol genealógico describe las relaciones evolutivas en tres linajes principales de organismos. La estructura del árbol se pudo establecer a partir de criterios morfológicos: las criaturas que se asemejan se las pusieron muy juntas. Más recientemente, se analizaron las secuencias de DNA y de proteínas encontradas en los organismos para enriquecer el criterio de asignación de las relaciones. A mayor similitud en estas secuencias macromoleculares, se cree que más estrechamente relacionados están los organismos. Los árboles basados en las comparaciones morfológicas y en el registro fósil suelen con-

cordar bien con aquellos basados en los datos moleculares. (b) La evolución de los grandes simios, de un pequeño mono y de un mono del Viejo Mundo con respecto a los seres humanos, según las estimaciones a partir de las divergencias entre sus secuencias de DNA genómicas. Se alinearon las secuencias de DNA de genomas completos, y se estimó la divergencia nucleotídica promedio en secuencias de DNA únicas. Las estimaciones de los diferentes tiempos en que divergieron las especies unas de otras, calculadas en millones de años, se indican en cada nodo; ~1 M. de años implica aproximadamente 1 millón de años o menos. (Parte [a] adaptado de J. R. Brown, 2005, "Universal tree of life", en la *Encyclopedia of Life Sciences*, Wiley InterScience [online]. Parte [b] adaptado de D. P. Locke y cols., 2011, *Nature* **469**:529)

Cuadro 1-1**Cronología de la evolución de la vida en la Tierra, determinada a partir del registro fósil**

4 600 millones de años atrás	Se forma el planeta Tierra a partir del material que gira alrededor del Sol joven.
~3 900-2 500 millones de años atrás	Aparecen células que se asemejan a los procariontes. Estos primeros organismos son quimioautótrofos: usan dióxido de carbono como fuente de carbono y materiales inorgánicos oxidados para extraer energía.
3 500 millones de años atrás	Tiempo de vida del último ancestro universal; se produce la división entre bacterias y archaeas.
2 700 millones de años atrás	Evolucionan las cianobacterias fotosintetizadoras; usan el agua como un agente reductor, y se produce así el oxígeno como un producto de desecho.
1 850 millones de años atrás	Aparecen las células eucariontes unicelulares.
1 200 millones de años atrás	Evolucionan organismos multicelulares simples, mayormente consisten en colonias de células de complejidad limitada.
580-500 millones de años atrás	El filo más moderno de animales comienza a aparecer en el registro fósil durante la explosión Cámbrica.
535 millones de años atrás	Diversificaciones importantes en el océano: cordados, artrópodos (p. ej., trilobites, crustáceos), equinodermos, moluscos, braquiópodos, foraminíferos, radiolarios, etcétera.
485 millones de años atrás	Evolucionan los primeros vertebrados con huesos reales (peces sin mandíbula).
434 millones de años atrás	Surgen las primeras plantas primitivas en tierra.
225 millones de años atrás	Aparecen los primeros dinosaurios (prosaurópodos) y los peces teleósteos.
220 millones de años atrás	Los bosques de gimnospermas dominan la tierra; los herbívoros crecen a tamaños enormes.
215 millones de años atrás	Evolucionan los primeros mamíferos.
65,5 millones de años atrás	El acontecimiento de extinción del cretácico-terciario erradica alrededor de la mitad de todas las especies animales, incluyendo todas las de dinosaurios.
6,5 millones de años atrás	Evolucionan los primeros homínidos.
2 millones de años atrás	Aparecen los primeros miembros del género Homo.
350 mil años atrás	Aparecen los Neandertales.
200 mil años atrás	Los humanos anatómicamente modernos aparecen en África.
30 mil años atrás	Extinción de los Neandertales.

funciones celulares que puedan resultar ventajosas. En raras ocasiones, se crean estructuras nuevas; más a menudo, las estructuras antiguas se adaptan a las circunstancias nuevas. Mediante el reordenamiento o la multiplicación de componentes que evolucionaron previamente, es posible lograr un cambio más rápido en lugar de esperar que surja un enfoque por completo nuevo. Por ejemplo, en un organismo particular, un gen puede duplicarse de forma aleatoria; una copia del gen y su proteína codificada pueden retener la función original mientras que,

con el paso del tiempo, la segunda copia del gen muta de manera tal que su proteína adquiere una función levemente diferente o incluso una nueva función completamente distinta. La organización celular de los organismos cumple un papel fundamental en este proceso debido a que permite que surjan estos cambios mediante alteraciones pequeñas en las células que evolucionaron previamente y que les otorgan nuevas habilidades. El resultado es que organismos estrechamente relacionados tienen genes, proteínas y organización celular muy similares.



FIGURA 1-2 Charles Darwin (1809-1882). Cuatro años después de su viaje épico en el buque *HMS Beagle*, Darwin comenzó a formular en sus cuadernos privados su concepto de la selección natural, que sería publicado en el *Origen de las especies* (1859). (Walt Anderson/Visuals Unlimited, Inc.)

Los sistemas vivos, incluyendo el cuerpo humano, consisten en elementos tan estrechamente relacionados que estos por sí solos no pueden apreciarse por completo. Los organismos contienen órganos, los órganos están compuestos por tejidos, los tejidos consisten en células, las células se forman a partir de moléculas (Fig. 1-3). La unidad de los sistemas vivos está coordinada por muchos niveles de interrelación: las moléculas transportan mensajes desde un órgano hasta otro y de célula a célula, y los tejidos están delimitados e integrados en otros tejidos mediante moléculas secretadas por las células. En general, todos los niveles en los que nosotros fragmentamos los sistemas biológicos están interconectados.

Para aprender acerca de los sistemas biológicos, sin embargo, se debe examinar una porción pequeña de un sistema vivo a la vez. La biología de las células es un punto de inicio lógico debido a que un organismo puede visualizarse como células que interactúan, que son lo más parecido a una unidad biológica autónoma existente. El último ancestro común de toda la vida en la Tierra fue una célula, y, a nivel celular, toda la vida es notablemente similar. Todas las células utilizan las mismas unidades monoméricas moleculares, similares métodos de almacenamiento, mantenimiento y expresión de la información genética, y de procesos similares de metabolismo energético, transporte molecular, señalización, desarrollo y estructura.

En este capítulo, se introducen las características comunes de las células. Se comienza con una descripción breve de las principales moléculas

pequeñas y macromoléculas que se encuentran en los sistemas biológicos. Luego se analizarán los aspectos fundamentales de la estructura y la función celular que se conservan hasta los organismos actuales, y el uso de organismos procariontes o procariotas (organismos unicelulares sin un núcleo) para estudiar las moléculas básicas de la vida.

En la tercera sección, se analizarán la formación de tejidos a partir de células individuales y los tipos diversos de organismos unicelulares y multicelulares que se usan en las investigaciones de biología molecular celular.

Uno de los ejes de este capítulo es el DNA, ya que, en la actualidad, tenemos la secuencia completa de los genomas de más de un centenar de organismos y que han proporcionado información acerca de la evolución de los genes de los organismos. Estudios recientes, por ejemplo, indican que los genomas del ser humano y del chimpancé son alrededor de un 99% idénticos en secuencia, y es probable que los ancestros de estas especies hayan divergido a partir de un organismo simiesco hace entre 4,5 y 6 millones de años (véase la Fig. 1-1b). Esta conclusión es consistente con el registro fósil (véase el Cuadro 1-1). Los biólogos utilizan la evolución como una herramienta de investigación: si un gen y su proteína se han conservado en, por decir, todos los metazoos (animales multicelulares), pero no se encuentran en los organismos unicelulares, es probable que la proteína tenga una función importante en todos los metazoos y, por lo tanto, es más adecuado para la investigación. En la segunda y la tercera sección de este capítulo, se tratarán los motivos que llevan a los científicos a elegir organismos “modelo” unicelulares o multicelulares particulares para estudiar genes y proteínas específicas que son importantes para la función celular.

1.1 Las moléculas de la vida

Mientras que los polímeros grandes son el centro de la biología molecular celular, las moléculas pequeñas son el escenario sobre el cual se establecen todos los procesos. El agua, los iones inorgánicos y una amplia variedad de moléculas orgánicas relativamente pequeñas (Fig. 1-4) representan del 75 al 80% de todo el volumen celular. Estas moléculas pequeñas, incluyendo el agua, sirven como sustrato para muchas de las reacciones que ocurren dentro de la célula, incluyendo el metabolismo energético y la señalización celular. Las células adquieren estas moléculas pequeñas de diferentes formas. Los iones, el agua y muchas moléculas orgánicas pequeñas se importan a la célula (Cap. 11); otras moléculas pequeñas se sintetizan dentro de la célula, a menudo, mediante una serie de reacciones químicas.

Incluso en las estructuras de muchas moléculas pequeñas, como los azúcares, las vitaminas y los aminoácidos, se pueden ver las huellas de la evolución. Por ejemplo, todos los aminoácidos, excepto la glicina, tienen un átomo de carbono asimétrico, incluso solo el estereoisómero L, nunca el estereoisómero D, que se incorpora a las proteínas. De la misma manera, en las células invariablemente se encuentra el estereoisómero D de la glucosa, nunca su imagen especular, el estereoisómero L (véase la Fig. 1-4). En una etapa temprana de la evolución biológica, nuestro ancestro celular común adquirió la capacidad para catalizar reacciones con un estereoisómero en lugar de otro. Se desconoce cómo se produjeron estas selecciones; pero, en la actualidad, estas elecciones están inhabilitadas.

Una molécula pequeña muy importante y conservada universalmente es la **adenosina trifosfato (ATP)**, que almacena rápidamente la energía química disponible en dos de sus enlaces químicos (Fig. 1-5). Cuando uno de estos enlaces ricos en energía en el ATP se rompe, se forma **ADP (adenosina difosfato)**, la energía liberada puede aprovecharse para impulsar

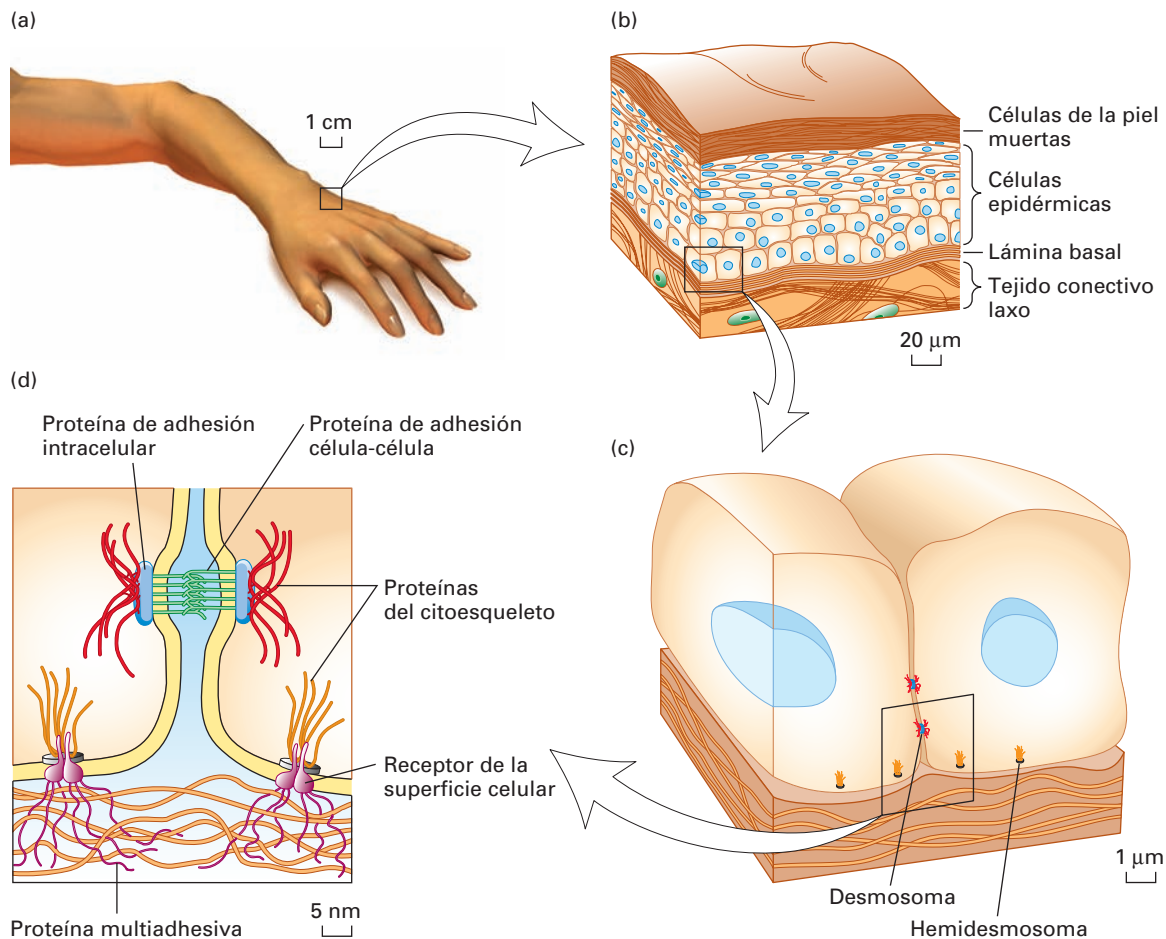


FIGURA 1-3 Los sistemas vivos como el cuerpo humano consisten en elementos estrechamente interrelacionados. (a) La superficie de nuestra mano está cubierta por un órgano vivo, la piel, que está compuesta por varias capas de tejido. (b) Una cubierta dura de células muertas de la piel protege el cuerpo de las lesiones, de las infecciones y de la deshidratación. Esta capa se renueva constantemente con células epidérmicas vivas, que también originan el pelo y el pelaje en los animales. Las capas más profundas del músculo y del tejido conectivo le otorgan a

la piel su tono y firmeza. (c) Los tejidos se forman a través de estructuras de adhesión subcelular (desmosomas y hemidesmosomas) que unen unas células con otras y a una capa subyacente de fibras de soporte. (d) En el centro de la adhesión celular, se encuentran sus componentes estructurales: moléculas de fosfolípidos que constituyen la membrana superficial celular, y moléculas de proteínas grandes. Las moléculas de proteína que atraviesan la membrana celular suelen formar enlaces fuertes con fibras internas y externas que están compuestas de múltiples proteínas.

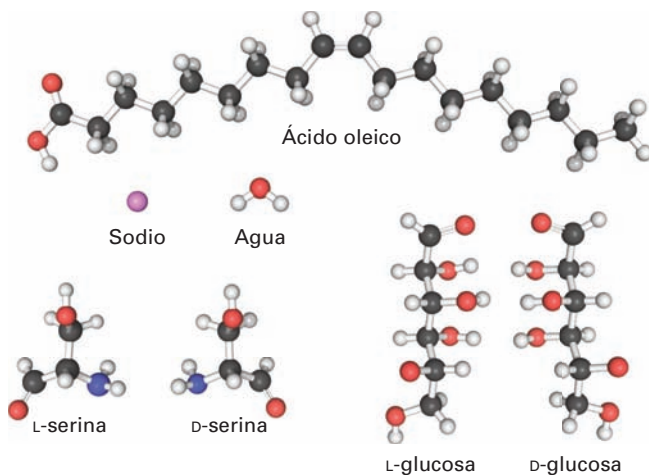


FIGURA 1-4 Algunas de las muchas moléculas pequeñas que se encuentran en las células. Solo las formas L de los aminoácidos, como la serina, se incorporan a las proteínas, no sus imágenes especulares D; solo la forma D de la glucosa, no su imagen especular L, puede ser metabolizada a dióxido de carbono y agua.

un proceso que requiere energía como la contracción muscular o la biosíntesis de proteína. Para obtener energía para sintetizar ATP, todas las células degradan moléculas de alimentos. Por ejemplo, cuando se degrada azúcar a dióxido de carbono y agua, la energía almacenada en los enlaces químicos de la molécula de azúcar se libera y gran parte puede ser “capturada” en enlaces ricos en energía en el ATP (Cap. 12). Todas las células bacterianas, vegetales y animales pueden sintetizar ATP mediante este proceso. Además, las plantas y otros pocos organismos pueden aprovechar la energía lumínica para formar ATP mediante la **fotosíntesis**.

Otras moléculas pequeñas (p. ej., las hormonas y los factores de crecimiento) actúan como señales que dirigen las actividades de la célula (Caps. 15 y 16), y las células nerviosas se comunican unas con otras mediante la liberación y la detección de ciertas moléculas de señalización (Cap. 22). El poderoso efecto en nuestro cuerpo de un evento aterrador proviene de la inundación instantánea de nuestro cuerpo con la pequeña molécula de la hormona adrenalina, que moviliza la respuesta de “lucha o huida”.

Ciertas moléculas pequeñas (**monómeros**) se pueden unir para formar **polímeros**, también denominados “**macromoléculas**”, mediante la repetición de un único tipo de reacción de unión química covalente

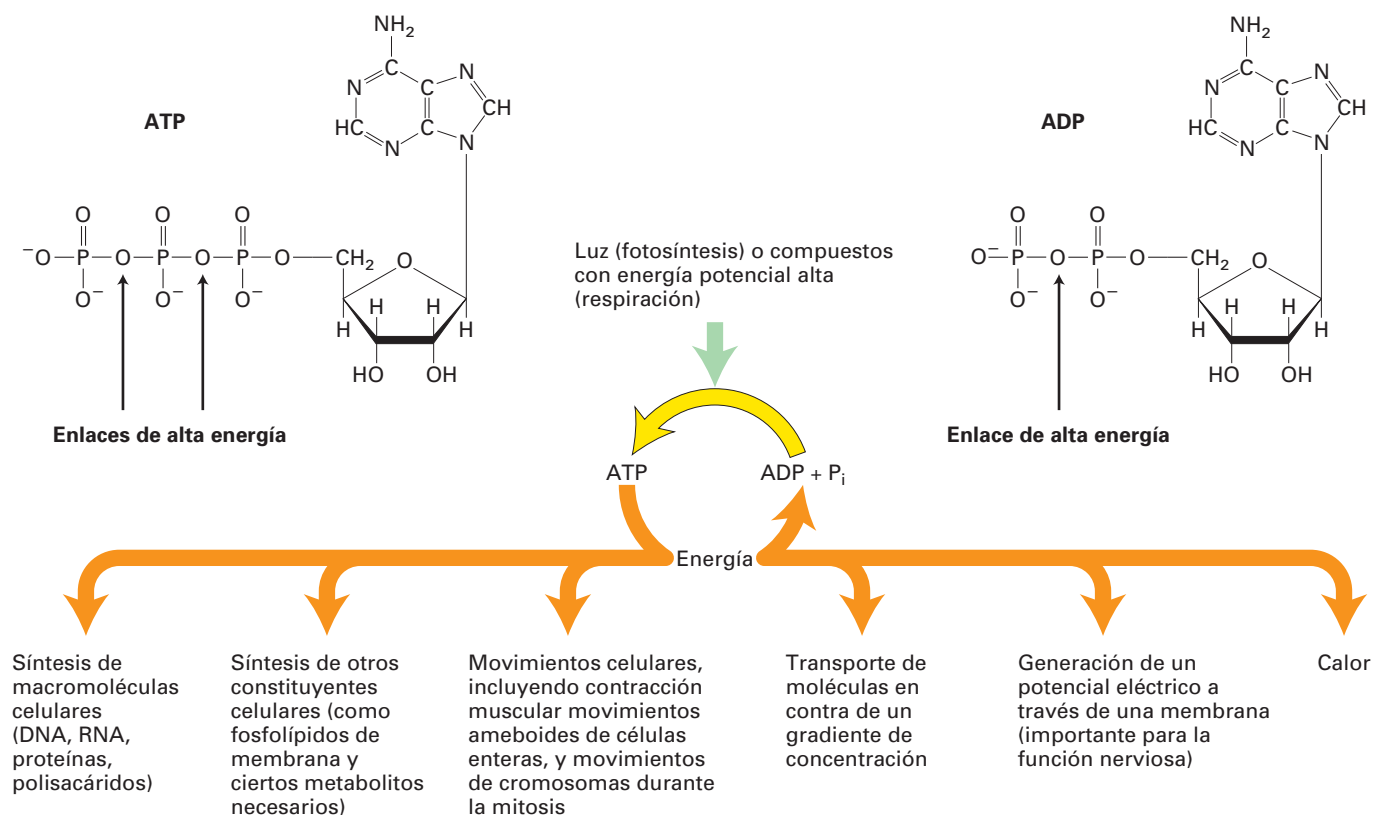


FIGURA 1-5 El adenosín trifosfato (ATP) es la molécula más común usada por las células para capturar y transferir energía. El ATP suele estar formado de adenosina difosfato (ADP) y fosfato inorgánico (P_i) mediante la fotosíntesis en

las plantas, y por la degradación de azúcares y grasas en la mayoría de las células. La energía liberada por el desdoblamiento (hidrólisis) de P_i del ATP conduce hacia muchos procesos celulares.

(véase la Fig. 2-1). Las células producen tres tipos de macromoléculas grandes: polisacáridos, proteínas y ácidos nucleicos (Fig. 1-6). Los azúcares, por ejemplo, son los monómeros usados para formar polisacáridos. Diferentes polímeros de D-glucosa forman el componente celulosa de las paredes celulares vegetales y el glucógeno, una forma de almacenamiento de la glucosa que se encuentra en el hígado y en los músculos. La célula es cuidadosa en proporcionar la mezcla adecuada de moléculas pequeñas necesarias como precursoras para la síntesis de las macromoléculas.

Las proteínas dan estructura a las células y llevan a cabo la mayoría de las tareas celulares

Las proteínas son las macromoléculas celulares más abundantes y versátiles desde el punto de vista funcional. Las células ensartan 20 **aminoácidos** diferentes en una cadena lineal para formar proteínas (véase la Fig. 2-14), que suelen extenderse desde 100 hasta 1 000 aminoácidos. Durante su polimerización, la cadena lineal de aminoácidos se pliega en una forma compleja que le otorga una estructura tridimensional distintiva y una función a cada proteína (véase la Fig. 1-16). Los seres humanos obtienen aminoácidos ya sea sintetizándolos a partir de otras moléculas o por degradación de proteínas que ingerimos.

Las proteínas cumplen una variedad de funciones en la célula. Muchas proteínas son **enzimas**, que aceleran (catalizan) reacciones químicas que involucran moléculas pequeñas o macromoléculas (Cap. 3). Ciertas proteínas catalizan pasos en la síntesis de proteínas; otras catalizan la síntesis de otras macromoléculas como el DNA y el RNA. Las **proteínas del citoesqueleto** sirven como componentes estructurales de

una célula, por ejemplo, al formar un esqueleto interno; otras impulsan el movimiento de estructuras subcelulares como los cromosomas, e incluso de células enteras, mediante el uso de la energía almacenada en los enlaces químicos del ATP (Caps. 17 y 18). Otras proteínas unen células adyacentes o forman parte de la matriz extracelular (véase la Fig. 1-3). Las proteínas pueden ser sensores que cambian su forma con la temperatura, las concentraciones de iones o de otras propiedades del cambio celular. Muchas proteínas de la superficie celular que están embebidas en la membrana (plasmática) importan y exportan una variedad de moléculas pequeñas e iones (Cap. 11). Algunas proteínas, como la insulina, son hormonas; otras son receptores de hormonas que unen sus proteínas diana o blanco y luego generan una señal que regula un aspecto específico de la función celular. Otras clases importantes de proteínas unen segmentos específicos de DNA, las cuales activan o desactivan genes (Cap. 7). De hecho, mucho de la biología celular y molecular consiste en el estudio de la función de las proteínas específicas en tipos celulares específicos.

¿Cómo pueden 20 aminoácidos formar todas las proteínas diferentes necesarias para llevar a cabo estas tareas tan variadas? A primera vista, parece imposible. Pero si una proteína "típica" tiene alrededor de 400 aminoácidos de longitud, existen 20⁴⁰⁰ secuencias de aminoácidos diferentes posibles. Incluso si se asume que muchas de estas podrían ser funcionalmente equivalentes, inestables o de algún modo desechables, el número de proteínas posibles es astronómico.

A continuación, podríamos preguntarnos cuántas moléculas de proteínas necesita una célula para funcionar y mantenerse. Para estimar este número, tomemos una célula eucarionte o eucariota típica (una célula

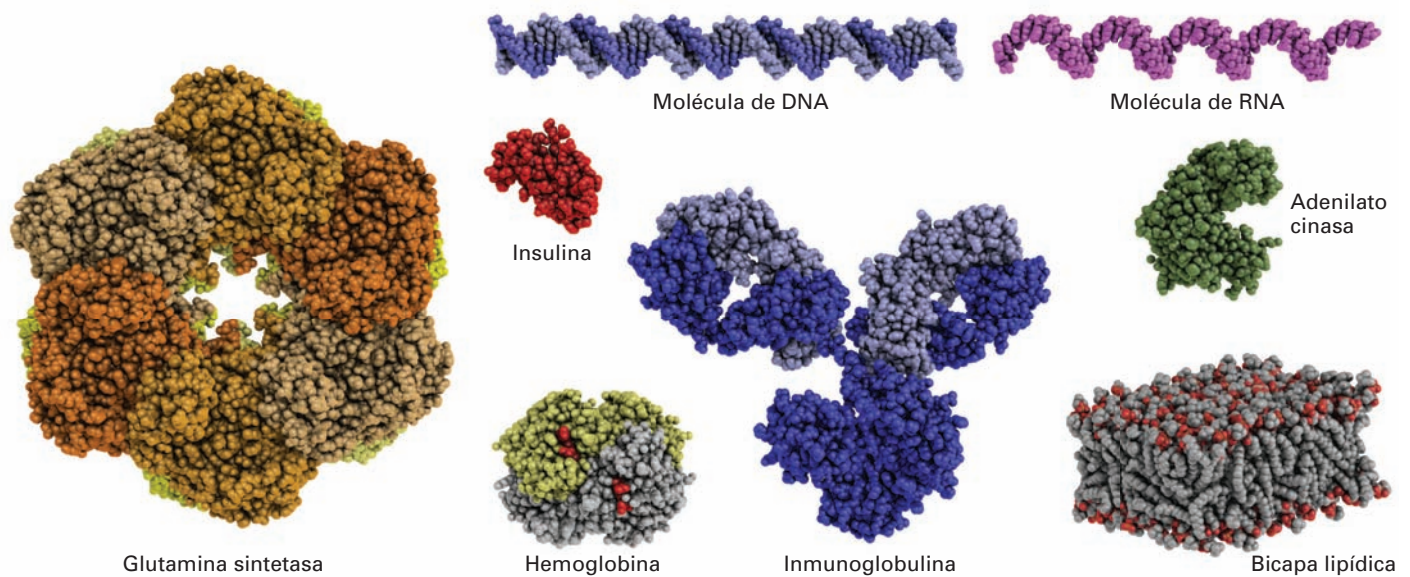


FIGURA 1-6 Modelos de algunas proteínas representativas dibujadas a la misma escala y comparadas con una porción pequeña de una lámina de bicapa lipídica, con una molécula de DNA y con una molécula de RNA. Cada proteína tiene una forma tridimensional definida, que se mantie-

ne unida por numerosos enlaces químicos. Las proteínas ilustradas incluyen enzimas (glutamina sintetasa y adenilato cinasa), un anticuerpo (inmunoglobulina), una hormona (insulina) y un transportador de oxígeno en la sangre (hemoglobina).

que contiene un núcleo), como un hepatocito (célula hepática). Esta célula, aproximadamente un cubo de $15\ \mu\text{m}$ ($0,0015\ \text{cm}$) de lado, tiene un volumen de $3,4 \times 10^{-9}\ \text{cm}^3$ (o mililitros, mL). Si se asume una densidad celular de $1,03\ \text{g/mL}$, la célula podría pesar $3,5 \times 10^{-9}$ gramos. Puesto que las proteínas representan aproximadamente 20% del peso de una célula, el peso total de la proteína celular es 7×10^{-10} g. Una proteína promedio tiene un peso molecular de $52,700\ \text{g/mol}$; se puede calcular el número total de moléculas de proteína por hepatocito como alrededor de $7,9 \times 10^9$ del peso de la proteína total y del número de Avogadro: el número de moléculas por mol de cualquier compuesto químico ($6,02 \times 10^{23}$).

Para avanzar con este cálculo un poco más, considere que un hepatocito contiene alrededor de 10 000 proteínas diferentes; así, cada célula contendría en promedio casi un millón de moléculas de cada tipo de proteína. En efecto, la abundancia de diferentes proteínas varía considerablemente, desde la proteína receptora que une insulina, bastante rara (alrededor de 20 000 moléculas por célula) hasta la abundante proteína estructural actina (5×10^8 moléculas por célula). Cada célula regula rigurosamente el nivel de cada proteína de manera tal que cada una está presente en la cantidad apropiada para su funcionamiento celular, como se detalla en los **Caps. 7 y 8**.

Los ácidos nucleicos contienen información codificada para la síntesis de proteínas en el momento y lugar oportunos

La macromolécula que acapara la mayor atención pública es el ácido desoxirribonucleico (DNA), cuyas propiedades funcionales la convirtieron en la “molécula maestra” de la célula. La estructura tridimensional del DNA, propuesta por primera vez por James D. Watson y Francis H. C. Crick hace alrededor de 60 años (**Fig. 1-7**), consiste en dos hebras helicoidales largas que están enrolladas alrededor de un eje común para formar una **doble hélice** (**Fig. 1-8**). La estructura de doble hélice del DNA, una de las construcciones más maravillosas de la naturaleza, es

crucial para el fenómeno de herencia: la transferencia de características determinadas genéticamente de una generación a la siguiente.

Las hebras del DNA están compuestas de monómeros que se denominan **nucleótidos**; a menudo suelen referirse como *bases* debido a que sus estructuras contienen bases orgánicas cíclicas (**Cap. 4**). Cuatro

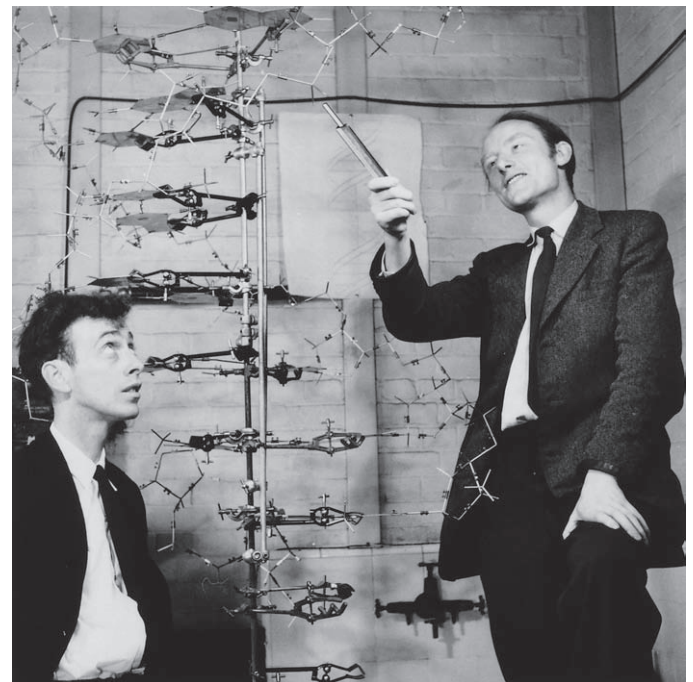
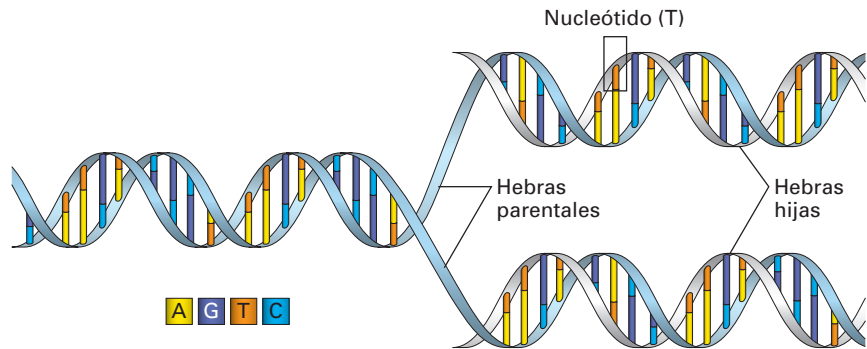


FIGURA 1-7 James D. Watson (izquierda) y Francis H. C. Crick (derecha) con el modelo de doble hélice de DNA que construyeron en 1952-1953.

Su modelo en definitiva resultó ser correcto en todos sus aspectos esenciales. (A. Barrington Brown/Science Photo Researcher. De J. D. Watson, 1968, *The double helix*, Atheneum, Copyright 1968, p. 215; Cortesía de A. C. Barrington Brown.)

FIGURA 1-8 El DNA consiste en dos hebras complementarias enrolladas una alrededor de la otra para formar una doble hélice. La doble hélice está estabilizada por enlaces de hidrógeno entre las bases A y T y entre las bases C y G. Durante la replicación, las dos hebras se desenrollan y se usan como moldes para producir hebras complementarias. El resultado es dos copias de la doble hélice original, cada una contiene una de las hebras originales y una hebra (complementaria) hija nueva.



nucleótidos –abreviados A, T, C y G– se unen para formar una hebra de DNA, con la parte de las bases que se proyecta hacia el interior del esqueleto de la hebra. Las dos hebras se unen a través de las bases y se

enrollan para formar una doble hélice. Cada doble hélice de DNA tiene una construcción simple: siempre que en una hebra se encuentre una A, la otra hebra tiene una T, y cada C se aparea con una G (véase la Fig.

Cuadro 1-2 Tamaños de los genomas de organismos usados en la investigación en biología molecular celular que han sido completamente secuenciados				
Bacteria	Pares de bases (millones)	Proteínas codificadas	Cromosomas	Referencia
<i>Mycoplasma genitalum</i>	0,58	482	1	A
<i>Helicobacter pylori</i>	1,67	1 587	1	A
<i>Haemophilus influenza</i>	1,83	1 737	1	A
<i>Escherichia coli</i>	4,64	4 289	1	A
<i>Bacillus subtilis</i>	4,22	4 245	1	A
Archaea				
<i>Methanococcus jannaschii</i>	1,74	1 785	3	A
<i>Sulfolobus solfataricus</i>	2,99	2 960	1	A
Eucariontes				
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	12,16	5 885	16	B
<i>Drosophila melanogaster</i>	168	13 781	4	C
<i>Caenorhabditis elegans</i>	100	20 424	6	D
<i>Danio rerio</i>	1 505	19 929	25	C
<i>Gallus gallus</i> (gallo)	1 050	14 923	39	C
<i>Mus musculus</i>	3 421	22 085	20	C
<i>Homo sapiens</i>	3 279	21 077	23	C
<i>Arabidopsis thaliana</i>	135	27 416	5	E

Cuadro cortesía del Dr. Fran Leitter. Fuentes: A, <http://cmr.jcvi.org/cgi-bin/CMR/shared/Genomes.cgi>; B, <http://www.yeastgenome.org/>; C, <http://uswest.ensembl.org/info/about/species.html>; D, <http://wiki.wormbase.org/index.php/WS222>; E, http://www.arabidopsis.org/portals/genAnnotation/gene_structural_annotation_data.jsp.

1-8). Este apareamiento **complementario** de las dos hebras es tan fuerte que si se separan las hebras complementarias, se vuelven a aparear de forma espontánea en condiciones adecuadas de concentración salina y de temperatura. Tal **hibridación del ácido nucleico** es extremadamente útil para la detección de una hebra mediante el uso de la otra, como se verá en el **Cap. 5**.

La información genética que contiene el DNA reside en su secuencia: en el ordenamiento lineal de los nucleótidos a lo largo de la hebra. Segmentos específicos de DNA, denominados “genes”, contienen instrucciones para sintetizar proteínas específicas. Los genes suelen contener dos partes: la *región codificante* determina la secuencia aminoácida de una proteína; la *región reguladora* une proteínas específicas y controla cuándo y en qué células se sintetiza la proteína.

La mayoría de las bacterias tiene unos pocos cientos de genes; las levaduras y otros eucariontes unicelulares tienen alrededor de 5 000. Los seres humanos y otros metazoos tienen entre 13 000 y 23 000, mientras que muchas plantas, como la *Arabidopsis*, tienen más (**Cuadro 1-2**). Como se analizó anteriormente en este capítulo, muchos genes bacterianos codifican proteínas que se conservan a través de todos los organismos vivos. Estas proteínas catalizan reacciones que se producen de manera universal, como el metabolismo de la glucosa y la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas. Los estudios en las células bacterianas han revelado conocimientos profundos acerca de estos procesos básicos de la vida. De modo similar, muchos genes en los eucariontes unicelulares, como las levaduras, codifican proteínas que se conservan a través de todos los eucariontes. A continuación, se verá cómo se han usado las levaduras para estudiar procesos, como la división celular, que han revelado conocimientos profundos sobre enfermedades humanas como el cáncer.

Las células utilizan dos procesos en serie para convertir la información codificada en el DNA en proteínas (**Fig. 1-9**). En el primero, denominado **transcripción**, la región codificante de un gen se copia a un **ácido ribonucleico (RNA)** de hebra simple cuya secuencia es la misma que una de las dos hebras del DNA de doble hebra. Una enzima grande, la **RNA polimerasa**, cataliza la unión de los nucleótidos en una cadena de RNA usando al DNA como un molde. En las células eucariontes, el producto de RNA inicial es procesado para dar una molécula de **RNA mensajero (mRNA)**, más pequeña, que se mueve hacia fuera del núcleo hasta el citoplasma. Aquí, el **ribosoma**, un complejo molecular enorme compuesto tanto de RNA como de proteínas, lleva a cabo el segundo proceso, llamado **traducción**. Durante la traducción, el ribosoma se ensambla y une los aminoácidos en el orden preciso dictado por la secuencia de mRNA de acuerdo con el **código genético** casi universal. En el Capítulo 4, se analizan en detalle los componentes celulares que llevan a cabo la transcripción y la traducción.

Además de su función en la transferencia de la información del núcleo al citoplasma, el RNA sirve como componente para construir un complejo molecular. Por ejemplo, el ribosoma se forma a partir de cuatro cadenas de RNA que se unen a más de 50 proteínas para realizar una lectura notablemente precisa y eficiente del mRNA y sintetizar así la proteína. Mientras que la mayoría de las reacciones químicas en las células son catalizadas por proteínas, unas pocas, como la formación del enlace peptídico que conecta los aminoácidos con las proteínas, son catalizadas por las moléculas de RNA.

Antes de que se secuenciara el genoma humano completo parecía que solo alrededor del 5% del DNA humano codificaba para proteínas, y durante muchos años la mayoría del genoma humano fue considerado ¡“DNA basura”! Sin embargo, hace algunos años, hemos aprendido en realidad que mucho de ese DNA basura es copiado a miles de mo-

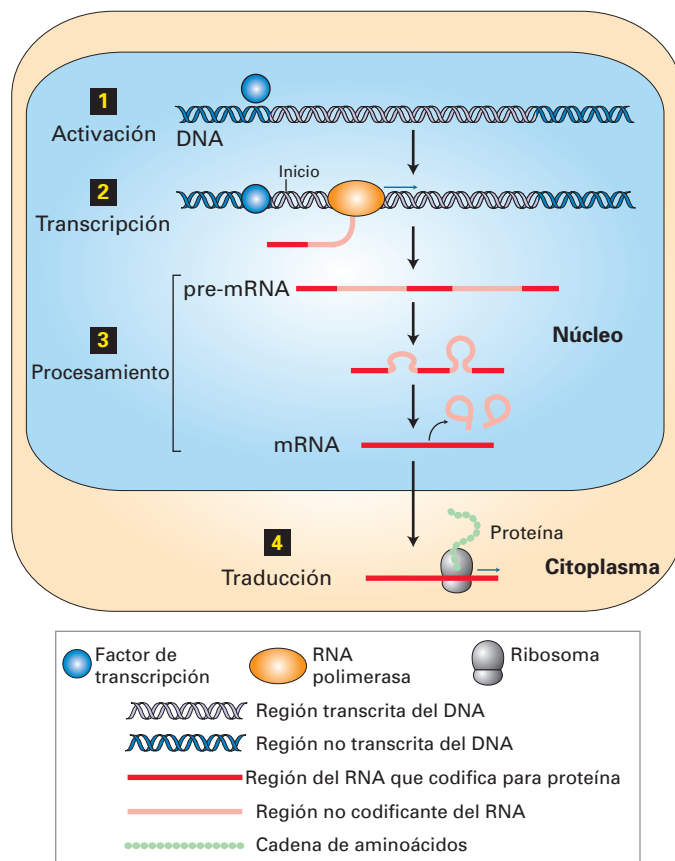


FIGURA 1-9 La información codificada en el DNA es convertida a las secuencias aminoácidas de las proteínas mediante un proceso de múltiples pasos. Paso **1** los factores de transcripción se unen a las regiones reguladoras de los genes específicos que controlan, y los activan. Paso **2** a continuación del ensamblaje de un complejo de iniciación multiproteico unido al DNA, la RNA polimerasa comienza la transcripción de un gen activado en una localización específica: el sitio de iniciación. La polimerasa se mueve a lo largo del DNA y une los nucleótidos en un transcrito de pre-mRNA de hebra simple usando una de las hebras de DNA como un molde. Paso **3** el transcrito es procesado para eliminar las secuencias no codificantes. Paso **4** en una célula eucariote, el RNA mensajero maduro (mRNA) se mueve hacia el citoplasma, donde se une a ribosomas que leen su secuencia y ensamblan una proteína mediante la unión química de aminoácidos en una cadena lineal.

léculas del RNA que, si bien no codifican para proteínas, sirven para fines igualmente importantes en la célula (**Cap. 6**). Los pequeños *micro RNA*, de 20 a 25 nucleótidos de largo, son abundantes en las células de los metazoos y se unen y reprimen la actividad de los mRNA diana o blanco. Según algunas estimaciones, estos mRNA pequeños pueden regular de forma indirecta la actividad de la mayoría los genes, aunque los mecanismos y ubicuidad de este tipo de regulación aún están en exploración (**Cap. 8**). Diversos RNA largos no codificantes se unen al DNA o a las proteínas cromosómicas y afectan la estructura del cromosoma y la síntesis, el procesamiento y la estabilidad del RNA. Sin embargo, se conoce la función de muy pocos de estos abundantes RNA no codificantes.

Todos los organismos deben controlar cuándo y dónde se transcriben sus genes. Casi todas las células en nuestro cuerpo contienen el conjunto completo de genes humanos; pero, en cada tipo de célula, solo están activos, o se activan, algunos genes y se los usa para sintetizar

proteínas. Por ejemplo, los hepatocitos producen algunas proteínas que no se producen en las células renales, y viceversa. Más aún, muchas células responden a señales externas o a cambios en las condiciones externas activando o desactivando genes, adaptándose así su repertorio de proteínas a las necesidades del momento. Tal control de la actividad génica depende de las proteínas de unión al DNA que se denominan **factores de transcripción**, y que se unen a secuencias específicas del DNA y actúan como interruptores, activando o reprimiendo la transcripción de genes particulares (véanse la Fig. 1-9 y el Cap. 7). Los factores de transcripción suelen funcionar como complejos multiproteicos donde cada proteína contribuye con su propia especificidad de unión al DNA para seleccionar los genes regulados.

Los fosfolípidos son las unidades monoméricas de todas las membranas celulares

En esencia, cualquier célula es simplemente un compartimiento con un interior acuoso que está separado del ambiente externo por una membrana superficial (la membrana plasmática) que evita el flujo libre de las moléculas hacia dentro y fuera. Además, las células eucariontes tienen membranas internas extensas, que, a su vez, subdividen la célula en múltiples compartimientos: los orgánulos.

En todos los organismos, las membranas celulares están compuestas principalmente por una bicapa (dos capas) de moléculas de fosfolípidos. Estas moléculas bipartitas tienen un extremo que “atrae el agua” (hidrófilo) y un extremo que “repele el agua” (hidrófobo). Las dos capas de fosfolípidos de una membrana están orientadas con todos los extremos hidrófilos apuntando hacia las superficies internas y externas de la membrana y los extremos hidrófobos enterrados dentro de su interior (Fig. 1-10). Cantidades pequeñas de otros lípidos, como el colesterol, están insertados dentro del marco fosfolipídico. Las membranas fosfolipídicas son impermeables al agua, a todos los iones y, virtualmente, a todas las moléculas pequeñas hidrófilas. Así, cada membrana

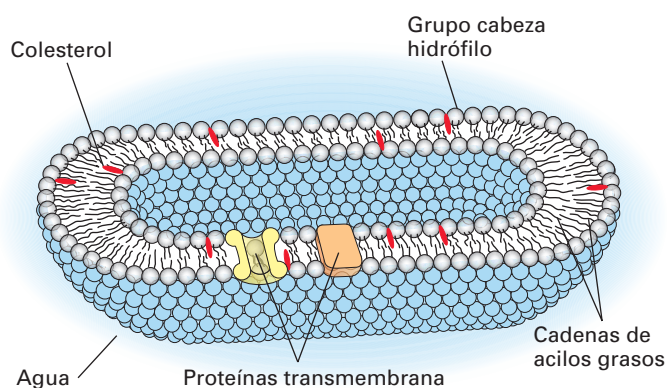


FIGURA 1-10 El interior acuoso de las células está rodeado por la membrana plasmática: una cubierta de dos capas de fosfolípidos. Las moléculas de fosfolípidos están orientadas con sus cadenas de ácidos grasos hidrófobas (líneas negras serpenteantes) hacia el interior y con sus grupos cabezas hidrófilos (esferas blancas) hacia el exterior. Por lo tanto, ambos lados de la membrana están recubiertos por grupos cabezas, principalmente fosfatos cargados adyacentes a los espacios acuosos dentro y fuera de la célula. Todas las membranas biológicas tienen la misma estructura básica de bicapa fosfolipídica. El colesterol (rojo) y varias proteínas están embebidos en la bicapa. El espacio interior es realmente mucho más grande en relación con el volumen de la membrana plasmática de lo que se describe aquí.

en cada célula también contiene grupos de proteínas que permiten que iones específicos y pequeñas moléculas la atraviesen. Otras proteínas de membrana sirven para adherir la célula a otras células o a polímeros que la rodean; incluso otras están encargadas de darle forma a la célula o permitir que su forma cambie. En los Caps. 10 y 11, se aprenderá más acerca de las membranas y cómo las moléculas las atraviesan.

Mediante la división celular, siempre surgen nuevas células a partir de las células parentales. Hemos visto que la síntesis de nuevas moléculas de DNA es moldeada por las dos hebras del DNA parental de manera tal que cada molécula de DNA hija tiene la misma secuencia que su progenitora. En paralelo, las membranas se forman por la incorporación de lípidos y proteínas a las membranas ya existentes en la célula parental, y estas se dividen entre las células hijas por fisión. Así, la síntesis de membrana, de modo similar a la síntesis de DNA, también está moldeada por una estructura parental.

1.2 Genomas, arquitectura y función celular

El universo biológico consiste en dos tipos de células: procariontes y eucariontes. Las células procariontes, como las bacterias, consisten en un único compartimiento que está rodeado por la membrana plasmática, carecen de un núcleo definido y tiene una organización interna relativamente simple (Fig. 1-11).

Las células eucariontes, a diferencia de las procariontes, contienen un núcleo delimitado por membrana y abundantes membranas internas que delimitan los **orgánulos** (Fig. 1-12). La región de la célula que se encuentra entre la membrana plasmática y el núcleo es el **citoplasma**, abarca el **citósol** (agua, iones disueltos, moléculas pequeñas y proteínas) y los orgánulos. Los eucariontes incluyen cuatro reinos: las plantas, los animales, los hongos y los protistas. Los procariontes comprenden el quinto y el sexto reino: las eubacterias (bacterias verdaderas) y las archaea.

La secuenciación del genoma brinda conocimientos profundos acerca de la función y de la evolución de genes y proteínas conservadas y no conservadas que se encuentran en múltiples organismos. En la siguiente sección, se describirán algunas características estructurales y funcionales básicas de las células procariontes y eucariontes y se las relacionará con los conocimientos obtenidos a partir de sus secuencias genómicas. Se enfatizan las proteínas conservadas que se encuentran en múltiples y diversas especies, y se explicará por qué los científicos han elegido varias de estas especies como **organismos modelo**: sistemas en los cuales los aspectos específicos de la función y del desarrollo celular sirven como modelo para el estudio de otras especies (Fig. 1-13).

Los procariontes incluyen las bacterias verdaderas y las archaea

En los últimos años, el análisis detallado de las secuencias del DNA a partir de organismos procariontes reveló dos reinos diferentes: las eubacterias, a menudo llamadas simplemente “bacterias”, y las archaea. Las eubacterias, un tipo numeroso de procariontes, son organismos unicelulares; incluyen a las cianobacterias, o algas verde azules, que pueden ser unicelulares o cadenas filamentosas de células. En la Figura 1-11, se ilustra la estructura general de una célula bacteriana típica; las células archaea tienen una estructura similar.

Las células bacterianas suelen ser de 1 a 2 μm de tamaño, consisten en un único compartimiento cerrado que contiene el citoplasma, el cual está delimitado por la membrana plasmática. Aunque las células bacterianas no

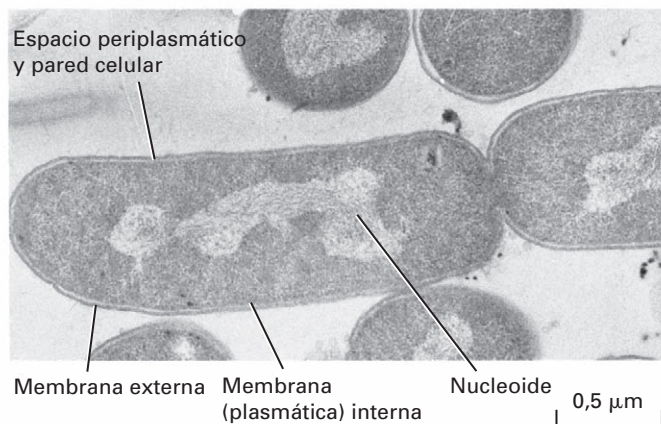
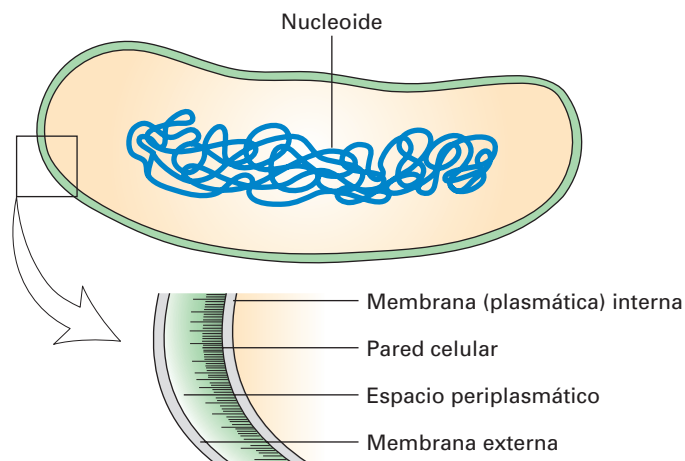


FIGURA 1-11 Las células procariontes tienen una estructura relativamente simple. (Izquierda) Microfotografía electrónica de una sección delgada de *Escherichia coli*, una bacteria intestinal común. El nucleoide, que consiste en el DNA bacteriano, no está delimitado por una membrana. *E. coli* y otras bacterias gramnegativas están rodeadas por dos membranas separadas por el espacio periplasmático. La pared celular delgada está adyacente a la membrana interna.



(Derecha) El dibujo del artista muestra el nucleoide (azul) y una ampliación de las capas que rodean al citoplasma. La mayoría de las células están compuestas de agua, proteínas, iones, y de otras moléculas que son demasiado pequeñas para ser representadas en la escala de este dibujo. (Microfotografía electrónica cortesía de I. D. J. Burdett y R. G. E. Murray. Ilustración de D. Goodsell.)

tienen un núcleo definido, el único genoma de DNA circular se encuentra muy plegado y condensado en una región central de la célula. Por el contrario, la mayoría de los ribosomas se encuentra en una región de la célula libre de DNA. Algunas bacterias también tienen una invaginación de la membrana celular, denominada *mesosoma*, que está asociada con la síntesis del DNA y con la secreción de proteínas. Muchas proteínas se encuentran localizadas de forma precisa dentro del citosol o en la membrana plasmática, por lo que indica la presencia de una organización interna elaborada.

Las células bacterianas tienen una pared celular, que se extiende adyacente al lado externo de la membrana plasmática. La pared celular está compuesta de capas de peptidoglucano —un complejo de proteínas y de oligosacáridos— que contribuyen a proteger la célula y a mantener su forma. Algunas bacterias (p. ej., *E. coli*) tienen una pared celular interna delgada y una membrana externa separada de la pared celular interna por el espacio periplasmático. Tales bacterias no se tiñen con la técnica de Gram y, por lo tanto, se las clasifica gramnegativas. Otras

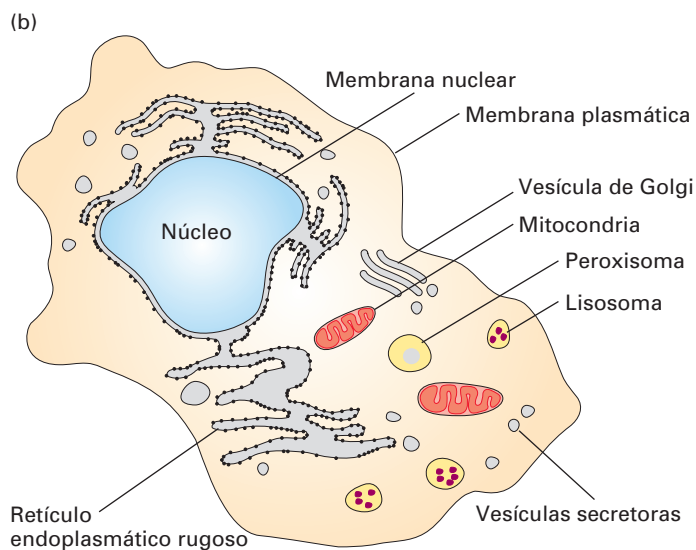
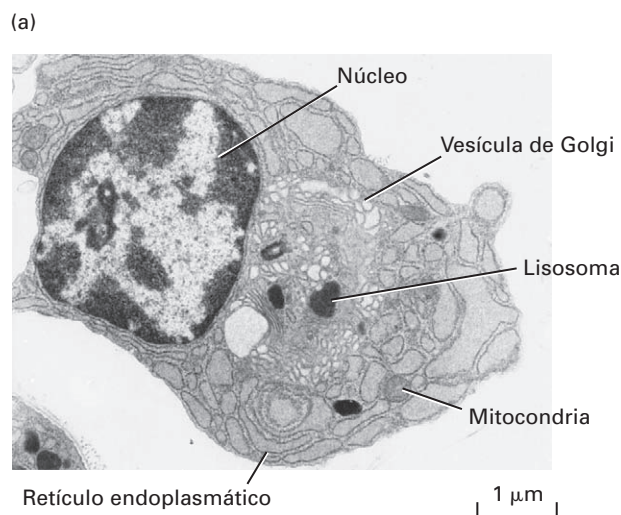


FIGURA 1-12 Las células eucariontes tienen una estructura interna compleja con muchos orgánulos delimitados por membranas. (a) Microfotografía electrónica y (b) diagrama de una célula plasmática, un tipo de glóbulo blanco que secreta anticuerpos. Una membrana simple (la membrana plasmática) rodea la célula, y el interior de la célula contiene muchos compartimientos delimitados por membranas, u orgánulos. La característica que define a las células eucariontes es la separación del DNA celular dentro de un núcleo definido, que está delimitado por

una membrana doble. La membrana nuclear externa se continúa con el retículo endoplasmático rugoso: una fábrica para el ensamblado de proteínas secretadas y de membranas. Las vesículas de Golgi procesan y modifican las proteínas secretadas y de membranas, la mitocondria genera energía, los lisosomas digieren material celular y lo reciclan, los peroxisomas procesan moléculas usando oxígeno, y las vesículas secretoras transportan materiales celulares hasta la superficie y lo liberan. (De P. C. Cross y K. L. Mercer, 1993, *Cell and Tissue Ultrastructure: A Functional Perspective*, W. H. Freeman and Company.)



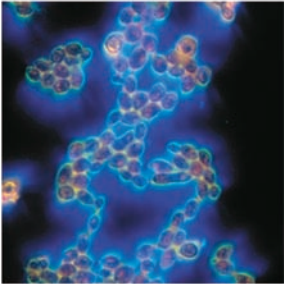
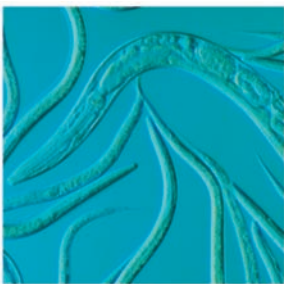




<p>(a)</p> 	<p>Virus</p> <p>Proteínas involucradas en el DNA, RNA y síntesis proteica Regulación génica Cáncer y control de la proliferación celular Transporte de proteínas y orgánulos dentro de las células Infección e inmunidad Técnicas de terapia génica posibles</p>	<p>(b)</p> 	<p>Bacterias</p> <p>Proteínas involucradas en el DNA, RNA, síntesis proteica, metabolismo Regulación génica Dianas para antibióticos nuevos Ciclo celular Señalización</p>
<p>(c)</p> 	<p>Levadura (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>)</p> <p>Control del ciclo celular y división celular Secreción de proteína y biogénesis de membrana Función del citoesqueleto Diferenciación celular Envejecimiento Regulación génica y estructura del cromosoma</p>	<p>(d)</p> 	<p>Lombriz (<i>Caenorhabditis elegans</i>)</p> <p>Desarrollo del plan corporal Linaje celular Formación y función del sistema nervioso Control de muerte celular programada Proliferación celular y genes del cáncer Envejecimiento Comportamiento Regulación génica y estructura de los cromosomas</p>
<p>(e)</p> 	<p>Mosca de la fruta (<i>Drosophila melanogaster</i>)</p> <p>Desarrollo del plan corporal Generación de linajes de células diferenciadas Formación del sistema nervioso, cardíaco y muscular Muerte celular programada Control genético del comportamiento Genes del cáncer y control de la proliferación celular Control de la polarización celular Efectos de los fármacos, el alcohol, los pesticidas</p>	<p>(f)</p> 	<p>Pez cebra</p> <p>Desarrollo de los tejidos corporales de vertebrados Formación y función del cerebro y el sistema nervioso Defectos de nacimiento Cáncer</p>
<p>(g)</p> 	<p>Ratones, incluyendo células cultivadas</p> <p>Desarrollo de los tejidos corporales Función del sistema inmunitario de mamíferos Formación y función del sistema nervioso y cerebral Modelos de cánceres y otras enfermedades humanas Regulación génica y herencia Enfermedades infecciosas</p>	<p>(h)</p> 	<p>Planta (<i>Arabidopsis thaliana</i>)</p> <p>Desarrollo y formación de patrones de tejidos Genéticas de biología celular Aplicaciones en la agricultura Fisiología Regulación génica Inmunidad Enfermedades infecciosas</p>

FIGURA 1-13 Cada organismo experimental utilizado en biología celular tiene ventajas para ciertos tipos de estudios. Los virus (a) y las bacterias (b) tienen genomas pequeños susceptibles a la disección genética. Muchos conocimientos acerca del control génico inicialmente provinieron a partir de estudios con estos organismos. La levadura *Saccharomyces cerevisiae* (c) tiene la organización celular de un eucarionte, pero es un organismo unicelular simple que es fácil de cultivar y manipular genéticamente. En el nematodo *Caenorhabditis elegans* (d), que tiene un número pequeño de células dispuestas en una forma casi idéntica en cada gusano, se puede trazar la formación de cada célula individual. La mosca de la fruta *Drosophila melanogaster* (e) se utilizó por primera vez para descubrir las propiedades de los cromosomas y ha sido especialmente valiosa para la identificación de genes que controlan el desarrollo embrionario. Muchos de estos genes están conservados evolutivamente en los seres humanos. El pez cebra *Danio rerio* (f) se usó para las búsquedas genéticas rápidas para identificar genes que controlan el desarrollo y la organogénesis de los vertebrados. De los sistemas animales

experimentales, los ratones (*Mus musculus*) (g) son evolutivamente cercanos a los seres humanos y han proporcionado modelos para el estudio de numerosas enfermedades genéticas e infecciosas. La maleza de la familia de la mostaza *Arabidopsis thaliana* (h) se ha usado para búsquedas genéticas para identificar genes involucrados en casi cada aspecto de la vida de las plantas. Se ha completado la secuenciación del genoma para muchos virus y especies bacterianas: la levadura *S. cerevisiae*, el gusano *C. elegans*, la mosca de la fruta *D. melanogaster*, seres humanos, ratón, pez cebra y la planta *A. thaliana*. También se han secuenciado los genomas de otros organismos, en particular de las ranas, erizos de mar, pollos y mohos del ceno, y continúan siendo inmensamente valorados para la investigación biológica. Cada vez más, se utiliza una gran variedad de otras especies, sobre todo para estudios de evolución de las células y de mecanismos.

(Parte [a] Visuals Unlimited, Inc. Parte [b] Kari Lountmaa/Science Photo Library/Photo Researchers, Inc. Parte [c] Scimat/Photo Researchers, Inc. Parte [d] Photo Researchers, Inc. Parte [e] Darwin Dale/Photo Researchers, Inc. Parte [f] Inge Spence/Visuals Unlimited, Inc. Parte [g] J. M. Labat/Jancana/Visuals Unlimited, Inc. Parte [h] Darwin Dale/Photo Researchers, Inc.)

bacterias (p. ej., *Bacillus polymyxa*) que tienen una pared celular más gruesa y no tienen membrana externa incorporan la tinción de Gram y, por ende, se las clasifica grampositivas.

Partiendo de la hipótesis de que los organismos similares divergieron más recientemente a partir de un ancestro común de lo que lo hicieron los organismos disímiles, los investigadores idearon un árbol de linaje evolutivo que se muestra en la **Figura 1-1a**. De acuerdo con este árbol, los archaea y los eucariontes divergieron de las bacterias más de mil millones de años antes de que lo hicieran entre sí (**Cuadro 1-1**). Además de las distinciones de secuencia de DNA que definen a los tres grupos de organismos, las membranas celulares de las archaea tienen propiedades químicas que difieren marcadamente de las de las bacterias y de los eucariontes.

Muchos archaea se desarrollan en ambientes inusuales, a menudo extremos, que pueden asemejarse a las condiciones ancestrales que existieron cuando apareció la vida por primera vez en la Tierra. Por ejemplo, los halófilos (“afinidad por la sal”) requieren concentraciones salinas elevadas para sobrevivir, y los termoacidófilos (“afinidad por el calor y el ácido”) proliferan en manantiales de azufre (80 °C), donde es común un pH menor a 2. Incluso otras archaea viven en entornos libres de oxígeno y generan metano (CH₄) al combinar agua con dióxido de carbono.

Escherichia coli se utiliza ampliamente en la investigación biológica

El linaje bacteriano incluye el germen *Escherichia coli*: un microorganismo que es el favorito para uso experimental y, en la naturaleza, es muy común hallarlo en el suelo y en el intestino de los animales. *E. coli* y otras bacterias tienen numerosas ventajas como organismos experimentales. Crecen rápidamente en un medio simple y barato que contiene glucosa y sales, en el cual pueden sintetizar todos los aminoácidos, lípidos, vitaminas y otras moléculas pequeñas esenciales. Al igual que todas las bacterias, *E. coli* tiene mecanismos admirablemente concisos para el control de la actividad génica que, en la actualidad, se comprenden bien. Con el tiempo, los investigadores han desarrollado sistemas poderosos para el análisis genético de este organismo. Estos sistemas se ven facilitados por el tamaño pequeño de los genomas bacterianos, la facilidad de obtención de mutantes, la disponibilidad de técnicas para la transferencia de genes a las bacterias, una enorme riqueza de conocimientos acerca del control génico bacteriano y de las funciones proteicas, y la relativa simplicidad del mapeo de genes uno respecto de otro en el genoma bacteriano. En el **Capítulo 5**, se verá cómo *E. coli* se usa en la investigación del DNA recombinante.

Las bacterias tales como *E. coli*, que proliferan en ambientes tan diversos como el suelo y el intestino humano, tienen alrededor de 4 000 genes que codifican casi el mismo número de proteínas (véase el Cuadro 1-2). Las bacterias parásitas, como las especies *Mycoplasma*, adquieren aminoácidos y otros nutrientes a partir de sus células huésped, y carecen de genes para las enzimas que catalizan las reacciones en la síntesis de aminoácidos y de ciertos lípidos. Muchos genes bacterianos que codifican proteínas esenciales para el DNA, el RNA, la síntesis de proteínas y la función de membrana se conservan en todos los organismos, y mucho de nuestro conocimiento de estos procesos celulares importantes se dilucidó primero en *E. coli*. Por ejemplo, ciertas proteínas de membrana de *E. coli*, que importan aminoácidos a través de la membrana plasmática, están estrechamente relacionadas en secuencia, estructura y función con proteínas de membrana en ciertas células de cerebro de mamífero que

importan moléculas de señalización de célula nerviosa a célula nerviosa, denominadas **neurotransmisores** (**Caps. 11 y 22**).

Todas las células eucariontes tienen muchos orgánulos iguales y otras estructuras subcelulares

Los **eucariontes** comprenden todos los miembros de los reinos vegetal y animal, así como del de hongos (p. ej., levaduras, setas, mohos) y los protozoos (*proto*, primitivo; *zoo*, animal), que son exclusivamente unicelulares. Las células suelen tener 10-100 µm de ancho, en general son mucho más grandes que las bacterias. Un típico fibroblasto humano, una célula del tejido conectivo, tiene alrededor de 15 µm de ancho con un volumen y un peso seco algunas miles de veces más que una célula de *E. coli*. Una ameba, un protozoo unicelular, puede tener un diámetro celular de aproximadamente 0,5 mm, más de 30 veces que el de un fibroblasto.

Las células eucariontes, al igual que las procariontes, están rodeadas por una membrana plasmática. Sin embargo, a diferencia de las células procariontes, la mayoría de las eucariontes (el eritrocito humano es una excepción) también contiene membranas internas extensas que delimitan compartimientos, los **orgánulos**, y los separa del resto del **citoplasma**, la región de la célula que está fuera del núcleo (véase la **Fig. 1-12**). Muchos orgánulos están rodeados por una única membrana fosfolipídica, pero el núcleo, la mitocondria y el cloroplasto están rodeados por dos membranas. Cada tipo de orgánulo contiene un conjunto de proteínas específicas, que incluyen enzimas que catalizan reacciones químicas necesarias. Las membranas que definen estos compartimientos subcelulares controlan la composición iónica interna de manera que generalmente difieren de la del citosol circundante así como de la de otros orgánulos.

El orgánulo más grande en una célula eucarionte suele ser el núcleo, que alberga la mayoría del DNA celular. En las células animales y vegetales, la mayoría del ATP se produce por “máquinas moleculares”: complejos multiproteicos grandes que se localizan en los orgánulos, llamados **mitocondrias**. Las plantas realizan la fotosíntesis en los **cloroplastos**, orgánulos que contienen las máquinas moleculares para la síntesis de ATP a partir de ADP y fosfato, similar a los que se encuentran en las mitocondrias. En las membranas de las células bacterianas, se localizan maquinarias moleculares similares a las que generan ATP. Se cree que tanto las mitocondrias como los cloroplastos se originaron a partir de bacterias que establecieron residencia dentro de células eucariontes y luego se tornaron colaboradores (**Cap. 12**). Con el tiempo, muchos de los genes bacterianos “migraron” al núcleo celular y se incorporaron dentro del genoma nuclear de la célula. Tanto las mitocondrias como los cloroplastos contienen genomas pequeños que codifican unas pocas proteínas esenciales del orgánulo; las secuencias de estos DNA revelaron sus orígenes bacterianos.

Las células necesitan degradar partes obsoletas o desgastadas en moléculas pequeñas que pueden ser descartadas o recicladas. En los animales, esta tarea de limpieza está asignada en parte a los **lisosomas**: orgánulos repletos de enzimas de degradación. El interior de un lisosoma tiene un pH de alrededor de 5,0; mucho más ácido que el del citosol circundante. Esto contribuye a la degradación de los materiales por parte de las enzimas lisosomales, que pueden funcionar con este pH bajo. Para crear un ambiente de pH bajo, las proteínas localizadas en la membrana lisosómica bombean iones de hidrógeno al interior del lisosoma usando la energía suministrada por ATP (**Cap. 11**). Las plantas y los hongos contienen una vacuola, que también tiene un interior con pH bajo y almacena ciertas sales y nutrientes. Los **peroxisomas** son

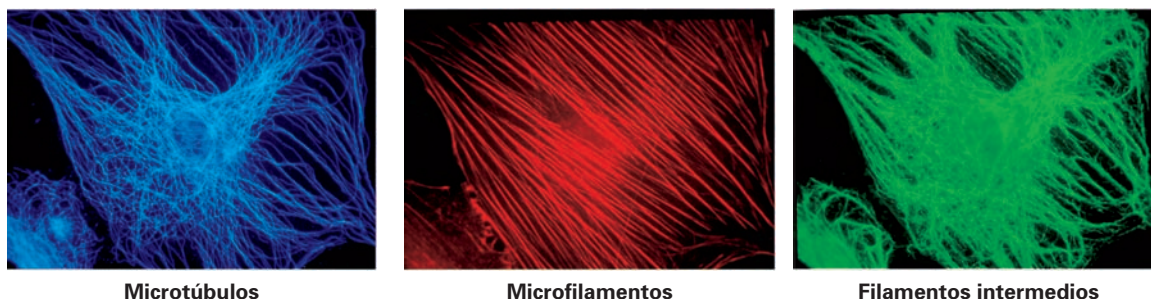


FIGURA 1-14 Los tres tipos de filamentos del citoesqueleto tienen distribuciones características dentro de las células animales. Tres vistas de la misma célula. Un fibroblasto cultivado fue permeabilizado y luego tratado con tres preparaciones de anticuerpos diferentes. Cada anticuerpo se une específicamente a los monómeros de proteína que forman un tipo de filamento, que, a su vez, está unido químicamente a diferentes colorantes fluorescentes (azul, rojo o verde). La

visualización de la célula teñida en un microscopio fluorescente revela la localización de los filamentos unidos a una preparación anticuerpo-colorante particular. En este caso, los microtúbulos están teñidos de azul; los microfilamentos, de rojo; y los filamentos intermedios, de verde. Los tres sistemas de fibras contribuyen a la forma y a los movimientos de las células. (Cortesía de V. Small)

otro tipo de orgánulos pequeños que se encuentran en virtualmente todas las células eucariontes: se especializan en la degradación de los componentes lipídicos de las membranas.

El citoplasma de las células eucariontes contiene un conjunto de proteínas fibrosas que colectivamente se denomina el **citoesqueleto** (Caps. 17 y 18). Tres clases de fibras componen el citoesqueleto: los **microtúbulos** (20 nm de diámetro), formados de polímeros de la proteína tubulina; los **microfilamentos** (7 nm de diámetro), formados de la proteína actina; y **filamentos intermedios** (10 nm de diámetro), compuestos por una o más subunidades de proteína con forma de bastón (Fig. 1-14). El citoesqueleto da a la célula fuerza y rigidez, y ayuda así a mantener la forma de la célula. Las fibras del citoesqueleto también controlan el movimiento de las estructuras dentro de la célula; por ejemplo, algunas fibras del citoesqueleto conectan los orgánulos o proporcionan pistas a lo largo de las cuales se mueven los orgánulos y los cromosomas; otras fibras cumplen funciones en la motilidad celular. Así, el citoesqueleto es importante en la “organización” de la célula.

La rigidez y fuerza de la pared celular se deben a que la pared está compuesta de celulosa y de otros polímeros que rodean las células vegetales. Los hongos también están rodeados por una pared celular, pero su composición difiere de la de las paredes celulares bacterianas o vegetales.

Cada membrana de orgánulo y cada espacio en el interior de un orgánulo tienen un conjunto único de proteínas capaces de llevar a cabo sus funciones específicas. Para que las células funcionen adecuadamente, las numerosas proteínas que componen los diversos compartimientos deben ser transportadas desde donde son sintetizadas hasta su localización apropiada (Caps. 17 y 18). Algunas proteínas se sintetizan sobre los ribosomas que están libres en el citoplasma; desde allí, algunas proteínas son trasladadas hasta el núcleo mientras que otras son dirigidas hacia las mitocondrias, cloroplastos o peroxisomas, dependiendo de sus funciones específicas. Las proteínas secretadas por las células y la mayoría de las proteínas de membrana, por el contrario, se sintetizan en los ribosomas asociados con el **retículo endoplasmático o endoplásmico (RE)**. Este orgánulo produce, procesa y despacha proteínas y lípidos. Las cadenas proteicas producidas en el RE se mueven por lo general hacia el **complejo de Golgi**, donde se modifican antes de ser remitidas a sus destinos finales. Las proteínas que viajan de esta manera contienen secuencias cortas de aminoácidos o de cadenas de azúcar adheridas (oligosacáridos) que sirven como direcciones para enviarlas a sus destinos correctos. Estas direcciones funcionan porque son reco-

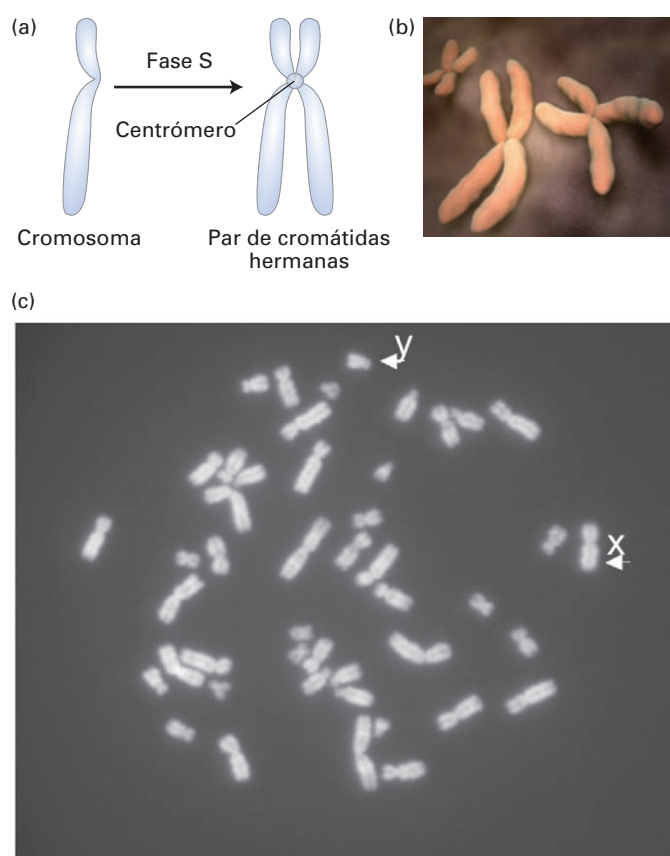


FIGURA 1-15 Los cromosomas individuales se pueden visualizar en las células durante la división celular (mitosis). (a) Durante la fase S del ciclo celular (véase la Figura 1-16), los cromosomas se duplican; y las “cromátidas hermanas”, cada una con una copia completa del DNA cromosómico, permanecen adheridas al centrómero. (b) Durante el proceso de división celular real (mitosis), el DNA cromosómico se compacta altamente y los pares de cromátidas hermanas se pueden visualizar en el microscopio electrónico, como se describe aquí. (c) La imagen por microscopía óptica de un extendido cromosómico a partir de una célula linfocítica masculina humana cultivada, la cual fue detenida en la etapa de metafase de la mitosis mediante tratamiento con el fármaco colcemida, que despolariza los microtúbulos. Existe una copia única de los cromosomas duplicados X e Y y dos de cada uno de los otros cromosomas.

(Parte [b] cortesía de Medical RF/The Medical File/Peter Arnold Inc. Parte [c] cortesía de Tatyana Pyntikova.)

nocidas y unidas por otras proteínas que realizan la clasificación y el envío hacia diversos compartimientos celulares.

El DNA celular está empaquetado dentro de los cromosomas

En la mayoría de las células procariontes, la mayoría o toda la información genética reside en una molécula de DNA circular única de alrededor de un milímetro de longitud; esta molécula se encuentra plegada sobre sí misma muchas veces, en la región central de la célula a un tamaño de un micrómetro (Fig. 1-11). Por el contrario, el DNA en el núcleo de las células eucariontes se distribuye entre las múltiples estructuras lineales largas, que se denominan **cromosomas**. La longitud y el número de cromosomas son los mismos en todas las células de un organismo, pero varían entre los diferentes tipos de organismos (véase el Cuadro 1-2). Cada cromosoma comprende una única molécula de DNA asociada con numerosas proteínas, y al DNA total de los cromosomas de un organismo se lo denomina su **genoma**. Los cromosomas, que se tiñen intensamente con colorantes básicos, son visibles con microscopio óptico y electrónico solo durante la división celular, cuando el DNA se encuentra altamente compactado (Fig. 1-15). Aunque la molécula del DNA genómico grande en los procariontes está asociada con proteínas y suele llamarse “cromosoma”, la organización del DNA dentro de un cromosoma bacteriano difiere en gran medida respecto del de los cromosomas en las células eucariontes.

Todas las células eucariontes utilizan un ciclo similar para regular su división celular

Los eucariontes unicelulares, los animales y las plantas usan esencialmente el mismo **ciclo celular**: una serie de acontecimientos que prepara a una célula para la división, y el proceso de división real se denomina **mitosis**. El ciclo celular eucarionte suele representarse mediante cuatro etapas (Fig. 1-16). Los cromosomas y el DNA que contienen se dupli-

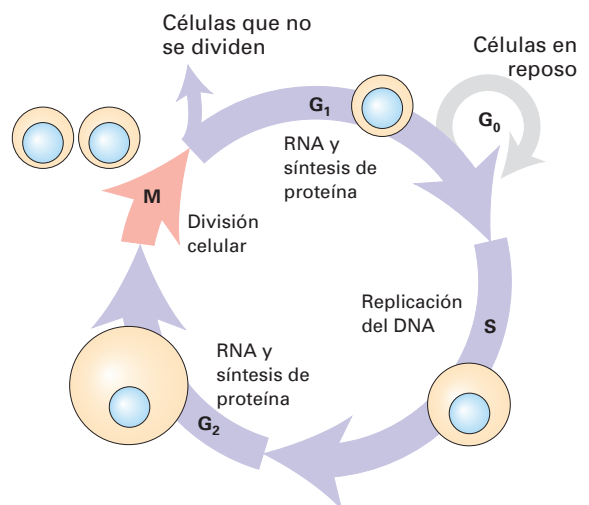
can durante la **fase S (síntesis)**. Los cromosomas replicados se separan durante la **fase M (mitótica)**, donde cada célula hija obtiene una copia de cada cromosoma durante la división celular. Las fases M y S están separadas por dos etapas, la **fase G₁** y la **fase G₂**, durante las cuales se sintetizan los mRNA y las proteínas y la célula incrementa su tamaño.

En los organismos unicelulares, ambas células hijas suelen asemejarse (aunque no siempre) a la célula parental. En los organismos multicelulares, cuando se dividen muchos tipos celulares, las hijas se asemejan mucho a su célula parental, por ejemplo, los hepatocitos se dividen para generar dos hepatocitos con las mismas características y funciones que su progenitora, como las células productoras de insulina en el páncreas. Por el contrario, las **células madre** y ciertas células indiferenciadas pueden generar múltiples tipos de células descendientes diferenciadas; estas células suelen dividirse de manera tal que las dos células hijas son diferentes. Tal **división celular asimétrica** es crítica para la generación de tipos celulares diferentes en el cuerpo (Cap. 21). A menudo, una célula hija se asemeja a su progenitora en que permanece indiferenciada y retiene su capacidad para dar lugar a múltiples tipos de células diferenciadas. La otra célula hija se divide muchas veces y cada célula hija se diferencia en un tipo específico de célula.

En condiciones óptimas, algunas bacterias, como *E. coli*, pueden dividirse para formar dos células hijas una vez cada 30 minutos. A la mayoría de las células eucariontes les toma un tiempo considerablemente más largo para crecer y dividirse, aunque las divisiones celulares en el embrión temprano de *Drosophila* requieren solo 7 minutos. Por otra parte, el ciclo celular en los eucariontes normalmente está muy regulado (Cap. 19). Este control evita el desequilibrio, el crecimiento excesivo de células y de tejidos si faltan los nutrientes esenciales o ciertas señales hormonales. Algunas células altamente especializadas en los animales adultos, como las células nerviosas y las células del músculo estriado, se dividen en ocasiones raras si es que lo hacen. Sin embargo, un organismo suele reemplazar sus células desgastadas o producir más células en respuesta a necesidades nuevas, como se ejemplifica con el crecimiento del músculo en respuesta al ejercicio o al daño.

ANIMACIÓN GENERAL: El ciclo de vida de una célula

FIGURA 1-16 Durante el desarrollo, todas las células eucariontes progresan de forma continua a través de 4 etapas del ciclo celular, y generan nuevas células hijas. En las células en proliferación, las cuatro fases del ciclo celular proceden sucesivamente, y duran entre 10 y 20 horas según el tipo celular y el estado del desarrollo. Las levaduras se dividen mucho más rápido. Durante la interfase, que consiste en las fases G₁, S y G₂, la célula aproximadamente duplica su masa. La replicación del DNA durante la fase S deja a la célula con cuatro copias de cada tipo de cromosoma. En la fase mitótica (M), los cromosomas se dividen en partes iguales dentro de dos células hijas, y el citoplasma se divide más o menos a la mitad en la mayoría de los casos. Bajo ciertas condiciones, como la inanición o cuando el tejido alcanza su tamaño final, las células finalizan el ciclo y permanecen en el estado de espera o reposo, llamado G₀. La mayoría de las células en G₀ pueden volver a comenzar el ciclo si las condiciones cambian.



Otro ejemplo es la formación adicional de eritrocitos cuando una persona asciende a una altitud elevada y necesita más capacidad para capturar oxígeno. El defecto fundamental en el cáncer es la pérdida de la capacidad para controlar el crecimiento y la división de las células. En el **Capítulo 24**, se analizarán los acontecimientos moleculares y celulares que conducen a la proliferación inadecuada y descontrolada de las células.

1.3 De las células a los tejidos: los organismos unicelulares y los metazoos se utilizan para las investigaciones de biología celular y molecular

El entendimiento actual acerca del funcionamiento molecular de las células proviene del estudio de solo unos pocos tipos de organismos, llamados *organismos modelo*. Debido a la conservación evolutiva de genes, proteínas, orgánulos, tipos celulares, y así sucesivamente, los descubrimientos acerca de las estructuras y el funcionamiento biológico obtenidos con un organismo experimental suelen aplicarse a otros. Así los investigadores en general conducen los estudios con el organismo que es más adecuado para responder rápida y totalmente la pregunta en cuestión, sabiendo que los resultados obtenidos en un organismo es probable que sean aplicables.

Como se ha visto, las bacterias son excelentes modelos para el estudio de diversas funciones celulares, pero carecen de los orgánulos que se encuentran en los eucariontes. Los eucariontes unicelulares, como las levaduras, se usan para estudiar muchos aspectos fundamentales de la estructura y función celular eucarionte. Los modelos multicelulares, o metazoos, son necesarios para estudiar los tejidos, los sistemas de órganos más complejos y el desarrollo. Como se verá en esta sección, se utilizan diversos organismos modelo eucariontes para comprender estos sistemas y mecanismos celulares complejos.

Los eucariontes unicelulares se usan para estudiar aspectos fundamentales de la estructura y función de la célula eucarionte

Un grupo de eucariontes unicelulares, las levaduras, ha probado ser excepcionalmente útil en el análisis genético y molecular de la formación y función celular eucarionte. Las levaduras y sus primos multicelulares, los mohos, que en forma colectiva constituyen los hongos, tienen una función ecológica importante en la degradación de restos animales y plantas para su reutilización. También sintetizan numerosos antibióticos y se los utiliza para la elaboración de pan, cerveza y vino.

La levadura común usada para elaborar pan y cerveza, *Saccharomyces cerevisiae*, aparece con frecuencia en este libro debido a que ha probado ser un organismo experimental extremadamente útil. En la mayoría de los eucariontes, si no en casi todos, se encuentran homólogos de muchas de las aproximadamente 6 000 diferentes proteínas expresadas en una célula de *S. cerevisiae* (**Cuadro 1-2**) y son importantes para la división celular o para el funcionamiento de orgánulos eucariontes individuales. Gran parte de lo que sabemos acerca de las proteínas en el retículo endoplasmático y en el aparato de Golgi, que promueven la secreción de proteínas, se elucidó por primera vez en las levaduras. Las levaduras también son esenciales para la identificación de muchas proteínas que regulan el ciclo celular

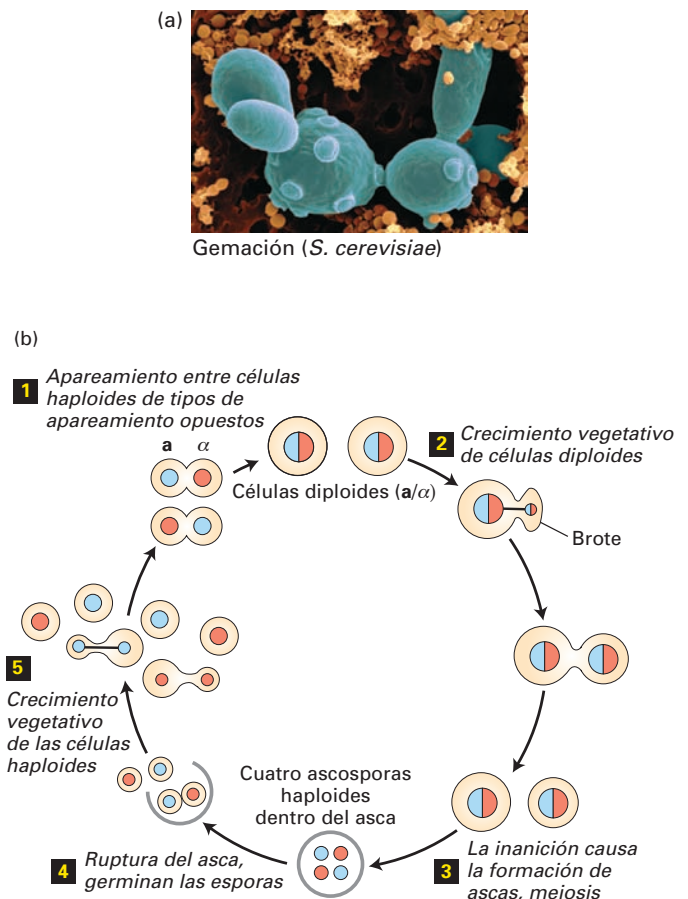


FIGURA 1-17 La levadura *Saccharomyces cerevisiae* puede crecer tanto como haploide como diploide y puede reproducirse de modo sexual o asexual. (a) Microfotografía electrónica de barrido de la levadura en gemación *Saccharomyces cerevisiae*. Estas células crecen mediante un tipo inusual de mitosis llamada "mitosis por gemación". Uno de los núcleos hijos permanece en la célula "madre"; el otro núcleo hijo es transportado al brote, el cual crece en tamaño y pronto es liberado como una célula nueva. Después de que cada célula brote se libera, queda una cicatriz en el sitio de la gemación; por lo tanto, se puede contar el número de brotes anteriores en la célula madre. Las células de color anaranjado son bacterias. (b) Las células de levadura haploides pueden tener diferentes tipos de apareamientos, llamados a y α ; ambos tipos contienen una copia simple de cada cromosoma de levadura, la mitad del número habitual, y crecen por gemación mitótica. Dos células haploides que difieren en el tipo de apareamiento, una a y otra α , se pueden fusionar para formar una célula diploide a/α , que contiene dos copias de cada cromosoma. Las células diploides sufren meiosis, un tipo especial de división celular, para formar ascasporas haploides. La ruptura de un asca libera cuatro esporas haploides, que pueden germinar en células haploides a y α . Estas se pueden multiplicar asexualmente. (Parte [a] M. Abbey/VisualsUnlimited, Inc.)

y catalizan la replicación y transcripción del DNA. *S. cerevisiae* (**Fig. 1-17a**) y otras levaduras ofrecen muchas ventajas a los biólogos celulares y moleculares:

- Gran cantidad de células de levadura pueden crecer fácilmente y de forma económica en cultivos a partir de una única célula; tales clones celulares tienen todos los mismos genes y las mismas propiedades bioquímicas. Las proteínas individuales o los complejos multiproteicos se pueden purificar a partir de grandes cantidades de células y luego estudiarlas en detalle.

- Ambas células de levaduras crecen por mitosis como haploides (contienen una copia de cada cromosoma) y como diploides (contienen dos copias de cada cromosoma); esto hace que el aislamiento y la caracterización de las mutaciones en los genes que codifican proteínas celulares esenciales sean relativamente sencillos.

- Las levaduras, al igual que muchos organismos, tienen un ciclo sexual que les permite intercambiar genes entre células. Bajo condiciones de inanición, las células diploides entran en meiosis, un tipo especial de división celular, para formar células hijas haploides, que son de dos tipos, células a y α . Las células haploides pueden crecer por mitosis. Si las células haploides a y α se encuentran una con otra, pueden fusionarse y formar una célula diploide a/α que contiene dos copias de cada cromosoma (Fig. 1-17b).

Con el uso de una especie única como *S. cerevisiae* como un organismo modelo, los resultados de los estudios llevados a cabo por decenas de miles de científicos alrededor del mundo, mediante múltiples técnicas experimentales, pueden combinarse para producir un nivel más profundo de comprensión de un único tipo de célula. Como se verá muchas veces en este libro, las conclusiones sobre la base de los estudios de *S. cerevisiae* suelen ser verdaderas para todos los eucariontes y forman las bases para la exploración de la evolución de procesos más complejos en animales multicelulares y plantas.

Las mutaciones en la levadura conducen a la identificación de proteínas clave del ciclo celular

Los estudios bioquímicos pueden decirnos mucho acerca de una proteína individual, pero no pueden probar si es necesaria para la división celular o para otro proceso celular. La importancia de una proteína se demuestra firmemente si una mutación que evita su síntesis o la torna no funcional afecta de manera adversa el proceso bajo estudio. Un organismo diploide, en general, porta dos versiones (alelos) de cada gen, uno derivado de cada progenitor. Existen dos excepciones importantes, como las de genes en los cromosomas X e Y en los machos de algunas especies, incluyendo la nuestra.

En los enfoques genéticos clásicos, los científicos aíslan y caracterizan mutantes que carecen de la capacidad para hacer algo que un organismo normal hace. A menudo, se realizan “búsquedas” genéticas amplias para encontrar diferentes individuos mutantes (p. ej., moscas de la fruta, células de levadura) que son incapaces de completar un cierto proceso, como la división celular o la formación muscular. Las mutaciones suelen ser producidas por tratamientos con un mutágeno: un agente químico o físico que promueve las mutaciones en un esquema en gran medida aleatorio. Pero ¿cómo se pueden aislar y mantener organismos o células mutantes que son defectuosos en algunos procesos, como la división celular, que son necesarios para la supervivencia?

Una manera es aislar organismos con mutaciones sensibles a la temperatura. Estos mutantes son capaces de crecer a la temperatura permisiva, pero no a otra, en general, a una temperatura más elevada, la temperatura no permisiva. Las células normales crecen a cualquier temperatura. En la mayoría de los casos, un mutante sensible a la temperatura produce una proteína alterada que funciona a la temperatura permisiva, pero se despliega y es no funcional a la temperatura no permisiva. Las búsquedas sensibles a la temperatura se realizan más

rápidamente con organismos haploides, como las levaduras, puesto que existe solo una copia de cada gen, y una mutación en él tendrá una consecuencia inmediata.

Al analizar los efectos de numerosas mutaciones sensibles a la temperatura que alteran la división de células haploides de la levadura, los genetistas descubrieron la mayoría de los genes necesarios para la división celular sin saber nada, inicialmente, acerca de qué proteínas codifican o cómo participan estas proteínas en los procesos. El gran poder de la genética es la capacidad para revelar la existencia y la relevancia de las proteínas sin conocer a priori sus identidades bioquímicas o sus funciones moleculares. Eventualmente, estos genes “definidos por mutación” fueron aislados y replicados (clonados) mediante técnicas de DNA recombinante, que se analizan en el **Capítulo 5**. Con los genes ya aislados, las proteínas codificadas podían ser producidas en el tubo de ensayo o en bacterias modificadas genéticamente o en cultivos celulares. Luego, los bioquímicos pudieron investigar si las proteínas se asociaban con otras proteínas, con DNA o si catalizaban reacciones químicas particulares durante la división celular (**Cap. 19**).

La mayoría de los genes del ciclo celular de las levaduras también se encuentran en las células humanas, y las proteínas codificadas tienen secuencias aminoacídicas similares. Las proteínas de diferentes organismos, pero con secuencias aminoacídicas similares, se dicen que son **homólogas**, y pueden tener las mismas funciones o similares. Cabe destacar, que se ha demostrado que una proteína del ciclo celular humano, cuando se expresa en una levadura mutante defectuosa en la proteína de levadura homóloga, es capaz de “salvar el defecto” de la levadura mutante (es decir, de permitir que la célula crezca normalmente); esto demuestra la capacidad de la proteína para funcionar en un tipo muy diferente de célula eucarionte. Este resultado experimental, que galardonó con el premio Nobel a Paul Nurse, fue en especial notable debido a que la célula ancestral común a la célula humana y a la levadura actual se cree que vivió hace más de mil millones de años. Claramente, el ciclo celular eucarionte y los genes y proteínas que lo catalizan han evolucionado temprano en la evolución biológica y se han conservado bastante durante un período muy largo del tiempo evolutivo. Es importante destacar que estudios posteriores demostraron que las mutaciones en muchas proteínas del ciclo celular de la levadura que permiten el crecimiento celular descontrolado también se producen con frecuencia en los cánceres humanos (**Cap. 24**), por lo que se reafirma de nuevo la importancia de las funciones conservadas de estas proteínas en todos los eucariontes.

La multicelularidad requiere adhesiones célula-célula y célula-matriz

La evolución de los organismos multicelulares muy probablemente comenzó cuando las células permanecieron asociadas en colonias pequeñas después de la división, en lugar de separarse en células individuales. Unos pocos procariontes y diversos eucariontes unicelulares, como muchos hongos y mohos, exhiben tal comportamiento social rudimentario. El florecimiento completo de la multicelularidad, sin embargo, se produjo en los organismos eucariontes cuyas células se diferenciaban y organizaban en grupos, o **tejidos**, en los cuales las células llevaban a cabo una función común y especializada. Los metazoos —ya se trate de invertebrados como la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster* y el gusano *Caenorhabditis elegans*, o de vertebrados como los ratones y los seres humanos— contienen entre 13 000 y 23 000 genes que codifican proteínas, alrededor del triple o

el cuádruple de una levadura (Cuadro 1-2). Muchos de estos genes se conservan entre los metazoos y son esenciales para la formación y función de tejidos y órganos específicos.

Las células animales suelen “pegarse” entre sí y formar una cadena, una esfera o una lámina mediante **proteínas de adhesión celular** (a menudo denominadas “moléculas de adhesión celular”, o CAM) en sus superficies (Fig. 1-3). Algunas CAM unen células unas con otras; otros tipos unen células a la matriz extracelular y forman una unidad cohesiva. En los animales, la matriz acoge las células y permite que los nutrientes difundan hacia ellas y que los productos de desperdicio se alejen. Una matriz especializada, muy resistente llamada **lámina basal**, contiene múltiples proteínas como colágeno y polisacáridos, que forman una capa de soporte donde subyacen láminas de células que evitan que se rompan los agregados de células. Las células de las plantas superiores se encuentran encerradas en una red de cámaras formadas por paredes celulares entrelazadas que rodean las células, y están conectadas por puentes citoplasmáticos llamados **plasmodesmos**.

Los tejidos se organizan en órganos

Los grupos especializados de células diferenciadas forman tejidos que son, en sí mismos, los principales componentes de los órganos. Por ejemplo, el lumen de un vaso sanguíneo está recubierto con una capa laminar de células endoteliales, o **endotelio**, que evita que las células sanguíneas se filtren (Fig. 1-18). Una capa de tejido de músculo liso rodea el endotelio y la lámina basal y se contrae para limitar el flujo sanguíneo. Durante los momentos de pánico, la constricción de vasos periféricos pequeños envía más sangre a los órganos vitales. La capa de músculo de un vaso sanguíneo está envuelta en una capa externa de tejido conectivo: una red de fibras y células que reviste y protege las paredes de los vasos del estiramiento y la ruptura. Esta jerarquía de tejidos se copia en otros vasos sanguíneos, que difieren principalmente en el espesor de las capas. La pared de una arteria principal debe soportar mucha tensión y, por lo tanto, es más gruesa que un vaso sanguíneo menor. La estrategia de agrupamiento y la estratificación de diferentes tejidos también se utilizan para la formación de otros órganos complejos. En cada caso, la función del órgano está determinada por las funciones específicas de sus tejidos componentes, y cada tipo de célula en un tejido produce los grupos específicos de proteínas que le permiten al tejido llevar a cabo sus funciones.

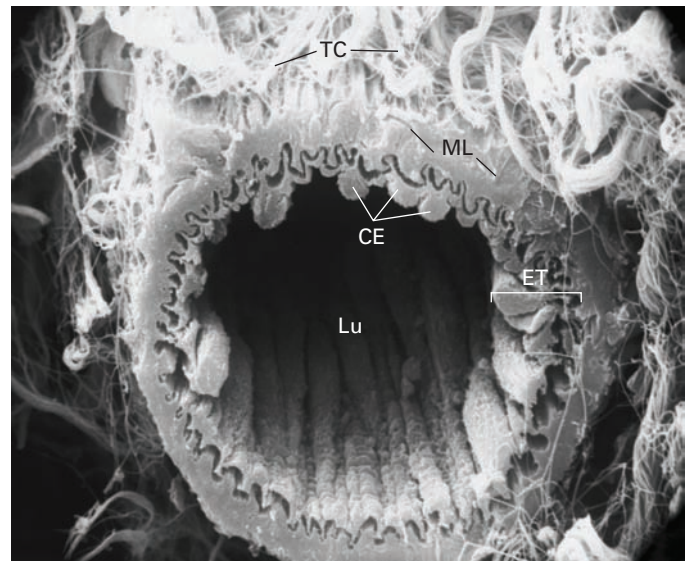
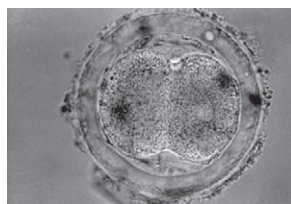


FIGURA 1-18 Todos los órganos son agrupamientos organizados de varios tejidos, como se ilustra en este corte transversal de una arteria pequeña (arteriola). La sangre circula a través del lumen del vaso (Lu), que está recubierto por una lámina delgada de células endoteliales (CE) que forman el endotelio (ET) y por la lámina basal subyacente. Este tejido se adhiere a la capa superpuesta de tejido de músculo liso (ML); la contracción de la capa muscular controla el flujo de sangre a través del vaso. Una capa fibrilar de tejido conectivo (TC) rodea al vaso y lo conecta a otros tejidos. Dr. Richard Kessel y Dr. Randy Kardon/Visual Unlimited, Inc.

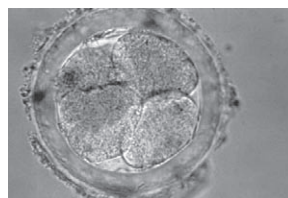
El plan corporal y los tejidos rudimentarios se forman temprano en el desarrollo embrionario

El cuerpo humano está formado por unos 100 trillones de células, incluso si se desarrolla a partir de una única célula, el cigoto, resultante de la fusión de un espermatozoide y un óvulo. Las etapas tempranas en el desarrollo de un embrión se caracterizan por la división celular rápida (Fig. 1-19) y por la diferenciación de células en tejidos. El *plan corporal* embrionario –el patrón espacial de los tipos celulares (tejidos) y de las partes del cuerpo– emerge a partir de dos influencias: un programa de

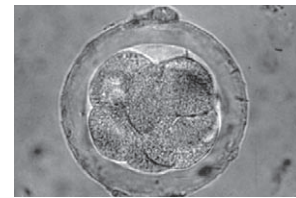
VIDEO: Desarrollo embrionario temprano



(a)



(b)



(c)

FIGURA 1-19 Las primeras pocas divisiones de un óvulo fecundado establecen las bases para todo el desarrollo posterior. Un embrión murino en desarrollo se muestra en las etapas de (a) dos células, (b) cuatro células y (c)

ocho células. El embrión está rodeado por membranas de soporte. Los pasos correspondientes al desarrollo humano se producen durante los primeros días después de la fecundación. (Claude Edelmann/Photo Researchers, Inc.)

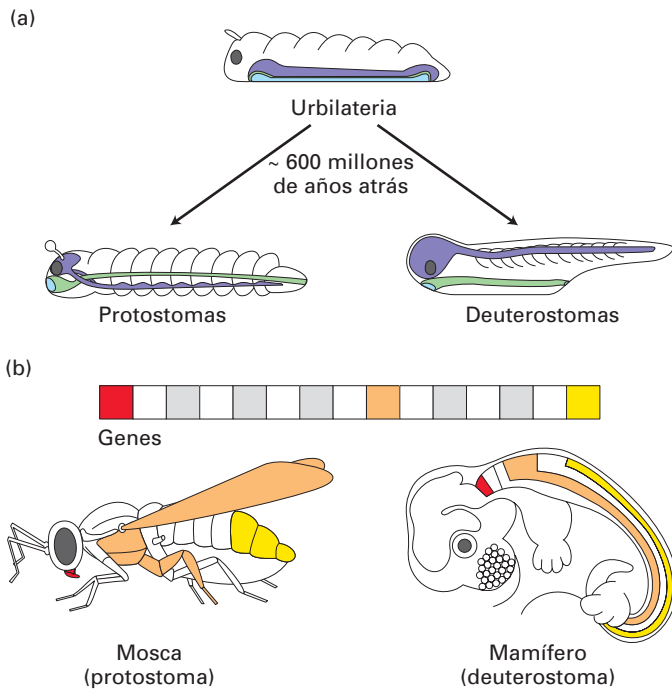


FIGURA 1-20 Genes similares, conservados durante la evolución, regulan los procesos de desarrollo temprano en diversos animales. (a) Urbilateria es el presunto ancestro de todos los protostomas y los deuterostomas que existieron hace alrededor de 600 millones de años. Se muestran las posiciones del cordón nervioso (violeta), superficie del ectodermo (principalmente, la piel, blanco), y endodermo (principalmente, el aparato digestivo y los órganos, verde claro). (b) Las proteínas altamente conservadas, llamadas “Hox”, se encuentran tanto en los protostomas como en los deuterostomas, y determinan la identidad de los segmentos del cuerpo durante el desarrollo embrionario. Los genes *Hox* se encuentran en grupos en los cromosomas de la mayoría de todos los animales, y codifican factores de transcripción relacionados que controlan las actividades de otros genes. En muchos animales, los genes *Hox* dirigen el desarrollo de diferentes segmentos a lo largo del eje cabeza-a-cola, como se indica con los correspondientes colores. Cada gen es activado (transcripcionalmente) en una región específica a lo largo del eje cabeza-a-cola y controla el desarrollo de los tejidos allí. Por ejemplo, en el ratón, un deuterostoma, los genes *Hox* son responsables de las formas distintivas de las vértebras. Las mutaciones que afectan los genes *Hox* en la mosca de la fruta, un protostoma, provocan que partes del cuerpo se formen en lugares erróneos, como patas en lugar de antenas en la cabeza. En ambos organismos, estos genes proporcionan la dirección cabeza-a-cola y sirven para dirigir la formación de las estructuras en los lugares apropiados.

genes que especifica el patrón del cuerpo, y las interacciones de células locales que inducen diferentes partes del programa.

Con solo unas pocas excepciones, la mayoría de los animales exhibe simetría axial; es decir, sus lados izquierdo y derecho son especulares entre sí. Este patrón básico está codificado en el genoma. Los biólogos del desarrollo han dividido los filos animales en dos grandes grupos dependiendo en donde se forma la boca y el ano en el embrión temprano. Los **protostomas** desarrollan una boca cerca de una abertura transitoria en el embrión temprano (el blastoporo) y tienen una fibra nerviosa; los protostomas incluyen todos los gusanos, insectos y moluscos. Los **deuterostomas** desarrollan un ano cerca de esta abertura transitoria en el embrión y tienen un sistema nervioso central dorsal; estos incluyen los equinodermos (como las estrellas y los erizos de mar) y los vertebrados. Los cuerpos de ambos, protostomas y deuterostomas, se dividen en segmentos discretos que se forman temprano en el desarrollo embrionario. Los protostomas y los deuterostomas es probable que hayan evolucionado a partir de un ancestro común, llamado **Urbilateria**, que vivió aproximadamente hace 600 millones de años (Fig. 1-20a).

Los **genes patrón** especifican la organización general de un organismo. Esta comienza con los ejes corporales principales, anterior-posterior, dorsal-ventral, izquierda-derecha, y termina con los segmentos corporales de la cabeza, tórax, abdomen, y cola. La conservación de la simetría axial desde el gusano más simple hasta los mamíferos se explica por la presencia de genes patrón conservados en sus genomas. Algunos genes patrón codifican proteínas que controlan la expresión de otros genes; otros genes patrón codifican proteínas que son importantes en la adhesión celular o en la señalización celular. Este amplio repertorio de genes patrón permite la integración y coordinación de acontecimientos en las diferentes partes del embrión en desarrollo y brinda a cada segmento del cuerpo su identidad única.

Notablemente, muchos genes patrón (que, a menudo, suelen llamarse “factores de transcripción maestros”) están altamente conser-

vados tanto en protostomas como en deuterostomas (Fig. 1-20b). Esta conservación del plan corporal refleja la presión evolutiva para preservar las similitudes en los mecanismos moleculares y celulares que controlan el desarrollo en los diferentes organismos.

Los ojos de las moscas y los ojos humanos son muy diferentes en estructura, en función y en conexiones nerviosas. No obstante, los también llamados “genes reguladores maestros” que inician el desarrollo de los ojos (*eyeless* en la mosca y *Pax6* en los seres humanos) codifican los factores de transcripción altamente relacionados que regulan las actividades de otros genes y descienden del mismo gen ancestral. Las mutaciones en los genes *eyeless* o en *Pax6* causan defectos importantes en la formación del ojo (Fig. 1-21).

Los invertebrados, los peces y otros organismos sirven como sistemas experimentales para el estudio del desarrollo humano

Para el estudio de las células en tejidos especializados, se utilizan organismos modelo animales y vegetales. Tradicionalmente, las células nerviosas y musculares, por ejemplo, se estudiaban en mamíferos o en criaturas con células especialmente grandes o accesibles, como las células neurales gigantes del calamar o la liebre de mar o los músculos de vuelo de las aves. Más recientemente, se ha estudiado exhaustivamente el desarrollo muscular y nervioso en las moscas de la fruta (*Drosophila melanogaster*), en los gusanos (*Caenorhabditis elegans*) y en el pez cebra (*Danio rerio*), en los cuales los mutantes en la formación o función nerviosa y muscular se pueden aislar rápidamente (Fig. 1-13).

Los organismos con embriones celulares grandes que se desarrollan fuera de la madre (p. ej., ranas, erizos de mar, peces y gallinas) son extremadamente útiles para trazar los destinos de las células a medida que se forman los diferentes tejidos y para hacer extractos para estudios bioquímicos. Por ejemplo, una proteína clave en la regulación

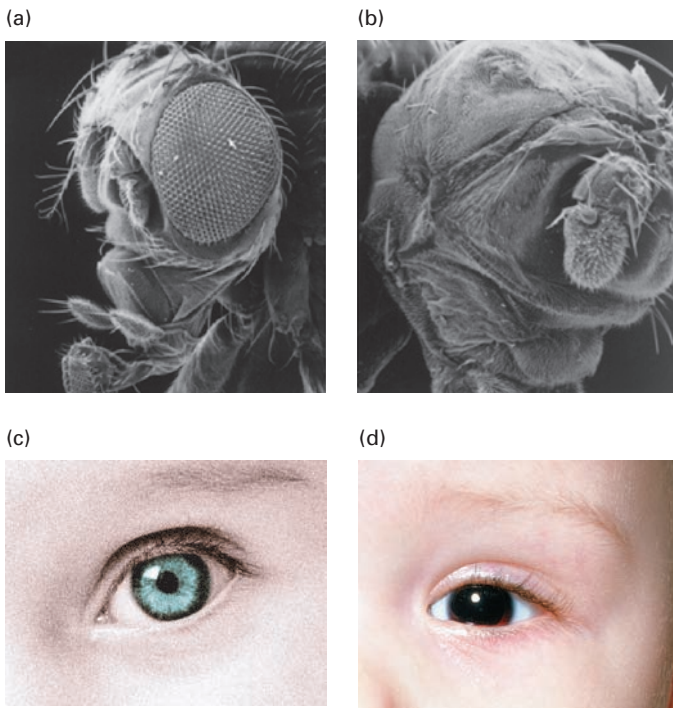


FIGURA 1-21 Genes similares, conservados durante la evolución, regulan el desarrollo de órganos en diversos animales. (a) El desarrollo de los grandes ojos compuestos en la mosca de la fruta requiere un gen llamado *eyeless* (llamado por el fenotipo mutante). (b) Las moscas con el gen *eyeless* inactivado carecen de ojos. (c) Los ojos humanos normales requieren el gen *Pax6*, el homólogo de *eyeless*. (d) Las personas que carecen de la función *Pax6* adecuada tienen la enfermedad genética aniridia: falta de iris en los ojos. Los genes *Pax6* y *eyeless* codifican los factores de transcripción relacionados que regulan las actividades de otros genes y descienden del mismo gen ancestral.

(Partes [a] y [b] Andreas Hefti, Interdepartmental Electron Microscopy (IEM) Biocenter of the University of Basel. Parte [c] ©Simon Fraser/Photo Researchers, Inc. Parte [d] Visuals Unlimited.)

de la mitosis se identificó por primera vez en estudios con embriones de ranas y erizos de mar y, posteriormente, se purificó a partir de sus extractos (Cap. 20).

Mediante el uso de técnicas de DNA recombinante, los investigadores pueden modificar por ingeniería genética genes específicos para que contengan mutaciones que inactivan o incrementan la producción de sus proteínas codificadas. Tales genes se pueden introducir en los embriones de gusanos, moscas, ranas, erizos de mar, gallinas, ratones, una variedad de plantas y de otros organismos; permitiendo la evaluación de los efectos de estas mutaciones. Este enfoque se está utilizando con gran frecuencia para producir versiones de ratones con enfermedades genéticas

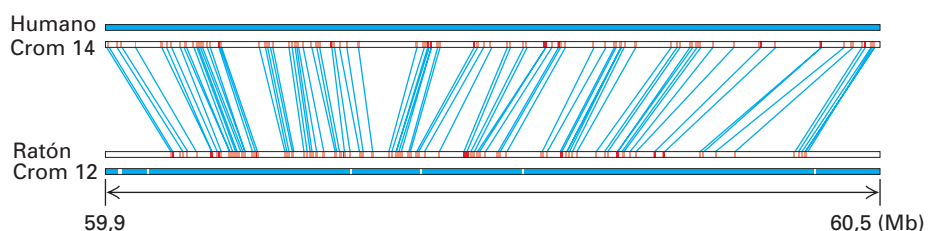
humanas. La inactivación de genes específicos mediante la introducción de piezas cortas de RNA de interferencia permite una evaluación rápida de las posibles funciones de genes en muchos organismos.

Los ratones se utilizan con frecuencia para generar modelos de enfermedades humanas

Los ratones tienen una enorme ventaja sobre otros organismos experimentales: son los más cercanos a los seres humanos respecto de cualquier animal para los cuales son factibles técnicas genéticas de gran alcance. Los ratones y los seres humanos han compartido estructuras vitales durante milenios, tienen sistemas inmunitarios similares y están sujetos a la infección por muchos de los mismos patógenos. Ambos organismos contienen alrededor del mismo número de genes, y cerca del 99% de los genes murinos que codifican proteínas tienen sus homólogos en los seres humanos, y viceversa. Cerca del 90% de los genomas murino y humano se puede dividir en regiones de sintenia conservada, es decir, en segmentos de DNA que tienen el mismo orden de secuencias únicas de DNA y de genes a lo largo de un segmento de un cromosoma. Esto significa que el orden génico en el ancestro común más reciente de los seres humanos y de los ratones se conservó en ambas especies (Fig. 1-22). Esta sintenia conservada es consistente con evidencias arqueológicas y otras de que los seres humanos y los ratones descienden de un antepasado evolutivo común de mamífero que probablemente vivió hace 75 millones de años. Por supuesto, los ratones no son personas; en relación con los seres humanos, los ratones han expandido sus familias de genes relativos a la inmunidad, la reproducción, el olfato; probablemente, esto reflejaría las diferencias entre los estilos de vida murino y humano.

En el Capítulo 5, se aprenderá acerca de la utilidad experimental de las células madre embrionarias murinas, de las líneas de células derivadas de embriones murinos tempranos que pueden crecer en cultivo en un estado indiferenciado. Mediante el uso de técnicas de DNA recombinante, los científicos pueden introducir mutaciones específicas en el genoma murino que imita las mutaciones correspondientes en la enfermedad humana. Por ejemplo, los pacientes con un cierto tipo de cáncer acumulan mutaciones inactivantes en una proteína reguladora clave del ciclo celular, y la mutación análoga se puede introducir en el gen murino correspondiente. Estas células madre con genes alterados se pueden inyectar en un embrión murino temprano, que luego es implantado en un ratón hembra pseudopreñado (un ratón tratado con hormonas para desencadenar cambios fisiológicos necesarios para el embarazo). Si el ratón se desarrolla a partir de las células madre inyectadas, exhibirá una enfermedad similar a la del cáncer humano; por lo tanto, se avala la conexión entre la enfermedad y las mutaciones en un gen o en genes particulares. Una vez que están disponibles los modelos de ratones de una enfermedad humana, se pueden llevar a cabo estu-

FIGURA 1-22 La conservación de sintenia entre los seres humanos y el ratón. Se muestra un segmento típico de 510 000 pares de bases (pb) del cromosoma 12 murino que comparte un ancestro común con una sección de 600 000 pb del cromosoma 14 humano. Las líneas azules conectan las secuencias de DNA únicas recíprocas en los dos genomas. Mb, 1 millón de pares de bases. (De Mouse Genome Sequencing Consortium, 2002, Nature 420:520.)



(a) Bacteriófago T4

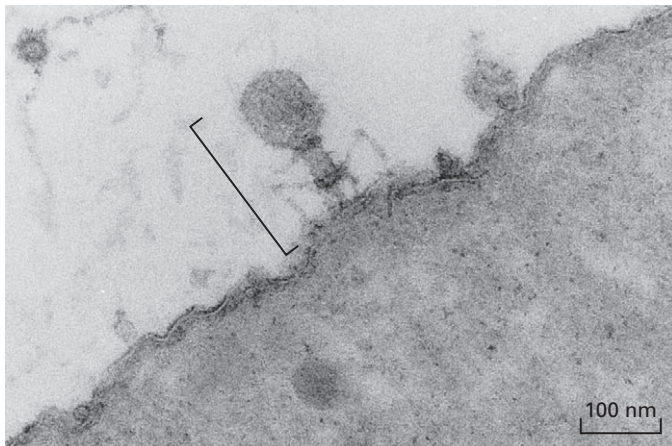
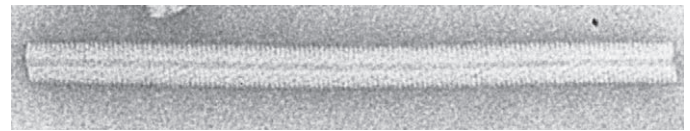
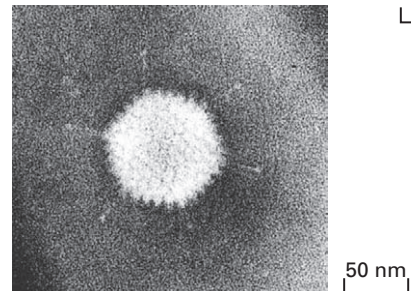


FIGURA 1-23 Los virus deben infectar una célula huésped para desarrollarse y reproducirse. Estas microfotografías electrónicas ilustran algo de la variedad estructural exhibida por los virus. (a) El bacteriófago T4 (corchete) se adhiere a una bacteria *E. coli* mediante la estructura de la cola e inyecta su DNA, localizado en la cabeza, dentro de la célula. Los virus que infectan bacterias se denominan bacteriófagos, o simplemente fagos. (b) El virus del mosaico del tabaco

(b) Virus del mosaico del tabaco



(c) Adenovirus



tabaco causa un moteado de las hojas de las plantas de tabaco infectadas y atrofia su crecimiento. (c) El adenovirus causa infecciones respiratorias y oculares en los seres humanos. Este virus tiene una cubierta membranosa externa a partir de la cual sobresalen puntas de glucoproteína con forma de picos largos. (Parte [a] de A. Levine, 1991, *Viruses*, Scientific American Library, p. 20. Parte [b] cortesía de R. C. Valentine. Parte [c] cortesía de Robley C. Williams, University of California.)

dios de los defectos moleculares que causan la enfermedad y, posteriormente, se pueden probar nuevos tratamientos, por lo que se minimiza así la exposición humana a tratamientos no evaluados.

Los virus son parásitos celulares que se utilizan extensamente en las investigaciones de biología celular y molecular

Las enfermedades causadas por los virus son numerosas y todas demasiado familiares, incluyendo el virus de la varicela, la gripe y algunos tipos de neumonía, polio, sarampión, rabia, hepatitis, el resfriado común y muchos otros. Las infecciones virales en las plantas (p. ej., el virus del mosaico enano en el maíz) tienen un importante impacto económico en la producción de cultivos. Casi todos los virus tienen un rango de huéspedes más bien limitado e infectan solo ciertas bacterias, plantas o animales (Fig. 1-23). Los virus son mucho más pequeños que las células, del orden de los 100 nanómetros (nm) de diámetro. Un virus suele estar compuesto de una cubierta de proteína que encierra un centro que contiene el material genético, que puede ser DNA o RNA, y contiene la información para producir más virus (Cap. 4). La cubierta protege al virus del ambiente y le permite adherirse o entrar a células huésped específicas. En algunos virus, la cubierta proteica está rodeada por una cubierta similar a una membrana, que se forma a partir de la membrana plasmática de la célula infectada (Fig. 14-34).

Debido a que los virus no pueden crecer o reproducirse por sus propios medios, un virus debe infectar una célula huésped y tomar el control de su maquinaria interna para sintetizar las proteínas virales. Todos los virus usan ribosomas celulares para sintetizar proteínas virales; la mayoría de los virus de DNA usa enzimas celulares para la replicación de su DNA y para la transcripción de su DNA en mRNA. Por lo tanto, los estudios de replicación del DNA del virus y la síntesis del RNA son informativos de los correspondientes procesos celulares. Cuando se liberan los virus recién sintetizados mediante gemación o brotación desde la membrana celular o cuando la célula infectada estalla, el ciclo comienza de nuevo.

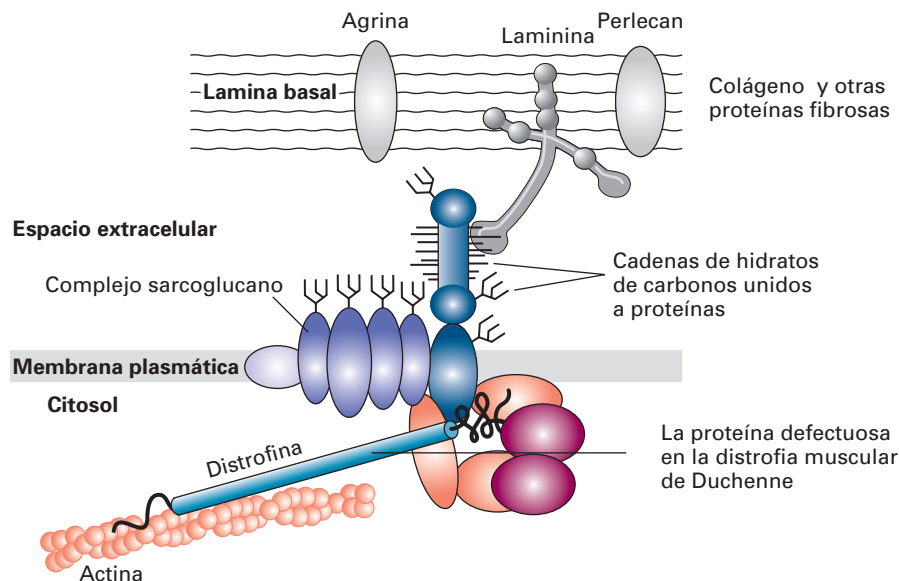
Considere a los adenovirus, que causan infecciones en las vías respiratorias y oculares en los seres humanos. Los adenovirus humanos tienen un genoma de solo aproximadamente 35 000 pares de base—alrededor del 2% del tamaño de un genoma bacteriano— y que codifica cerca de 30 proteínas, casi la mitad de las cuales están conservadas entre los adenovirus que infectan diferentes especies. Estas proteínas conservadas comprenden proteínas estructurales que forman parte de la partícula viral madura (virión) y proteínas que catalizan pasos en la replicación del DNA viral. Luego, en la infección de células humanas con adenovirus, la célula se convierte en una fábrica virtual para la producción de solo unas pocas proteínas virales: cerca de la mitad del RNA no ribosómico sintetizado son mRNA virales, y la mayoría de las proteínas producidas son virales. En la década de 1970—antes del desarrollo de las técnicas de DNA recombinante— esto permitió experimentos de síntesis de mRNA de adenovirus que demostraron que los mRNA maduros habían sufrido *corte y empalme*, o eliminación de las secuencias no codificantes (véase la Fig. 1-9). Solo más tarde se demostró que el corte y empalme del RNA es una parte fundamental de la biogénesis de casi todos los mRNA eucariontes.

Un tipo diferente de virus, el virus de la estomatitis vesicular, sintetiza una única glucoproteína (una proteína con una cadena de hidrato de carbono adherida) que es transportada hasta la membrana plasmática y luego forma parte de la cubierta de la membrana de este virus. Los estudios de esta proteína (Figs. 14-2 y 14-3) aclararon muchos aspectos de la biogénesis de las glucoproteínas de membrana, que luego mostraron aplicarse a todas las glucoproteínas celulares.

Incluso en la actualidad, los virus son útiles en muchos aspectos de la biología celular y molecular. Muchos métodos para la manipulación genética celular dependen del uso de los virus para transmitir moléculas de DNA en las células. Para realizar esto, se reemplaza la porción del material genético viral que codifica las proteínas que son potencialmente dañinas con otro material genético, incluso con genes humanos; el adenovirus suele usarse para este propósito. Los virus alternativos, o vectores, hasta pueden entrar en la célula portando los

FIGURA 1-24 El complejo de glucoproteína distrofina (DGC) en las células de músculo esquelético.

La distrofina —la proteína defectuosa en la distrofia muscular de Duchenne— conecta el citoesqueleto de actina con el complejo multiproteico sarcoglucano en la membrana plasmática. Otras proteínas en el complejo se unen a componentes de la lámina basal, como la laminina, que, a su vez, se une a las fibras de colágeno, las cuales otorgan a la lámina basal fuerza y rigidez. Por lo tanto, la distrofina es un miembro importante de un grupo de proteínas que conectan la célula muscular y su citoesqueleto de actina interno con la lámina basal que la rodea. (Adaptado de S. J. Winder, 2001, *Trends Biochem. Sci.* **26**:118, y D. E. Michele y K. P. Campbell, 2003, *J. Biol. Chem.* **278**:15457.)



genes introducidos con ellos (Cap. 5). Algún día, las enfermedades causadas por genes defectuosos podrán ser tratadas usando vectores virales para introducir una copia normal de un gen defectuoso en los pacientes. La investigación actual está dedicada a superar los considerables obstáculos de este enfoque de *terapia génica*, tales como lograr que los genes introducidos funcionen en las células correctas en los momentos apropiados.

Las enfermedades genéticas aclaran aspectos importantes de la función celular

Muchas enfermedades genéticas están causadas por mutaciones en una única proteína; mediante estudios en seres humanos con estas enfermedades, se esclareció la función normal de la proteína. Por ejemplo, considérese la distrofia muscular de Duchenne (DMD), el tipo más común de enfermedades hereditarias de desgaste muscular, colectivamente denominadas “distrofias musculares”. La DMD es un trastorno ligado al cromosoma X, que afecta a 1 cada 33 000 chicos, y produce una falla respiratoria o cardíaca, en general, en la adolescencia tardía o al comienzo de los veinte años de edad. El primer indicio para comprender las bases moleculares de esta enfermedad proviene del descubrimiento de que personas con DMD portan mutaciones en el gen que codifica una proteína llamada “distrofina”. Más tarde, se encontró que esta proteína muy grande es una proteína citosólica adaptadora, que se une a los filamentos de actina, que son parte del citoesqueleto (Fig. 1-24). El ensamblaje multiproteico resultante es grande, se denomina “complejo glucoproteína distrofina” (DGC), y conecta la proteína laminina de la matriz extracelular al citoesqueleto dentro del músculo y de otros tipos de célula. Las mutaciones en la distrofina, otro componente del DGC, o en la laminina pueden interrumpir la conexión mediada por el DGC entre el interior y el exterior de las células musculares, y causar el debilitamiento muscular y, eventualmente, la muerte. El primer paso en la identificación del complejo glucoproteico distrofina involucró la clonación del gen que codifica la distrofina usando el DNA de los individuos normales y DNA de los pacientes con distrofia muscular Duchenne.

Los siguientes capítulos presentan datos experimentales que explican cómo sabemos lo que sabemos sobre la estructura y la función de las células

En los siguientes capítulos de este libro se analizan los procesos celulares con muchos más detalles. El **Capítulo 2** comienza con un análisis de la naturaleza química de las unidades monoméricas de las células y de los procesos químicos básicos necesarios para comprender los procesos macromoleculares analizados en los siguientes capítulos. Se continuará con el análisis de la estructura y función de las proteínas (Cap. 3) y cómo la información para su síntesis está codificada en el DNA (Capítulo 4). El **Capítulo 5** describe muchas de las técnicas usadas para estudiar los genes, la expresión génica y la función proteica. La estructura de los genes y de los cromosomas y la regulación de la expresión génica se tratan en los **Capítulos 6, 7 y 8**. El **Capítulo 9** describe muchas de las técnicas que los biólogos usan para cultivar y fraccionar células y para visualizar proteínas y estructuras específicas dentro de las células. La estructura de la biomembrana y el transporte de iones y de pequeñas moléculas a través de las membranas son los temas de los **Capítulos 10 y 11**; y el **Capítulo 12** analiza la energética celular y las funciones de las mitocondrias y de los cloroplastos. La biogénesis de la membrana, la secreción de proteínas y el tránsito de las proteínas —la clasificación de proteínas hacia sus destinos subcelulares correctos— son los temas de los **Capítulos 13 y 14**. Los **Capítulos 15 y 16** analizan los muchos tipos de señales y los receptores de señales usados por las células para comunicarse y regular sus actividades. El citoesqueleto y los movimientos celulares se describen en los **Capítulos 17 y 18**. El **Capítulo 19** trata acerca del ciclo celular y cómo se regula la división celular. Las interacciones entre las células y entre las células y la matriz extracelular que permiten la formación de los tejidos y órganos se detallan en el **Capítulo 20**. Los últimos capítulos de este libro analizan importantes tipos de células especializadas, las células madre (Cap. 21), las células nerviosas (Cap. 22) y las células del sistema inmunitario (Cap. 23). El **Capítulo 24** se dedica al cáncer y a las múltiples formas en las cuales las mutaciones pueden alterar el crecimiento celular y la diferenciación.