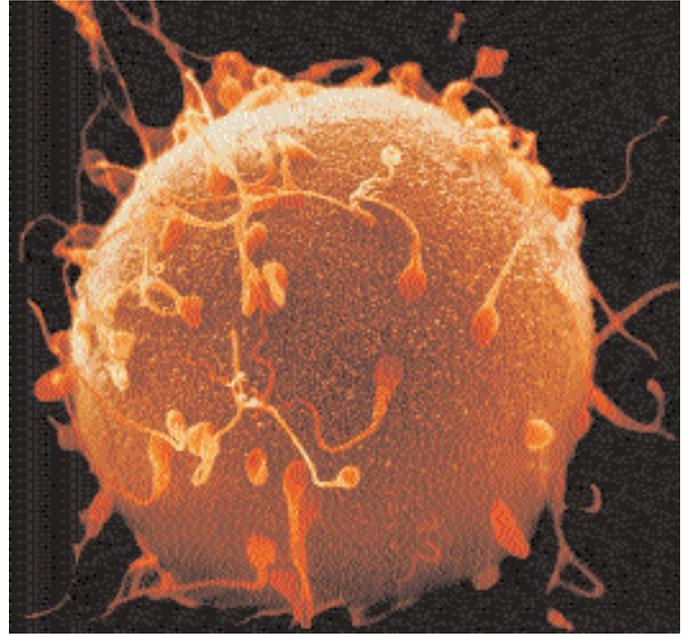


1

LA VIDA COMIENZA CON LAS CÉLULAS



Una sola célula de ~200 micrómetros (μm), el óvulo humano, con espermatozoides, los cuales también son células únicas. De la unión de un óvulo y un espermatozoide surgirán los 10 trillones de células de un cuerpo humano. [Photo Researchers, Inc.]

Al igual que nosotros, cada célula que forma nuestro cuerpo puede crecer, reproducirse, procesar información, responder a estímulos y llevar a cabo una asombrosa variedad de reacciones químicas. Estas habilidades definen la vida. Nosotros y otros organismos multicelulares contenemos miles de millones o billones de células organizadas en estructuras complejas, pero muchos organismos sólo son una simple célula. Aun los organismos unicelulares exhiben todas las propiedades que distinguen lo viviente, lo que indica que la célula es la unidad fundamental de la vida. En los albores del siglo XXI enfrentamos una explosión de nuevos datos acerca de los componentes de las células, de las estructuras que contienen, cómo ellas se contactan y se influyen entre sí. No obstante, resta mucho por aprender, sobre todo acerca de cómo la información circula a través de las células y cómo ellas deciden el camino más apropiado para responder.

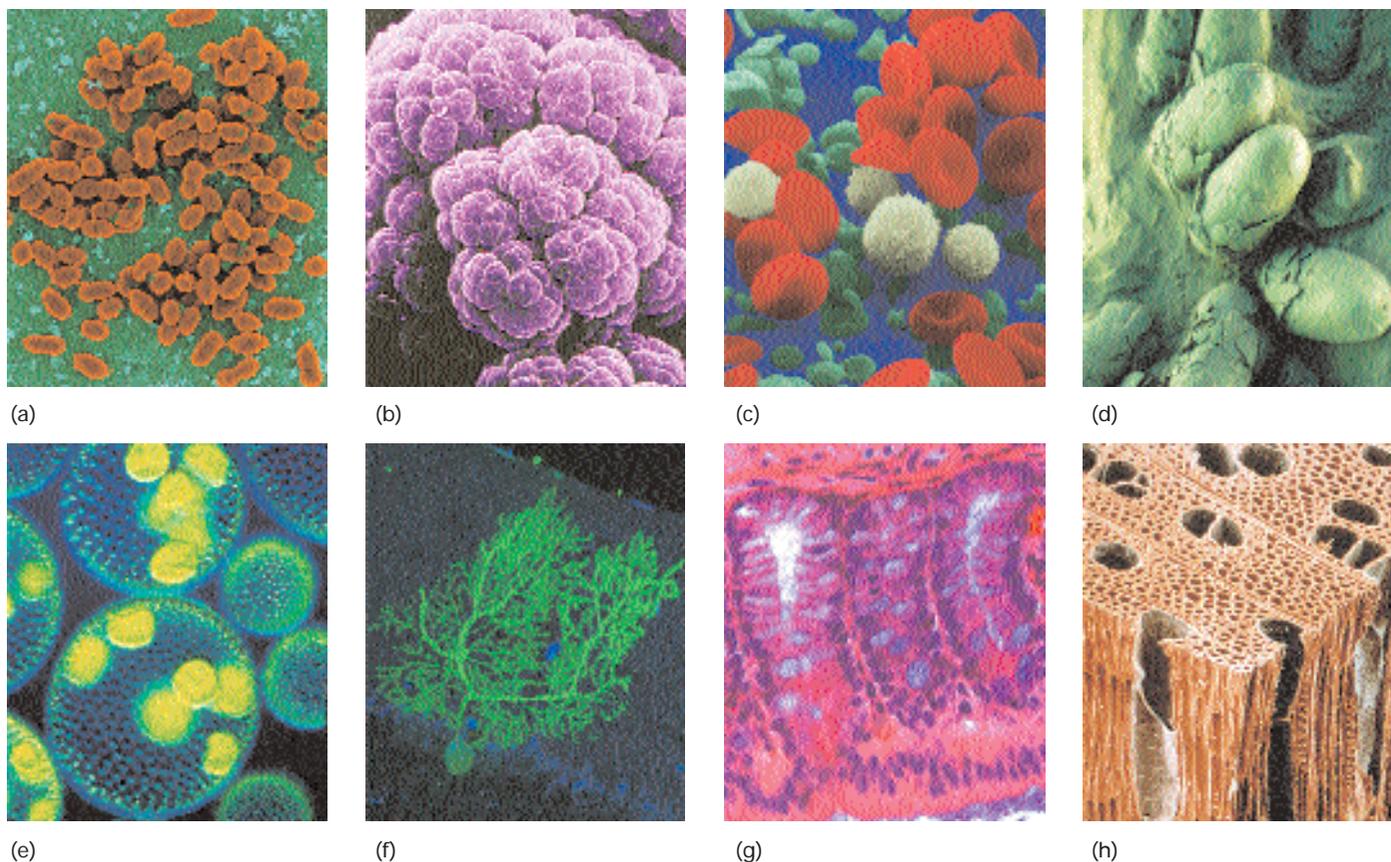
La biología celular y molecular es una ciencia rica, integradora, que reúne las siguientes disciplinas: bioquímica, biofísica, biología molecular, microscopía, genética, fisiología, computación y biología del desarrollo. Cada uno de estos campos tiene su propio interés y estilo de experimentación. En los siguientes capítulos, describiremos ideas y propuestas experimentales delineadas desde estas perspectivas y contaremos la historia del nacimiento, la vida y la muerte celular. Comenzamos aquí con la diversidad de las células, sus constituyentes básicos y funciones críticas, y qué podemos aprender a partir de las distintas maneras de estudiarlas.

1.1 Diversidad y concordancia de las células

Las células presentan una sorprendente variedad de tamaños y formas (fig. 1-1). Algunas se mueven con rapidez y tienen estructuras que cambian también rápidamente, como podemos observar en las filmaciones de amebas y rotíferos. Otras son en gran manera estacionarias y estructuralmente estables. El oxígeno mata algunas células, pero es un requerimiento absoluto para otras. En los organismos multicelulares la mayoría de las células están íntimamente involucradas con otras células. Si bien algunos organismos unicelulares viven en aislamiento, otros forman colonias o viven en estrecha asociación con otros tipos de organismos, como la bacteria que ayuda a las plantas a extraer el nitrógeno del aire o la que vive en el intestino y ayuda en la digestión de los alimentos.

CONTENIDO

- 1.1 Diversidad y concordancia de las células
- 1.2 Las moléculas de la célula
- 1.3 El trabajo de las células
- 1.4 Investigación de las células y sus partes
- 1.5 Una perspectiva genómica sobre la evolución



▲ **Fig. 1-1. Las células exhiben una variedad asombrosa de formas y tamaños.** Algunas de las variedades morfológicas de las células se ilustran en estas fotografías. Además de la morfología, las células difieren en su capacidad para moverse, su organización interna (células procariontes o eucariontes) y su actividad metabólica. (a) Eubacteria; nótese las células en división. Estas son *Lactococcus lactis*, utilizadas para producir quesos como el Roquefort, el Brie y el Camembert. (b) Una masa de arqueobacteria (*Methanosarcina*) que produce su energía convirtiendo dióxido de carbono y gas hidrógeno en metano. Algunas especies que viven en el rumen del ganado dan lugar a más de 150 litros de gas metano por día. (c) Células sanguíneas mostradas en color falso. Los glóbulos rojos son eritrocitos que portan oxígeno, los glóbulos blancos (leucocitos) son parte del sistema inmune y combaten infecciones, y las células verdes son plaquetas que proporcionan sustancias para coagular la sangre en una herida. (d) Grandes células únicas: huevos de dinosaurio fosilizados. (e) Colonia de algas verdes unicelulares, *Volvox aureus*. Las esferas grandes están formadas por muchas células individuales, visibles como puntos verdes o azules. Las masas amarillas de adentro son colonias hijas, cada una formada por numerosas células. (f) Una neurona de Purkinje del cerebelo, la

cual puede formar más de cientos de miles de conexiones con otras células a través de la red ramificada de dendritas. La célula fue visualizada por introducción de una proteína fluorescente; el cuerpo celular es el bulbo de la parte inferior. (g) Las células pueden formar una capa epitelial, como en el corte fino de intestino mostrado aquí. Cada torre de células parecida a un dedo, una vellosidad, contiene muchas células en capas continuas. Los nutrientes se transfieren desde el alimento digerido a través de la capa epitelial hacia la sangre para ser transportados hacia otras partes del cuerpo. Se forman nuevas células continuamente cerca de la base de las vellosidades, y las células viejas son mudadas a la parte superior. (h) Las células vegetales están fijadas firmemente en el lugar en las plantas vasculares, sostenidas por un esqueleto celuloide rígido. Los espacios entre las células son conectados en tubos para transportar el agua y los alimentos. (Parte a) Gary Gaugler/Photo Researchers, Inc. Parte b) Ralph Robinson/Visuals Unlimited, Inc. Parte c) NIH/Photo Researchers, Inc. Parte d) John D. Cunningham/Visuals Unlimited, Inc. Parte e) Carolina Biological/Visuals Unlimited, Inc. Parte f) Helen M. Blau, Stanford University. Parte g) Jeff Gordon, Washington University School of Medicine. Parte h) Richard Kessel y C. Shih/Visuals Unlimited, Inc.)

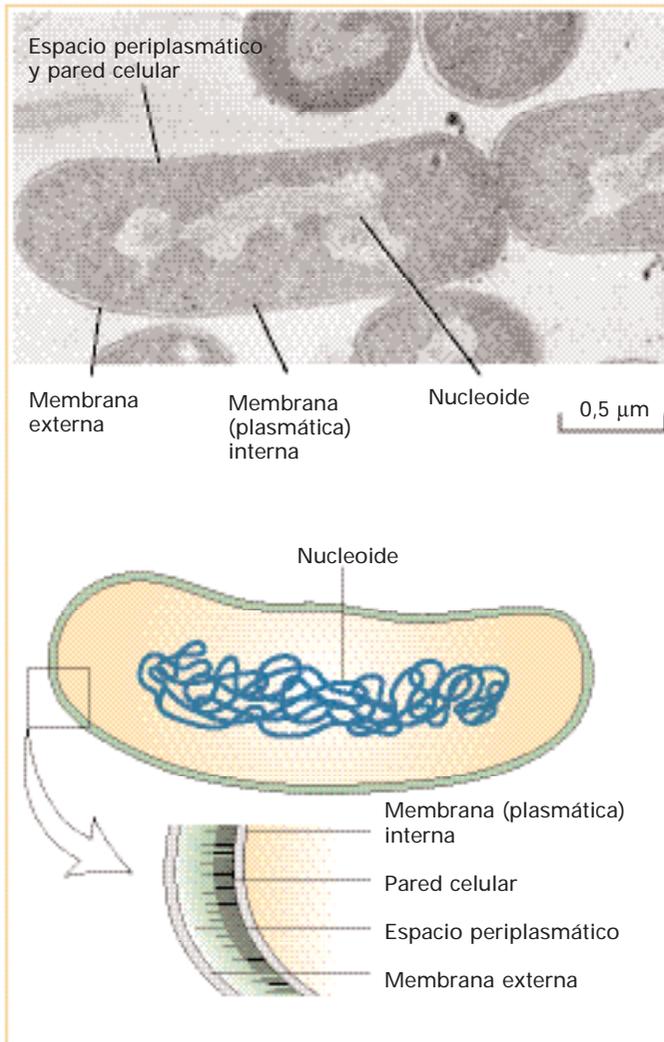
A pesar de estas y de otras numerosas diferencias, todas las células comparten ciertas características estructurales y realizan muchos procesos complicados básicamente de la misma manera. A medida que desarrollemos en este texto los procesos celulares, nos centraremos en las bases moleculares de las diferencias y semejanzas en la estructura y función de diversas células.

Todas las células son procariontes o eucariontes

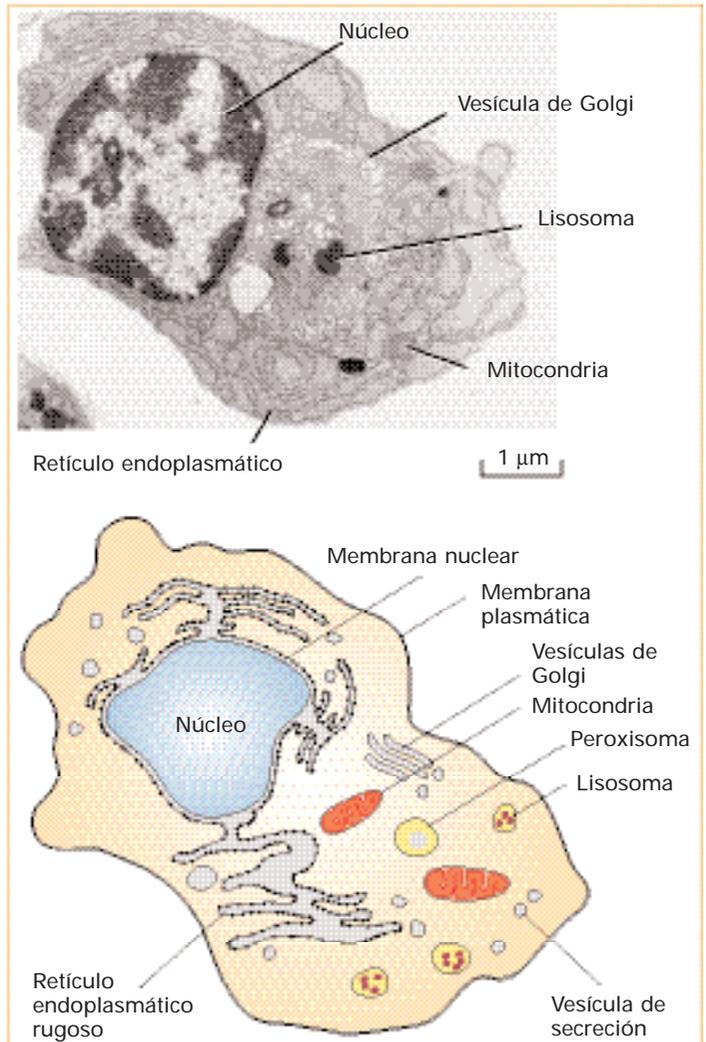
El universo biológico se compone de dos tipos de células: procariontes y eucariontes. Las células procariontes constan

de un único compartimiento cerrado rodeado por la **membrana plasmática**, carecen de un **núcleo** definido y tienen una organización interna bastante sencilla (fig. 1-2a). Todos los **procariontes** poseen células de este tipo. Las bacterias, los procariontes más numerosos, son organismos unicelulares; las cianobacterias o algas verdeazuladas pueden ser unicelulares o cadenas filamentosas de células. Aunque las células bacterianas no tienen compartimientos rodeados por membrana, muchas proteínas están localizadas en el interior acuoso o **citoplasmático**, lo que indica la presencia de una organización interna. Una sola bacteria de *Escherichia coli* tiene un peso seco de alrededor de 25×10^{-14} g. Se estima que 1-1,5 kg del peso pro-

(a) Célula procarionte



(b) Célula eucarionte



▲ **Fig. 1-2. Las células procariontes poseen una organización interna más simple que las células eucariontes.**

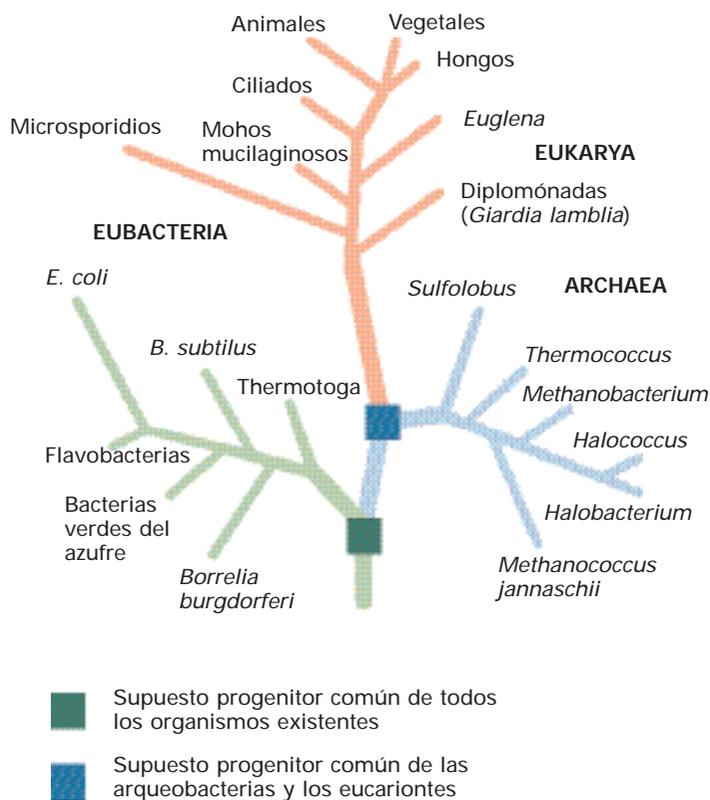
(a) Microfotografía electrónica de un corte delgado de *Escherichia coli*, una bacteria intestinal común. El nucleóide, que consiste en el DNA bacteriano, no se encuentra rodeado por una membrana. *E. coli* y algunas otras bacterias están rodeadas por dos membranas separadas por un espacio periplasmático. La pared celular delgada es adyacente a la membrana interna (b) Microfotografía electrónica de una célula plasmática, un tipo de célula del sistema inmune que secreta anticuerpos. Una sola membrana rodea la célula (la membrana plasmática), pero el interior contiene varios compartimientos limitados por membranas,

los orgánulos. La característica que determina a una célula eucarionte es la segregación del DNA celular dentro de un núcleo definido, delimitado por una doble membrana. La membrana nuclear externa se continúa con el retículo endoplasmático rugoso, una fábrica para ensamblar proteínas. Las vesículas del Golgi procesan y modifican proteínas, la mitocondria genera energía, los lisosomas digieren materiales celulares para luego reciclarlos, los peroxisomas procesan moléculas de oxígeno y las vesículas secretoras transportan materiales celulares a la superficie para luego liberarlos. (Parte a) cortesía de I. D. J. Burdett y R. G. E. Murray. Parte b) de P. C. Cross y K. L. Mercer, 1993, *Cell and Tissue Ultrastructure: A Functional Perspective*, W. H. Freeman and Company.)

medio de un ser humano se debe a las bacterias. El número estimado de bacterias en la Tierra es de 5×10^{30} , con un peso aproximado de 10^{12} kg. Se han encontrado células procariontes a 11 kilómetros de profundidad en el océano y a 65 kilómetros por encima en la atmósfera; como se ve, son bastante adaptables. El carbono almacenado en las bacterias es casi tanto como el almacenado en las plantas.

A diferencia de las procariontes, las células eucariontes contienen un núcleo definido rodeado por una membrana y otros compartimientos internos, los **orgánulos**, rodeados por membranas extensas (fig. 1-2b). La región de la célula que

se extiende entre la membrana plasmática y el núcleo es el **citoplasma**, que está compuesto del citosol (fase acuosa) y los orgánulos. Los **eucariontes** comprenden todos los miembros de los reinos animal y vegetal, incluidos los hongos, los cuales existen tanto en formas multicelulares (mohos) como en formas unicelulares (levaduras), y los protozoos (*proto*, primitivo; *zoos*, animal), que son exclusivamente unicelulares. Las células eucariontes miden unos 10-100 µm de longitud, por lo general son mucho más grandes que las bacterias. Un fibroblasto humano típico, un tipo de célula del tejido conectivo, podría medir cerca de 15 µm con un volumen y



▲ Fig. 1-3. Todos los organismos, desde una bacteria simple hasta los mamíferos más complejos probablemente evolucionaron a partir de un progenitor unicelular común.

Este árbol genealógico describe las relaciones evolutivas entre los tres principales linajes de los organismos. La estructura del árbol fue ideada al principio a partir de un criterio morfológico: las criaturas que se asemejaban fueron puestas cerca unas de otras. Más recientemente las secuencias de DNA y de las proteínas han sido utilizadas como un criterio de información más rico para la asignación de relaciones. Se cree que a mayor similitud en estas secuencias macromoleculares, los organismos están más relacionados. El árbol basado en comparaciones morfológicas y el registro fósil suelen concordar bien con los basados en datos moleculares. A pesar de que todos los organismos en los linajes de eubacteria y de archaea son procariontes, estos últimos son más similares a los eucariontes que a las eubacterias (bacterias "verdaderas") en algunos aspectos. Por ejemplo, los genomas de las arqueobacterias y de los eucariontes codifican proteínas histonas homólogas, las cuales se asocian con el DNA; por el contrario, las bacterias no tienen histonas. Asimismo, el RNA y los componentes proteicos de los ribosomas de las arqueobacterias son más semejantes a los eucariontes que a las bacterias verdaderas o eubacterias.

peso seco algunos cientos de veces más que una célula bacteriana de *E. coli*. Una ameba, un protozoo, puede tener más de 0,5 mm de largo. Un huevo de avestruz, que es una sola célula, es aún más grande y fácilmente visible para el ojo humano.

Se piensa que todas las células provienen de un progenitor común porque sus estructuras y moléculas tienen demasiadas similitudes. En los últimos años, un análisis detallado de las secuencias de DNA de diversos organismos procariontes ha revelado dos tipos distintos: la bacteria "verdadera" o

eubacteria y **archaea** (también denominada arqueobacterias o archaeans). Basándonos en la suposición de que los organismos con genes más similares evolucionaron a partir de un progenitor común más recientemente que aquellos con genes más disímiles, los investigadores han ideado el árbol genealógico que se muestra en la figura 1-3. Según este árbol, se considera que archaea y eucariontes se separaron de las bacterias antes de separarse entre sí.

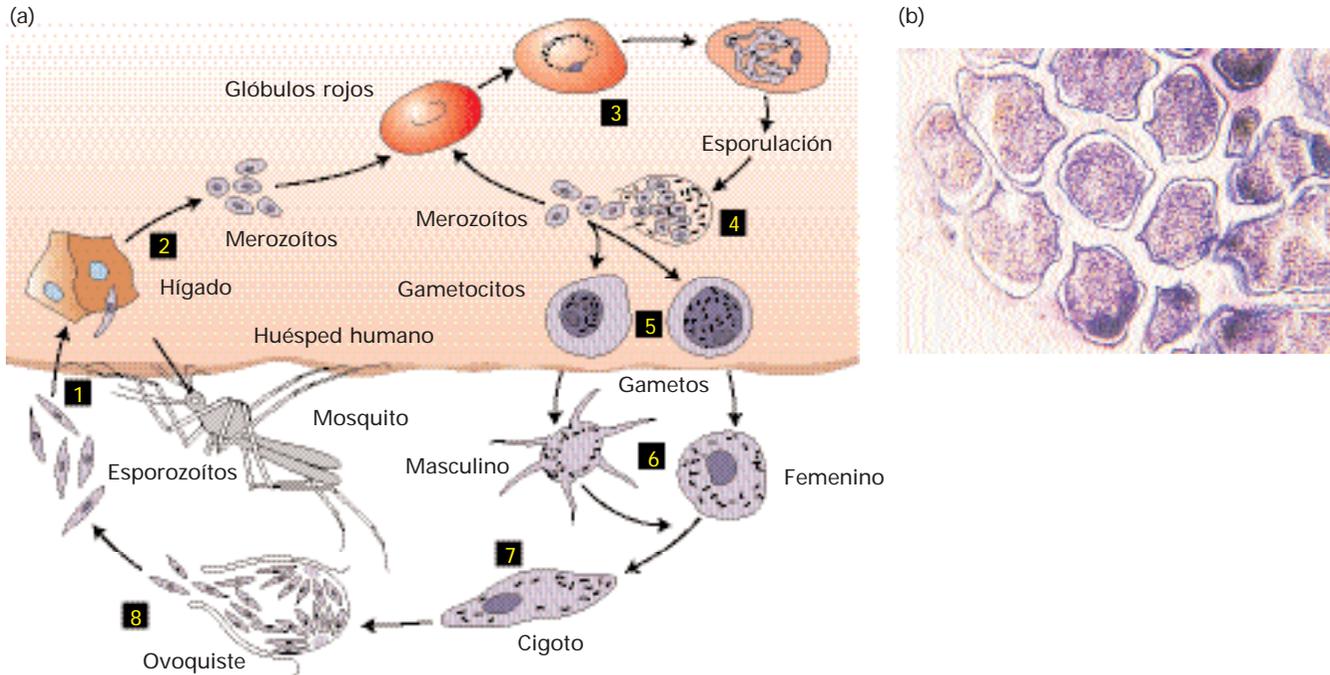
Muchas arqueobacterias se desarrollan en medioambientes inusuales y a menudo extremos, que pueden asemejarse a las condiciones ancestrales cuando la primera vida apareció en la Tierra. Por ejemplo, las halófilas ("amantes de la sal") necesitan altas concentraciones de sal para sobrevivir, y las termoacidófilas proliferan en manantiales de agua caliente (80 °C) sulfurosa, donde es común un pH menor de 2. Otras arqueobacterias, las llamadas metanógenas, viven en medios sin oxígeno y generan metano (CH₄) por reducción del dióxido de carbono.

Los organismos unicelulares nos ayudan y nos perjudican

Las bacterias y las arqueobacterias, los organismos unicelulares más abundantes, tienen un tamaño de 1-2 μm. A pesar de su pequeñez y su arquitectura simple, son fábricas bioquímicas notables, que convierten moléculas químicas simples en moléculas biológicas complejas. Las bacterias son críticas para la ecología de la Tierra, pero algunas causan enfermedades serias: peste bubónica (Muerte Negra) por *Yersinia pestis*, faringitis estreptocócica por *Streptococcus*, tuberculosis por *Mycobacterium tuberculosis*, ántrax maligno por *Bacillus anthracis*, cólera por *Vibrio cholerae*, intoxicación por alimentos por ciertos tipos de *E. coli* y *Salmonella*.

Los seres humanos somos albergues móviles de bacterias, como también lo son en cierta medida las plantas y todos los animales. Proporcionamos alimento y refugio para un número asombroso de microorganismos, con la mayor concentración en nuestros intestinos. Las bacterias nos ayudan a digerir los alimentos y a su vez son capaces de reproducirse. Una bacteria común de los intestinos, *E. coli* es también el microorganismo experimental favorito. En respuesta a señales provenientes de bacterias como *E. coli*, las células intestinales adquieren formas adecuadas para proporcionar un nido donde la bacteria pueda vivir, facilitando así una digestión apropiada debido al esfuerzo combinado de las células bacterianas e intestinales. A la inversa, la exposición a células intestinales cambia las propiedades de la bacteria de manera tal que éstas participan más eficazmente en la digestión. Tal comunicación y respuesta es una característica común de las células.

Algunas veces, el normal y pacífico mutualismo de seres humanos y bacterias es violado por una o por ambas partes. Cuando las bacterias comienzan a crecer en lugares donde se tornan peligrosas (p. ej., en la circulación sanguínea o en una herida), las células de nuestro sistema inmune neutralizan o devoran a los intrusos. Las potentes medicinas antibióticas que selectivamente envenenan a las células procariontes, proveen una rápida asistencia al desarrollo lento de nuestra respuesta inmune. El conocimiento de la biología molecular de las células bacterianas nos permite comprender cómo las bacterias son envenenadas por los antibióticos, cómo comienzan a ser resistentes a ellos y qué procesos o estructuras presentes en las bacterias pero no en las células humanas podrían ser blancos útiles para nuevas drogas.



▲ **Fig. 1-4 Los *Plasmodium*, parásitos que producen paludismo, son protozoos unicelulares con un ciclo de vida singular.** Se conocen muchas especies de *Plasmodium* y pueden infectar diversos animales, ciclando entre insectos y vertebrados como huéspedes. Las cuatro especies que causan paludismo en los seres humanos experimentan transformaciones extraordinarias dentro de huéspedes humanos y mosquitos. (a) Diagrama del ciclo de vida. Los esporozoítos entran en el huésped humano cuando un mosquito *Anopheles* infectado pica a una persona **1**. Migran al hígado donde se desarrollan como merozoítos, los cuales son liberados a la sangre **2**. Los merozoítos difieren sustancialmente de los esporozoítos, de manera tal que estas transformaciones son una metamorfosis (del griego, "transformar" o "muchas formas"). Los merozoítos circulantes invaden los glóbulos rojos (GR) y se reproducen dentro de éstos **3**. Las proteínas producidas por algunas especies de *Plasmodium* se dirigen hacia la superficie de los GR infectados, provocando que las células se adhieran a las paredes de los vasos sanguíneos. Esto impide la circulación de células GR infectados al bazo donde las células de sistema inmune destruirían a los GR y a los organismos que ellas contienen. Después de desarrollarse y reproducirse en los GR por un periodo característico de cada especie *Plasmodium*, los merozoítos son liberados de manera sincrónica debido a la ruptura de un gran número de células infectadas **4**. Estos eventos provocan los síntomas bien conocidos del paludismo,

como la fiebre y los escalofríos. Algunos de estos merozoítos liberados infectan GR adicionales, creando un ciclo de producción e infección. Por último, algunos merozoítos se desarrollan en gametocitos femeninos y masculinos **5**, otra metamorfosis. Estas células, que contienen la mitad del número normal de cromosomas, no pueden sobrevivir por mucho tiempo a no ser que sean transferidas dentro de la sangre a un mosquito *Anopheles*. En el estómago del mosquito, los gametocitos son transformados a gametos (masculinos y femeninos), otra metamorfosis marcada por el desarrollo de flagelos largos, parecidos a un pelo, sobre los gametos masculinos **6**. La fusión de los gametos genera cigotos **7** los cuales se implantan en las células de la pared estomacal y se convierten en ovoquistes, esencialmente fábricas para producir esporozoítos. La ruptura de un ovoquiste libera miles de esporozoítos **8**; éstos migran a las glándulas salivales, fijando la etapa para la infección de otro huésped humano. (b) Microfotografía electrónica de un ovoquiste maduro y de los esporozoítos que emergen. Los ovoquistes lindan con la superficie externa de las células del estómago y son encajonados dentro de una membrana que los protege del sistema inmune del huésped. (Parte b) cortesía de R. E. Sinden.)

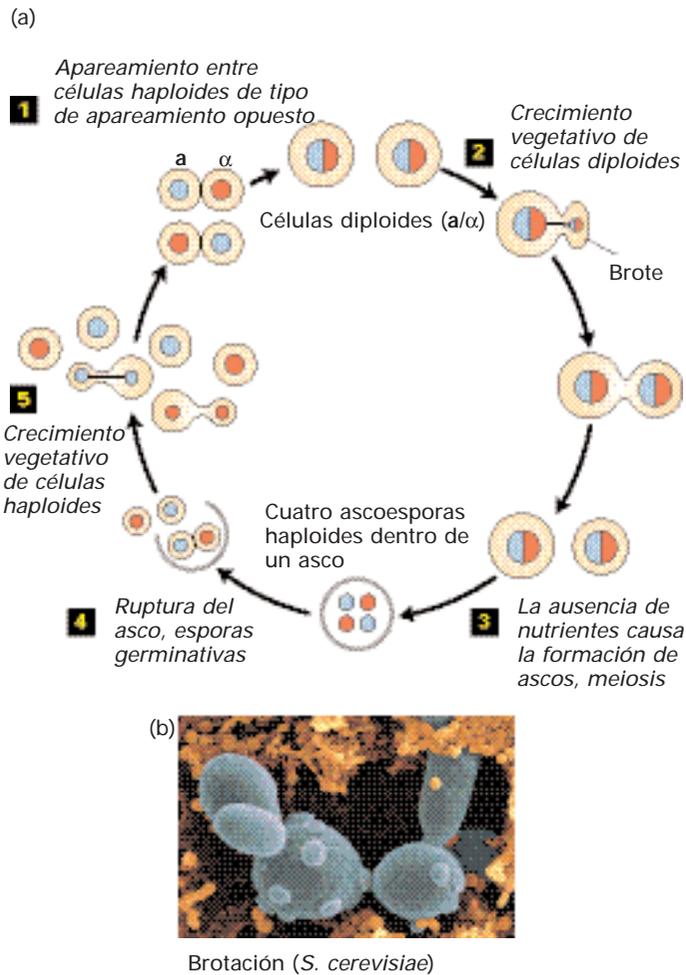
Al igual que las bacterias, los protozoos suelen ser miembros beneficiosos para la cadena alimentaria. Cumplen papeles clave en la fertilidad del suelo, ya que controlan las poblaciones bacterianas y excretan compuestos nitrogenados y fosfatos; también son clave en los sistemas de tratamientos de desechos, tanto de los naturales como de los producidos por el hombre. Además, estos eucariontes unicelulares son partes críticas de los ecosistemas marinos, al consumir grandes cantidades de fitoplancton y dar refugio a las algas fotosintéticas, las cuales utilizan la luz solar para producir formas de energía biológicamente útiles y moléculas pequeñas de combustible.

Sin embargo, algunos protozoos nos causan molestias: *Entamoeba histolytica* provoca disentería; *Trichomonas*

vaginalis, vaginitis y *Trypanosoma brucei*, enfermedad del sueño. Cada año, el peor de los protozoos, *Plasmodium falciparum* y las especies relacionadas, causan más de 300 millones de nuevos casos de paludismo, una enfermedad que mata a 1,5 a 3 millones de personas cada año. Estos protozoos habitan en animales y mosquitos alternativamente, y cambian su morfología y su comportamiento en respuesta a las señales del ambiente. También reconocen receptores sobre la superficie de las células que infectan. El complejo ciclo de vida de *Plasmodium* ilustra con claridad cómo una célula simple puede adaptarse a cada nuevo desafío que encuentra (fig. 1-4). Todas las transformaciones en la célula que ocurren durante el ciclo de vida de *Plasmodium* están regidas por instrucciones codificadas en el material genéti-

co de este parásito y son desencadenadas por factores ambientales.

El otro grupo de eucariontes unicelulares, las levaduras, también tienen sus aspectos buenos y malos, como sus primos multicelulares, los mohos. Levaduras y mohos, que en conjunto constituyen los hongos, cumplen papeles ecológicos importantes en la descomposición de los restos de las plantas



▲ **Fig. 1-5. La levadura *Saccharomyces cerevisiae* se reproduce de manera sexual y asexual.** (a) Dos células que difieren en el tipo de apareamiento, denominadas **a** y **α**, pueden aparearse para formar una célula **a/α** **1**. Las células **a** y **α** son haploides, lo que significa que contienen una copia simple de cada cromosoma de la levadura, la mitad del número habitual. El apareamiento da como resultado una célula diploide **a/α** que contiene dos copias de cada cromosoma. Durante el crecimiento vegetativo, las células diploides se multiplican por brotación mitótica, un proceso asexual **2**. En condiciones de ausencia de nutrientes, las células diploides realizan meiosis, un tipo especial de división celular, para formar ascosporas haploides **3**. La ruptura de un asco libera cuatro esporas haploides, las cuales pueden germinar para convertirse en células haploides **4**. Éstas también pueden multiplicarse asexualmente **5**. (b) Microfotografía electrónica de la brotación de células de levadura. Después de que cada brote se separa, queda una cicatriz a la izquierda del sitio de brotación, de manera que puede contarse el número de brotes previos. Las células anaranjadas son bacterias. (Parte b) M. Abbey/Visuals Unlimited, Inc.)

y de los animales para su reutilización. También producen numerosos antibióticos y son utilizados en la elaboración del pan, el vino y los quesos. No tan benévolas son las enfermedades fúngicas, que van desde las infecciones de la piel relativamente inocuas, como el pie de atleta y el prurito de los jockeys, hasta las que amenazan la vida, como la neumonía por *Pneumocystis carinii*, una causa común de muerte en los pacientes con SIDA.

Incluso las células pueden aparearse

La levadura comúnmente utilizada para hacer el pan y la cerveza, *Saccharomyces cerevisiae*, aparece a menudo en este libro porque ha probado ser un excelente organismo experimental. Al igual que muchos otros organismos unicelulares, las levaduras tienen dos tipos de apareamientos que conceptualmente son como los gametos femeninos y masculinos (óvulo y espermatozoide) de los organismos superiores. Dos células de levadura con tipos de apareamientos opuestos pueden fusionarse, o aparearse, para producir un tercer tipo de célula que contiene material genético proveniente de cada una de ellas (fig. 1-5). Tales ciclos de vida sexual permiten cambios más rápidos en la herencia genética de lo que sería posible sin el sexo y dan como resultado una adaptación de gran valor, a la vez que se eliminan rápidamente mutaciones perjudiciales. Quizás ésta es la razón de por qué, y no sólo en Hollywood, el sexo es tan ubicuo.

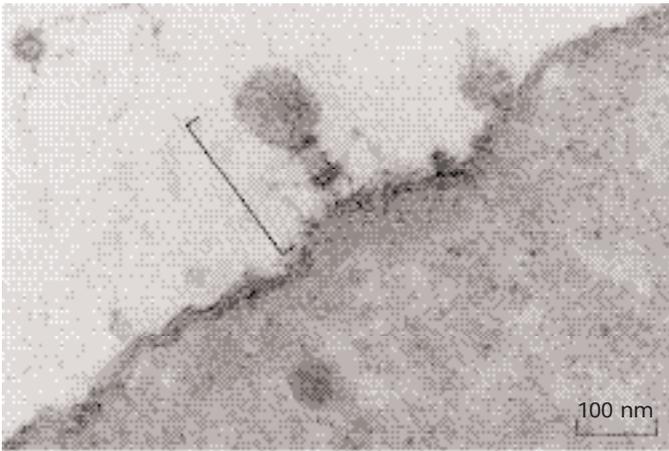
Los virus son los parásitos primarios

Las enfermedades causadas por virus son numerosas y todas muy familiares: varicela, gripe, algunos tipos de neumonía, poliomielitis, rabia, hepatitis, resfrío común, sarampión y muchas otras. La viruela, alguna vez plaga mundial, fue erradicada gracias a un gran esfuerzo de inmunización global que duró diez años y que comenzó a mediados de la década de 1960. Las infecciones en plantas (p. ej., el virus del mosaico enano del maíz) tienen un impacto económico importante sobre la producción de la cosecha. Plantar variedades resistentes a virus, desarrolladas por métodos tradicionales de cultivo y más recientemente por técnicas de ingeniería genética, puede reducir pérdidas significativas de las cosechas. La mayoría de los virus tienen una variedad de huéspedes bastante limitada e infectan ciertas bacterias, plantas o animales (fig. 1-6).

Debido a que los virus no pueden crecer o reproducirse por sí mismos, no se los considera seres vivos. Para sobrevivir, un virus debe infectar a una célula huésped y asumir el mando de su maquinaria interna para sintetizar proteínas virales, y en algunos casos, para replicar el material genético viral. Una vez que los nuevos virus son liberados, el ciclo comienza nuevamente. Los virus son mucho más pequeños que las células, del orden de 100 nanómetros (nm) de diámetro; en comparación, las células bacterianas suelen medir > 1000 nm (1 nm = 10⁻⁹ m). Un virus típico está compuesto de una cubierta proteica que encierra un centro que contiene el material genético, el cual lleva la información para producir más virus (cap. 4). La cubierta protege al virus del medioambiente y le permite adherirse a células huéspedes específicas o entrar en ellas. En algunos virus, la cubierta proteica está rodeada por una membrana externa.

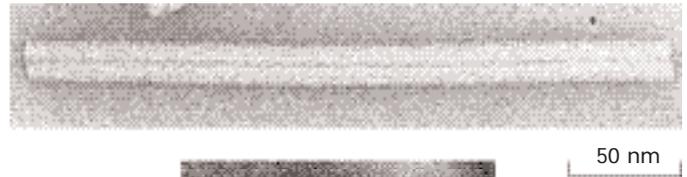
La capacidad del virus para transportar su material genético dentro de las células y tejidos representa una amenaza médica y por otro lado también una "oportunidad médica". Las infecciones virales pueden ser devastadoramente destruc-

(a) Bacteriófago T4

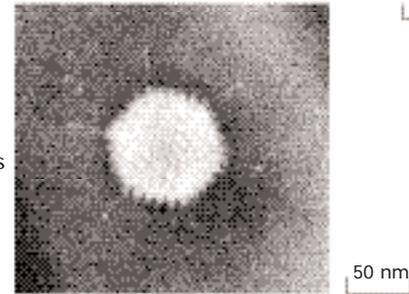


▲ **Fig. 1-6. Los virus deben infectar una célula huésped para desarrollarse y reproducirse.** Esta microfotografía electrónica ilustra algunas de las variedades estructurales exhibidas por los virus. (a) El bacteriófago T4 (corchete) se adhiere a la célula bacteriana a través de la estructura de la cola. Los virus que infectan bacterias se llaman bacteriófagos, o simplemente fagos. (b) El virus del mosaico de tabaco causa un moteado en las hojas

(b) Virus del mosaico de tabaco



(c) Adenovirus



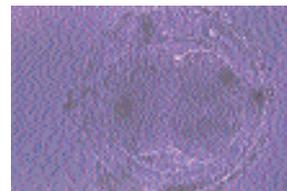
de plantas de tabaco infectadas y atrofia su crecimiento. c) Los adenovirus producen infecciones en los ojos y en el aparato respiratorio de los seres humanos. Este virus posee una cubierta membranosa a partir de la cual sobresalen largas glucoproteínas en forma de puntas. (Parte a) de A. Levine, 1991, *Viruses*, Scientific American Library, p. 20. Parte b) cortesía de R. C. Valentine. Parte c) cortesía de Robley C. Williams, University of California.)

tivas y hacer que las células se rompan y los tejidos se desahagan. Sin embargo, muchos métodos de manipulación de células dependen del uso de virus para transportar material genético dentro de ellas. Para hacerlo, la porción del material genético viral potencialmente dañino es reemplazada con otro material genético, incluidos genes humanos. Estos virus alterados, o **vectores**, también pueden entrar en las células y llevar los genes introducidos con ellos (cap. 9). Algún día, las enfermedades causadas por genes defectuosos podrán tratarse mediante el uso de vectores virales para introducir una copia normal de un gen defectuoso en los pacientes. La investigación actual está dedicada a superar los considerables obstáculos que hay en este tipo de desarrollo, como hacer que los genes introducidos funcionen en los momentos y lugares que corresponden.

Nos desarrollamos a partir de una sola célula

En 1827, el médico alemán Karl von Baer descubrió que los animales crecen a partir de ovocitos provenientes de los ovarios de la madre. La fecundación de un ovocito por células del esperma produce un **cigoto**, una célula visualmente insignificante de 200 μm de diámetro. Todo ser humano comienza como un cigoto, el cual posee las instrucciones necesarias para construir el cuerpo humano que contiene alrededor de 100 billones (10^{14}) de células, una proeza asombrosa. El **desarrollo** comienza con la división del óvulo fecundado en dos, cuatro y luego ocho células, que forman el embrión de fase muy temprana (fig. 1-7). La continua proliferación celular y luego la **diferenciación** en distintos tipos de células dan lugar a cada tejido de nuestro cuerpo. Una célula inicial, el óvulo fecundado (cigoto), genera cientos de diferentes clases de células que difieren en contenido, forma, tamaño, color, movilidad y composición de la superficie. Continuaremos viendo cómo los genes y las señales controlan la diversificación celular en los capítulos 15 y 22.

Pero hacer diferentes clases de células –musculares, dérmicas, óseas, neuronas, glóbulos rojos– no es suficiente para producir un cuerpo humano. Las células deben organizarse en tejidos, órganos y miembros. Nuestras dos manos poseen la misma clase de células; incluso sus diferentes ordenamientos –en imagen especular– son críticos para la función. Además, muchas células exhiben distinta funcionalidad o asimetrías estructurales, una propiedad denominada **polaridad**. A partir



(a)



(b)



(c)

◀ Fig. 1-7. Las primeras divisiones celulares de un ovocito fertilizado establecen el escenario para todos los desarrollos subsecuentes.

El desarrollo de un embrión de ratón se muestra en (a) estadio de dos células, (b) estadio de cuatro células y (c) estadio de ocho células. El embrión está rodeado por membranas que lo contienen. Las etapas correspondientes en el desarrollo del ser humano ocurren durante los primeros días después de la fertilización. (Claude Edelman/Photo Researchers, Inc.)

de estas células polarizadas surgen los tejidos polarizados asimétricos, como las paredes interiores de los intestinos, y estructuras como las manos y los ventrículos del corazón. En capítulos posteriores se describirán las características que hacen que algunas células estén polarizadas, y cómo surgen éstas.

Las células madre, la clonación y las técnicas relacionadas ofrecen posibilidades excitantes pero surgen algunas preocupaciones

Los gemelos se originan de manera natural cuando la masa de células que componen el embrión de fase temprana se divide en dos partes, cada una de las cuales se desarrolla y se convierte en un animal individual. Cada célula en un embrión de ratón en el estadio de ocho células puede dar lugar a cualquier parte del cuerpo entero del animal. A las células con esta capacidad se las llama *células madre embrionarias* (*embryonic stem* [ES] *cells*). En el capítulo 22 aprenderemos cómo las células ES pueden obtenerse en el laboratorio (cultivarse) para luego desarrollarse en varios tipos de células diferenciadas en condiciones apropiadas.

La capacidad para hacer y manipular embriones de animales en el laboratorio ha conducido a nuevas oportunidades médicas como así también a varias preocupaciones éticas y sociales. La fecundación *in vitro*, por ejemplo, ha permitido tener hijos a muchas parejas estériles. Esta técnica nueva involucra la extracción del núcleo de un espermatozoide defectuoso incapaz de fecundar normalmente a un óvulo, la inyección de este núcleo en el óvulo y la implantación posterior del óvulo fecundado en la madre.

En los últimos años, se ha utilizado el núcleo proveniente de células de animales adultos para producir nuevos animales. En este procedimiento, se extrae el núcleo de una célula del cuerpo (p. ej., de la piel o de la sangre) de un animal donante y se lo introduce en un óvulo no fecundado de un mamífero al que previamente se le eliminó su propio núcleo. Este óvulo manipulado, que es equivalente a un óvulo fecundado, es implantado luego en una madre adoptiva. La capacidad del núcleo donante para dirigir el desarrollo de un animal, sugiere que toda la información requerida para la vida está contenida en el núcleo de algunas células adultas. Dado que en un animal producido de esta forma todas las células tienen sólo los genes de la célula donante original, el nuevo animal es un **clon** del donante (fig. 1-8). Repitiendo el proceso es posible obtener muchos clones. Sin embargo, hasta ahora la mayoría de los embriones producidos por esta técnica de *clonación* (transferencia nuclear) no sobrevivieron debido a defectos de nacimiento. Aun los animales que nacen vivos han mostrado anomalías, incluido un envejecimiento acelerado. En contraste, la reproducción de las plantas por medio de gajos es un tipo de clonación logrado rápidamente por jardineros, granjeros y técnicos de laboratorios.

Las dificultades técnicas y posiblemente peligrosas de la clonación no han disuadido a algunas personas de perseguir la meta de clonar a un ser humano. Sin embargo, esta clonación tiene *per se* un interés científico muy limitado y la mayoría de los científicos se opone debido a los altos riesgos. El mayor interés científico y médico es la capacidad de generar tipos de células específicos a partir de células madre adultas o embrionarias. El interés científico proviene del aprendizaje de las señales que pueden desatar el potencial de los genes para formar un cierto tipo de célula. El interés médico surge de la posibilidad de tratar numerosas enfermedades en las que



▲ Fig. 1-8. Cinco ovejas clonadas genéticamente idénticas.

Un embrión de oveja en fase temprana fue dividido en cinco grupos de células y cada uno fue implantado separadamente en una madre adoptiva, al igual que el proceso natural de gemelos. En una etapa temprana las células son capaces de adaptarse y formar un animal completo; más tarde en el desarrollo las células se convierten progresivamente en restrictivas y no pueden continuar haciéndolo. Una forma alternativa para clonar animales es reemplazar el núcleo de múltiples embriones de una célula, con el núcleo donante de células de una oveja adulta. Cada embrión será genéticamente idéntico al adulto a partir del cual se obtuvo el núcleo. Bajos porcentajes de embriones sobreviven a este procedimiento para dar animales saludables; todavía no se conoce el impacto total de esta técnica sobre los animales.

(Geoff Tompkinson/Science Photo Library/Photo Researchers, Inc.)

se han perdido o dañado tipos particulares de células y de reparar heridas por completo.

1.2 Las moléculas de la célula

Los biólogos celulares y moleculares exploran cómo todas las propiedades características de la célula surgen a partir de eventos moleculares esenciales: el ensamblaje de moléculas grandes, la unión de grandes moléculas, los efectos catalíticos que promueven reacciones químicas particulares y el despliegue de información transportada por moléculas gigantes. Aquí examinaremos las clases de moléculas más importantes que constituyen los fundamentos químicos de la estructura y función celular.

Moléculas pequeñas que transportan energía, transmiten señales y se unen en macromoléculas

Gran parte del contenido celular es una sopa acuosa sazónada con moléculas pequeñas (p. ej., azúcares simples, aminoácidos, vitaminas) y con iones (p. ej., sodio, cloruro, iones calcio). La localización y concentración de iones y moléculas pequeñas dentro de la célula están controladas por numerosas proteínas insertadas en la membrana celular. Estas bombas transportadoras y canales de iones mueven casi todos los iones y moléculas pequeñas dentro y fuera de la célula y sus orgánulos (cap. 7).

Una de las moléculas pequeñas mejor conocidas es el **adenosintrifosfato (ATP)**, que almacena rápidamente la energía química disponible en dos de sus enlaces químicos (véase fig. 2-24). Cuando las células escinden estos enlaces ricos en energía del ATP, la energía liberada puede ser aprovechada para impulsar un proceso que requiere energía, como la contracción muscular o la biosíntesis de proteína. Para obtener energía para hacer ATP, las células descomponen moléculas de alimentos. Por ejemplo, cuando el azúcar es degradado a dióxido de carbono y agua, la energía almacenada en el enlace químico original se libera y gran parte de ésta puede ser “capturada” en forma de ATP (cap. 8). Todas las células, ya sean vegetales, animales o bacterias pueden fabricar ATP mediante este proceso. A su vez, las plantas y algunos otros organismos también pueden obtener la energía de la luz solar para formar ATP en la **fotosíntesis**.

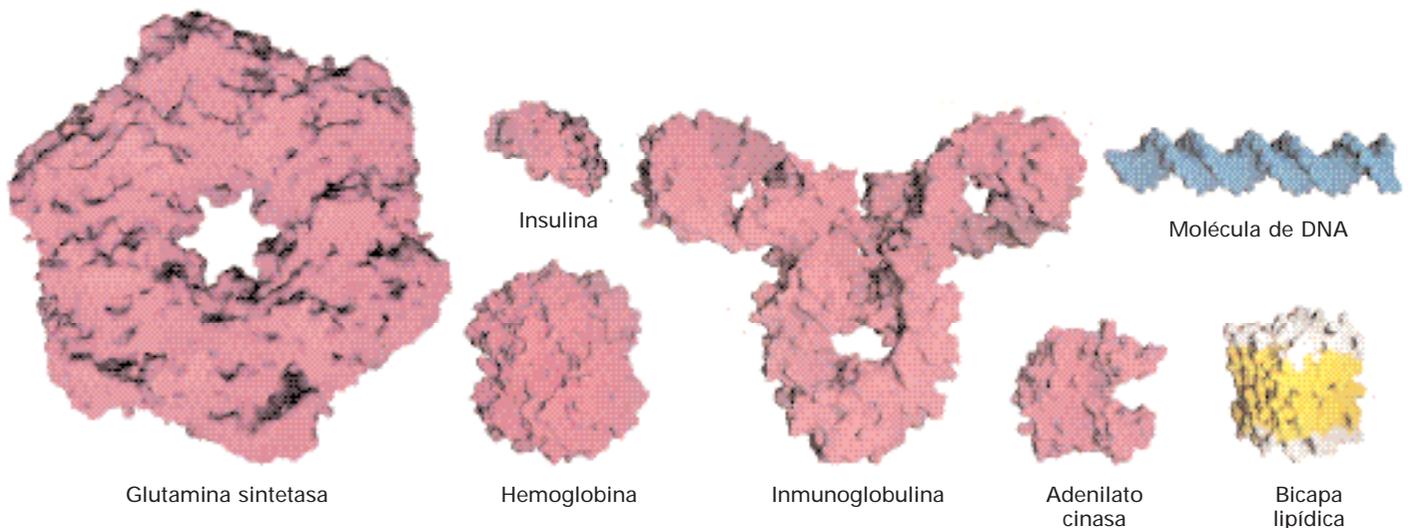
Otras moléculas pequeñas pueden actuar como señales dentro de las células y entre ellas. Tales señales dirigen numerosas actividades celulares (caps. 13-15). El potente efecto que un suceso escalofriante provoca sobre nuestro cuerpo proviene de la inundación instantánea del cuerpo con una pequeña molécula **hormonal**, la adrenalina, que moviliza una respuesta de “lucha o huida”. Los movimientos necesarios para huir o luchar son desencadenados por un impulso nervioso que fluye desde el cerebro hacia los músculos con la ayuda de **neurotransmisores**, otro tipo de pequeñas moléculas de señalización que examinamos en el capítulo 7.

Ciertas moléculas pequeñas (los **monómeros**) de la sopa celular pueden unirse para formar **polímeros** a través de la repetición de un único tipo de reacción de enlace químico (véase fig. 2-11). Las células producen tres tipos de polímeros grandes, comúnmente llamados **macromoléculas**: polisacáridos, proteínas y ácidos nucleicos. Los azúcares, por ejem-

plo, son los monómeros utilizados para formar **polisacáridos**. Estas macromoléculas son componentes estructurales críticos para la pared celular de las plantas y para el esqueleto de los insectos. Un polisacárido típico es una cadena lineal o ramificada de repeticiones de unidades idénticas de azúcar. Tal cadena lleva información: el número de unidades. Sin embargo, si las unidades *no* son idénticas, el orden y el tipo de unidades llevan información adicional. Como veremos en el capítulo 6, algunos de los polisacáridos exhiben la mayor complejidad informativa asociada con un código lineal constituido mediante diferentes unidades ensambladas en un orden particular. No obstante, esta propiedad es más típica de los otros dos tipos de macromoléculas biológicas: las **proteínas** y los **ácidos nucleicos**.

Las proteínas otorgan estructura a las células y realizan la mayoría de las tareas celulares

La estructura variada e intrincada de las proteínas les permite llevar a cabo numerosas funciones. Las células forman proteínas mediante el enlace lineal de 20 **aminoácidos** diferentes (véase fig. 2-13). Las proteínas comúnmente tienen una longitud de entre 100 a 1.000 aminoácidos, pero algunas son mucho más cortas y otras mucho más largas. Nosotros obtenemos aminoácidos ya sea sintetizándolos, a partir de otras moléculas o descomponiendo las proteínas que ingerimos. Desde el punto de vista dietario los aminoácidos “esenciales”, son los ocho que no podemos sintetizar y debemos obtener de los alimentos. Los frijoles y el maíz juntos tienen los ocho, por lo que esta combinación es particularmente nutritiva. Una vez formada la cadena de aminoácidos, se pliega de manera compleja y adquiere así una estructura tridimensional y una función distintiva para cada proteína (fig. 1-9).



▲ **Fig. 1-9. Las proteínas varían enormemente en tamaño, forma y función.** Estos modelos de la superficie accesible al agua de algunas proteínas representativas son dibujos en una escala común y revelan las numerosas proyecciones y grietas sobre la superficie. Cada proteína tiene una forma tridimensional definida que está estabilizada por numerosas interacciones químicas analizadas en los capítulos 2 y 3. Entre las proteínas ilustradas aparecen enzimas (glutamina sintetasa

y adenilato cinasa), un anticuerpo (inmunoglobulina), una hormona (insulina) y el transportador de oxígeno de los glóbulos rojos (hemoglobina). Los modelos de un segmento de ácido nucleico (DNA) y de una pequeña porción de la bicapa lipídica que forma las membranas celulares (véase sección 1.3) demuestran el grosor relativo de estas estructuras en comparación con las proteínas típicas (Cortesía de Gareth White.)

Algunas proteínas son similares a otras, y por lo tanto, pueden ser consideradas miembros de una **familia de proteínas**. Se han identificado pocos cientos de esas familias. Muchas proteínas son diseñadas para trabajar en lugares particulares dentro de una célula o para ser liberadas al espacio extracelular (*extra*, “afuera”). Existen elaborados caminos celulares para asegurar que las proteínas sean transportadas a sus localizaciones intracelulares apropiadas (*intra*, dentro) (caps. 16 y 17).

Las proteínas pueden servir como componentes estructurales de una célula; por ejemplo, formando un esqueleto interno (caps. 5, 19 y 20). Pueden ser sensores que se transforman con la temperatura, con la concentración de iones u otras propiedades de cambio celular. Pueden importar y exportar sustancias a través de la membrana plasmática (cap. 7). Pueden ser **enzimas** que aceleran reacciones químicas para que éstas ocurran mucho más rápido de lo que podrían hacerlo sin la adición de estas proteínas **catalíticas** (cap. 3). Pueden unirse a genes específicos, activándolos o desactivándolos (caps. 13-15). Pueden ser motores que mueven otras proteínas alrededor, al quemar energía química (ATP) (caps. 19 y 20).

¿Cómo pueden 20 aminoácidos formar todas las diferentes proteínas necesarias para realizar estas tareas diversas? A primera vista parece imposible. Pero si una proteína “típica” está compuesta de 400 aminoácidos, hay 20^{400} posibles proteínas diferentes. Aun aceptando que muchas de ellas serían funcionalmente equivalentes, inestables o descartables, el número de proteínas posibles tiende a infinito.

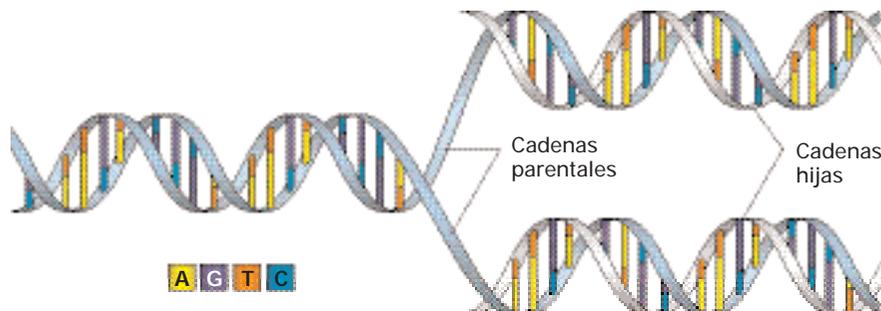
Podríamos preguntarnos entonces cuántas moléculas de proteína necesita una célula para funcionar y mantenerse. Para estimar este número, tomemos una célula eucarionte típica, como un hepatocito (célula del hígado). Esta célula, aproximadamente un cubo de $15\ \mu\text{m}$ ($0,0015\ \text{cm}$) de lado, tiene un volumen de $3,4 \times 10^{-9}\ \text{cm}^3$ (o mililitros). Si se presupone que la densidad celular es de $1,03\ \text{g/mL}$, la célula pesaría $3,5 \times 10^{-9}\ \text{g}$. Como se considera que el 20% del peso de una célula corresponde a proteína, el peso total de proteína celular es de $7 \times 10^{-10}\ \text{g}$. En promedio, la proteína de levadura tiene un peso molecular de $52.700\ (\text{g/mol})$. Si se acepta que éste es el valor típico de las proteínas eucariontes, podemos calcular

el número total de moléculas proteicas por célula hepática en alrededor de $7,9 \times 10^9$ a partir del peso total de las proteínas y el número de Avogadro ($6,02 \times 10^{23}$), que es la cantidad de moléculas por mol de cualquier compuesto químico. Para llevar este cálculo un paso más adelante, considérese que una célula hepática contiene unas 10.000 proteínas diferentes; así una célula posee en promedio cerca de un millón de moléculas de cada tipo de proteína. No obstante, la cantidad de las diferentes proteínas varía ampliamente, desde la proteína receptora que une la insulina, bastante rara (20.000 moléculas) hasta la abundante proteína estructural, la actina (5×10^8 moléculas).

Los ácidos nucleicos portan información codificada para realizar proteínas en el momento y lugar correctos

La información acerca de cómo, cuándo y dónde se produce cada clase de proteína es llevada en el material genético, un polímero llamado **ácido desoxirribonucleico (DNA)**. La estructura tridimensional del DNA está formada por dos largas hebras helicoidales enrolladas alrededor de un eje común, que forman una **dobles hélice**. Las hebras de DNA están compuestas de monómeros llamados **nucleótidos**; éstos a menudo son referidos como *bases* porque sus estructuras contienen bases orgánicas cíclicas (cap. 4).

Cuatro nucleótidos diferentes, en forma abreviada A, T, C y G, son unidos a lo largo en una hebra de DNA, con las partes de las bases proyectadas hacia afuera de la columna helicoidal de la hebra. Cada doble hélice de DNA tiene una construcción simple: donde sea que haya una A en una hebra, hay una T en la otra y cada C se aparea con una G (fig. 1-10). Este apareamiento **complementario** de las dos hebras es tan fuerte que si se separan hebras complementarias, éstas se reaparean espontáneamente en condiciones de sal y temperatura apropiadas. Tal **hibridación** es muy útil para detectar una hebra utilizando la otra. Por ejemplo, si se purifica una hebra y se la adhiere a un papel, embebiendo el papel con una solución que contiene la otra hebra complementaria tenderán a unirse como el cierre de una cremallera, incluso si



▲ Fig. 1-10. El DNA se compone de dos hebras complementarias que se enrollan entre sí para formar una doble hélice. (Izquierda) La doble hélice está estabilizada por enlaces de hidrógeno débiles entre las bases A y T y entre las bases C y G. (Derecha) Durante la replicación, las

dos hebras son desenrolladas y utilizadas como moldes para producir las hebras complementarias. El resultado son dos copias de la doble hélice original, cada una de las cuales contiene una de las hebras originales y una hebra hija nueva (complementaria).

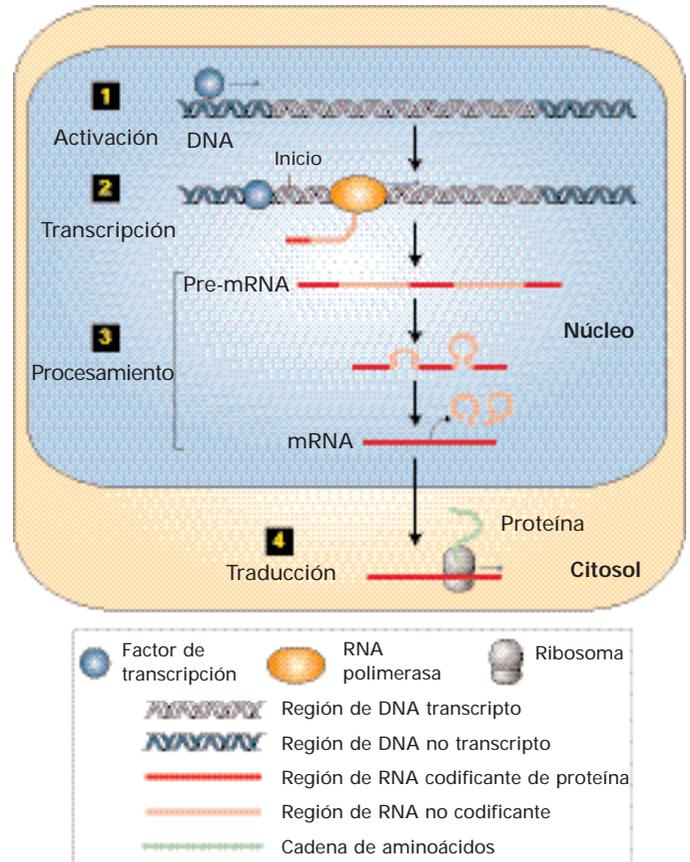
la solución también contiene muchas otras hebras de DNA que no se aparean.

La información genética llevada por el DNA reside en su secuencia, es decir el ordenamiento lineal de los nucleótidos a lo largo de la hebra. La porción de DNA que contiene información se divide en unidades funcionales diferenciadas, los genes, los cuales tienen entre 5.000 a 100.000 nucleótidos de largo. La mayoría de las bacterias tiene unos pocos cientos de genes; los seres humanos, cerca de 40.000. Los genes que llevan instrucciones para elaborar proteínas, suelen contener dos partes: una *región codificante*, que especifica la secuencia de aminoácidos de una proteína y una *región regulatoria*, que controla cuándo y en cuáles células se produce la proteína.

Las células utilizan dos procesos en serie para convertir la información codificada en el DNA en proteínas (fig. 1-11). En el primero, denominado **transcripción**, la región codificante de un gen de la doble hélice de DNA es copiada en una versión de hebra simple de ácido ribonucleico (RNA). Un enzima grande, la **RNA polimerasa**, cataliza el enlace de nucleótidos en una cadena de RNA utilizando DNA como molde. En las células eucariontes, el producto inicial de RNA se procesa en una molécula más pequeña de **RNA mensajero (mRNA)**, la cual se mueve hacia el citoplasma. Aquí el **ribosoma**, una enorme y compleja maquinaria molecular compuesta tanto por proteínas como por RNA, lleva a cabo el segundo proceso, llamado **traducción**. Durante la traducción, el ribosoma se ensambla y enlaza aminoácidos en el orden preciso dictado por la secuencia de mRNA de acuerdo con el **código genético universal**. Examinaremos en sus detalles los componentes celulares que llevan a cabo la transcripción y la traducción en el capítulo 4.

Todos los organismos poseen formas de controlar cuándo y dónde se pueden transcribir sus genes. Por ejemplo, casi todas las células de nuestro cuerpo contienen un juego completo de genes, pero en cada tipo de célula algunos de estos genes están activos o encendidos y se utilizan para hacer proteínas. Por esta razón las células del hígado producen algunas proteínas que no producen las células del riñón y viceversa. Más aún, muchas células pueden responder a señales externas o a cambios de las condiciones externas activando o reprimiendo genes específicos, y por lo tanto adaptando su repertorio de proteínas para responder a las necesidades del momento. Tal control génico depende de las proteínas de unión al DNA, denominadas **factores de transcripción**, los cuales se unen al DNA y actúan como interruptores, activando o reprimiendo la transcripción de genes particulares (cap. 11).

Los factores de transcripción adquieren formas tan precisas que son capaces de unirse de manera preferencial a regiones regulatorias de sólo algunos de los cientos de genes presentes en el DNA de una célula. Típicamente, una proteína de unión al DNA reconocerá una corta secuencia de DNA de entre 6-12 pares de bases de longitud. Un segmento de DNA que contiene 10 pares de bases puede tener 4^{10} secuencias posibles (1.048.576), ya que cada posición puede ser ocupada por cualquiera de los cuatro nucleótidos. En el DNA de una célula sólo existen algunas pocas copias de tales secuencias, lo que asegura la especificidad de la activación y represión de genes. Múltiples copias de un tipo de factor de transcripción pueden regular coordinadamente un grupo de genes si los sitios de unión para ese factor existen cerca de cada gen del grupo. A menudo, los factores de transcripción trabajan como complejos multiproteicos, con más de una proteína que aporta su propia especificidad de unión al DNA para selec-



▲ Fig. 1-11. La información codificada en el DNA es convertida en la secuencia de aminoácidos de proteínas mediante un proceso de múltiples pasos. Paso 1: Los factores de transcripción se unen a regiones regulatorias de genes específicos para controlarlos y activarlos. Paso 2: El paso siguiente es el ensamblaje de un complejo de iniciación multiproteico que se une al DNA, la RNA polimerasa comienza la transcripción de un gen activado en un punto específico, el sitio de inicio. La polimerasa se mueve a lo largo del DNA uniendo nucleótidos en una simple hebra de pre-mRNA transcrita, utilizando una de las hebras de DNA como molde. Paso 3: El transcrita es procesado para eliminar las secuencias no codificantes. Paso 4: En una célula eucarionte, el RNA mensajero maduro (mRNA) se mueve hacia el citoplasma, donde es unido por los ribosomas que leen su secuencia y forman una proteína mediante enlaces químicos de aminoácidos en una cadena lineal.

cionar los genes por regular. En los organismos complejos se utilizan cientos de factores de transcripción diferentes para formar un sistema de control exquisito que activa los genes correctos en el tiempo correcto y en la célula correcta.

El genoma está condensado en cromosomas y se replica durante la división celular

La mayoría del DNA de las células eucariontes se localiza en el núcleo y está intensamente plegado en estructuras familiares denominadas **cromosomas** (cap. 10). Cada cromosoma contiene una sola molécula de DNA lineal asociada con ciertas proteínas. En las células procariontes la mayoría o toda la información genética se encuentra en una única molé-

cula de DNA circular, de alrededor de un milímetro de longitud; esta molécula se extiende y repliega sobre sí misma varias veces en la región central de la célula (véase fig. 1-2). El **genoma** de un organismo comprende la totalidad de su DNA. Con excepción de los ovocitos y los espermatozoides, cada célula humana normal tiene 46 cromosomas (fig. 1-12). La mitad de éstos, y por lo tanto la mitad de los genes, proviene de la madre y la otra mitad, del padre.

Cada vez que una célula se divide, una gran maquinaria multiproteica de replicación, el replisoma, separa las dos hebras de la doble hélice de DNA en el cromosoma y utiliza cada hebra como molde para ensamblar nucleótidos en una nueva hebra complementaria (véase fig. 1-10). El resultado es un par de dobles hélices, cada una idéntica a la original. En el capítulo 4 se describe la **DNA polimerasa**, que es la responsable de la unión de nucleótidos en una hebra de DNA y muchos otros componentes del replisoma. El diseño molecular del DNA y las propiedades notables del replisoma aseguran un copiado rápido y exacto. Muchas moléculas de DNA polimerasa trabajan concertadamente, cada una copiando una parte del cromosoma. Todo el genoma de la mosca de la fruta, cerca de $1,2 \times 10^8$ nucleótidos de longitud, puede ser copiado en ¡tres minutos! Debido a la exactitud de la replicación del DNA casi todas las células de nuestro cuerpo portan las mismas instrucciones genéticas y podemos heredar el pelo marrón de mamá y los ojos azules de papá.

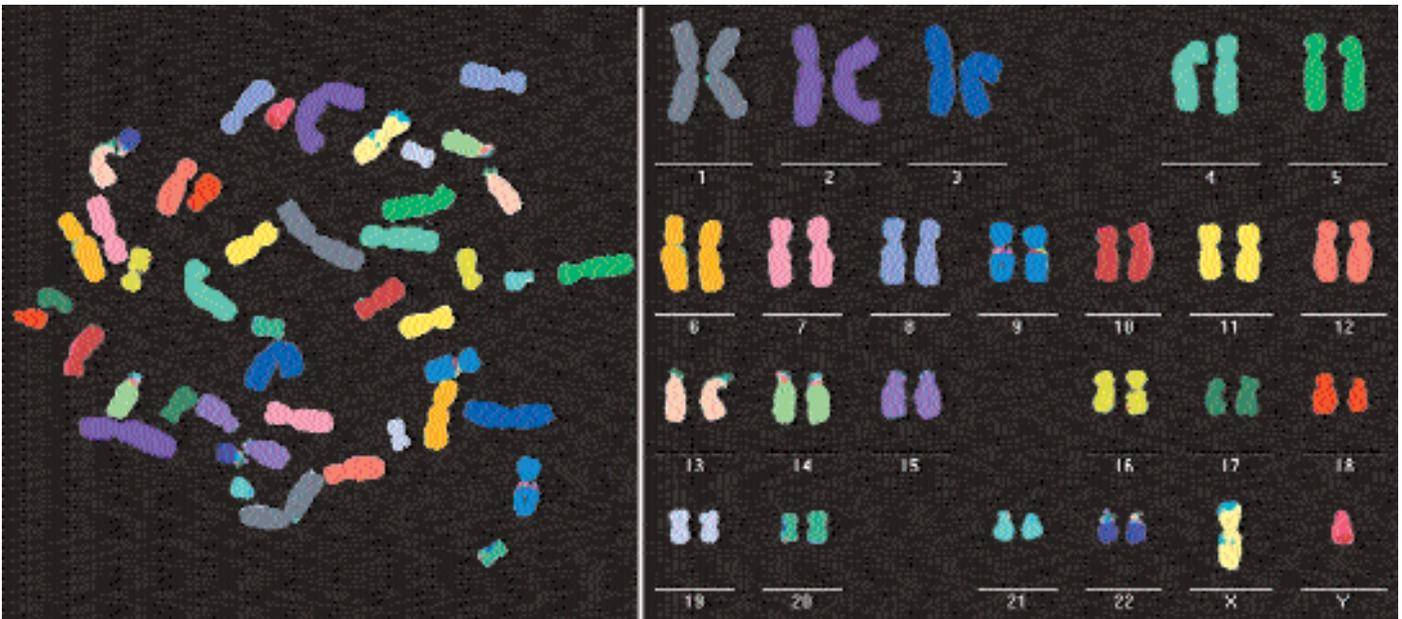
Un ejemplo bastante espectacular del control génico es la inactivación de un cromosoma en las células femeninas. Las mujeres poseen dos cromosomas X, mientras que los hom-

bres poseen un cromosoma X y un cromosoma Y, el cual tiene genes diferentes que el cromosoma X. Aún más, los genes sobre el cromosoma X deben ser igualmente activos en células femeninas (XX) y en células masculinas (XY). Para lograr este balance, uno de los cromosomas de las células femeninas está modificado químicamente y condensado en una masa muy pequeña denominada cuerpo de Barr, el cual se encuentra inactivo y nunca se transcribe.

Sorprendentemente, nosotros heredamos una cantidad pequeña de material genético completamente y sólo de nuestra madre. Este es un DNA circular presente en la mitocondria, el orgánulo de las células eucariontes que sintetiza ATP utilizando la energía liberada por la degradación de los nutrientes. La mitocondria contiene múltiples copias de su propio genoma de DNA, el cual codifica algunas proteínas mitocondriales (cap. 10). Debido a que cada ser humano hereda el DNA mitocondrial sólo de su madre (viene con el óvulo y no con el espermatozoide), la característica distintiva de un DNA mitocondrial particular, puede utilizarse para describir la historia materna. Los cloroplastos, los orgánulos que llevan a cabo la fotosíntesis en las plantas, también poseen su propio genoma circular.

Las mutaciones pueden ser buenas, malas o indiferentes

Durante la replicación de DNA ocurren errores espontáneos que causan cambios en la secuencia de nucleótidos. Tales cambios, o **mutaciones**, también pueden surgir de la ra-



▲ **Fig. 1-12. Se pueden “pintar” los cromosomas para facilitar su identificación.** Un ser humano normal posee 23 pares de cromosomas morfológicamente distintos; un miembro de cada par es heredado del padre y el otro de la madre. (Izquierda) Cromosomas esparcidos en una célula del cuerpo humano a mitad del proceso de mitosis, cuando los cromosomas están totalmente condensados. Esta preparación fue tratada con reactivos de tinción marcados fluorescentemente que permiten que cada uno de los 22 pares de cromosomas más el X y el Y

se vean de un color diferente en el microscopio fluorescente. Esta técnica de hibridación in situ fluorescente múltiple (M-FISH: multiplex fluorescence in situ hybridization) es denominada a veces coloración de cromosomas (cap. 10). (Derecha) Los cromosomas de la preparación de la izquierda se disponen de a pares en orden de tamaño descendiente, disposición denominada cariotipo. La presencia de los cromosomas X e Y identifica el sexo de un individuo como masculino. (Cortesía de M. R. Speicher.)

diación que causa daño a la cadena de nucleótidos, o de venenos químicos, como los presentes en el humo del cigarrillo, lo que lleva a errores durante el proceso de copiado del DNA (cap. 23). Las mutaciones se producen en varias formas: un simple cambio de un nucleótido por otro; la delección, la inserción o la inversión de uno a millones de nucleótidos en el DNA de un cromosoma, y la translocación de una extensión de DNA desde un cromosoma a otro.

En los animales que se reproducen sexualmente como nosotros, las mutaciones pueden heredarse sólo si están presentes en las células que pueden contribuir a la formación de la descendencia. Estas **células de la línea germinal** incluyen los óvulos, los espermatozoides y sus células precursoras. Las células del cuerpo que no contribuyen a la descendencia se denominan **células somáticas**. Las mutaciones que ocurren en estas células nunca son heredadas, aunque pueden contribuir al inicio del cáncer. Las plantas tienen una división menos distintiva entre células somáticas y de la línea germinal debido a que muchas de ellas pueden funcionar con ambas capacidades.

Los genes mutados que codifican proteínas alteradas o que no pueden ser controladas apropiadamente causan numerosas enfermedades hereditarias. Por ejemplo, la anemia falciforme es atribuible a la sustitución de un solo nucleótido en el gen de la hemoglobina, el cual codifica la proteína que transporta oxígeno en los glóbulos rojos. El cambio de sólo un aminoácido causado por la mutación de la anemia falciforme reduce la habilidad de los glóbulos rojos para transportar oxígeno desde los pulmones hacia los tejidos. Recientes avances en la detección de mutaciones causantes de enfermedades y el conocimiento acerca de cómo éstas afectan las funciones celulares ofrecen grandes posibilidades para reducir sus efectos a menudo devastadores.

La secuenciación del genoma humano ha mostrado que una gran proporción de nuestro DNA no codifica para ningún RNA o cumple alguna función regulatoria discernible, un hallazgo bastante inesperado. Las mutaciones en estas regiones casi nunca producen efectos inmediatos, ya sean buenos o malos. Sin embargo, tales mutaciones “indiferentes” en el DNA no funcional pueden haber tenido un papel primordial en la evolución, conduciendo a la creación de nuevos genes o nuevas secuencias regulatorias para controlar genes ya existentes. Por ejemplo, siendo que los sitios de unión para los factores de transcripción típicamente son de sólo 10-12 nucleótidos de longitud, algunas mutaciones de sólo un nucleótido pueden convertir un fragmento de DNA en un sitio regulatorio funcional de unión a proteína.

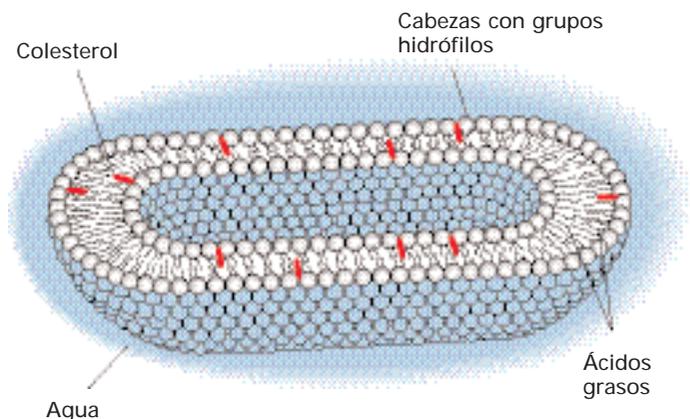
Tanto en eucariontes como en procariontes mucho del DNA no esencial consiste en secuencias altamente repetitivas que pueden moverse desde un lugar a otro del genoma. Estos **elementos móviles de DNA** pueden saltar (transponer) en genes, comúnmente dañándolos, aunque algunas veces activándolos. Los saltos generalmente son bastante escasos como para no poner en peligro al organismo huésped. Los elementos móviles, descubiertos primero en plantas, son responsables de la diversidad del color de la hoja, y de los diferentes y hermosos patrones de colores de los granos del maíz indio. Saltando dentro y fuera de los genes que controlan la pigmentación mientras la planta se desarrolla, los elementos móviles dan lugar al elaborado patrón coloreado. Más tarde estos elementos fueron hallados en bacterias en las cuales a menudo transportan y, lamentablemente, diseminan genes de resistencia a los antibióticos.

Ahora podemos entender que los elementos móviles se hayan multiplicado y acumulado lentamente en los genomas du-

rante el tiempo evolutivo y se volvieron una propiedad de los genomas en los organismos actuales. Estos son los responsables de un asombroso 45% del genoma humano. Algunos de nuestros propios elementos de DNA móviles son copias –a menudo muy mutadas o dañadas– de genomas de virus que pasaron parte de su ciclo de vida como segmentos de DNA insertos en el DNA de la célula huésped. Debido a esto llevamos en los cromosomas los residuos genéticos de infecciones adquiridas por nuestros antepasados. Vistos alguna vez sólo como moléculas parásitas, ahora se cree que los elementos móviles han contribuido significativamente a la evolución de los organismos superiores (cap. 10).

1.3 El trabajo de las células

En esencia, cualquier célula es simplemente un compartimiento con un interior acuoso separado del ambiente externo por una membrana (la membrana plasmática) que previene el flujo libre de moléculas dentro y fuera de ella. Además, las células eucariontes contienen abundantes membranas internas que subdividen a la célula en varios compartimientos específicos, los orgánulos. La membrana plasmática y otras membranas celulares están compuestas principalmente de dos capas de moléculas de **fosfolípidos**. Estas moléculas bipartitas tienen un extremo que “ama el agua” (**hidrófilo**) y otro extremo que “odia el agua” (**hidrófobo**). Las dos capas fosfolípídicas están orientadas con todos los extremos hidrófilos en dirección a las superficies internas y externas y los extremos hidrófobos están enterrados en el interior (fig. 1-13). Menores cantidades de otros lípidos, como el colesterol y muchas clases de proteínas se encuentran insertas en la bicapa



▲ Fig. 1-13. El interior acuoso de las células está rodeado por la membrana plasmática, una doble capa de fosfolípidos. Las moléculas de fosfolípidos están orientadas con sus cadenas de ácidos grasos (líneas negras ondulantes) mirando hacia adentro y sus cabezas con grupos hidrófilos (esferas blancas) mirando hacia afuera. Por lo tanto, ambas caras de la membrana están revestidas por cabezas polares, principalmente grupos fosfatos cargados, adyacentes a los espacios acuosos que están dentro y fuera de la célula. Todas las membranas biológicas tienen la misma estructura básica de bicapa lipídica. El colesterol (rojo) y diversas proteínas (no se muestran) están embebidas en la bicapa. En realidad, el espacio interno es mucho más grande en relación con el volumen de la membrana plasmática representada aquí.

fosfolipídica. Las moléculas de lípidos y algunas proteínas pueden deslizarse en el plano de la membrana, otorgándole un carácter fluido. Esta fluidez de la membrana le permite a las células cambiar la forma e incluso moverse. Sin embargo, la adhesión de algunas proteínas de la membrana a otras moléculas dentro o fuera de la célula restringe sus movimientos laterales. Conoceremos más respecto de las membranas y de cómo las moléculas las atraviesan en los capítulos 5 y 7.

El citosol y los espacios internos de los orgánulos difieren unos de otros y del exterior celular en acidez, composición iónica y contenido de proteínas. Por ejemplo, la composición de sales en el interior de la célula es a menudo drásticamente diferente de lo que es afuera. Debido a este “microclima” diferente, cada compartimiento celular tiene sus propias tareas asignadas en el trabajo total de la célula (cap. 5). Las funciones únicas y los microclimas de los distintos compartimientos celulares se deben principalmente a las proteínas que residen en sus membranas o en su interior.

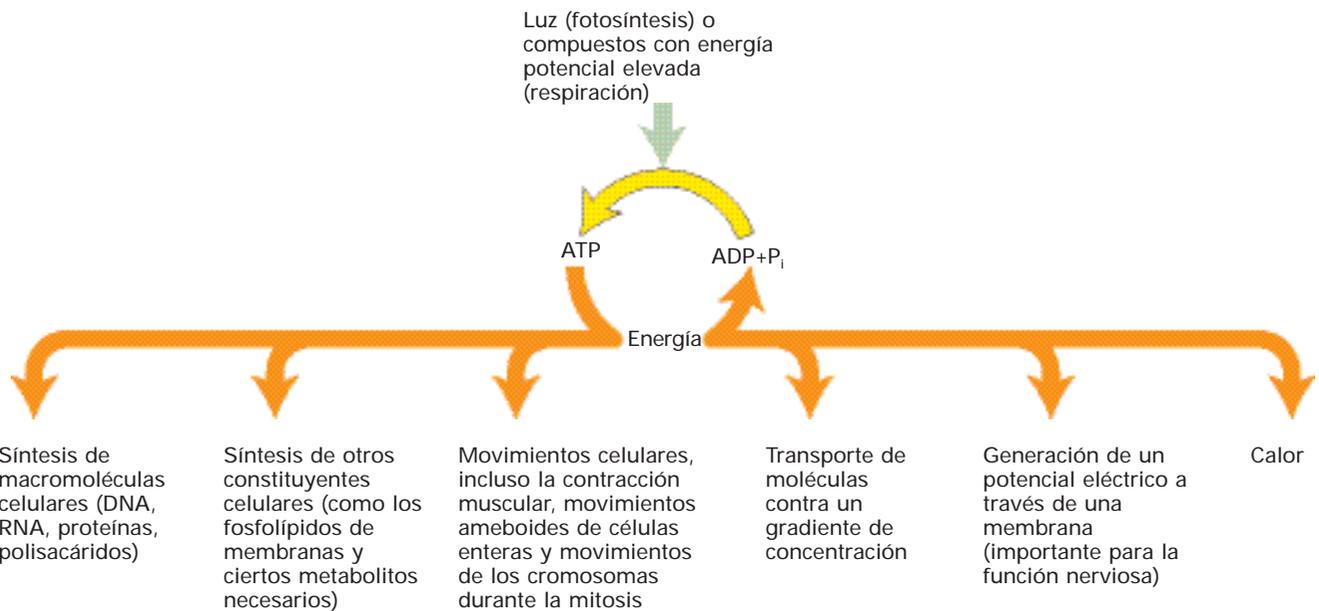
Podemos pensar que todo el compartimiento celular es como una fábrica dedicada al sostén del bienestar de la célula. Gran parte del trabajo celular lo realizan las maquinarias moleculares, que se encuentran en el citosol y en varios orgánulos. Aquí repasaremos las principales tareas que las células efectúan en su búsqueda de la buena vida.

Las células construyen y degradan numerosas moléculas y estructuras

Como fábricas químicas, las células producen un número enorme de moléculas complejas a partir de componentes químicos simples. Este trabajo de síntesis es impulsado por ener-

gía química extraída principalmente de azúcares, grasas o luz solar en el caso de las células vegetales y almacenada principalmente en forma de ATP, la “moneda” universal de la energía química (fig. 1-14). En las células de las plantas y animales, la mayoría del ATP es producido por grandes “maquinarias” moleculares localizadas en dos orgánulos, la **mitocondria** y los **cloroplastos**. En las células bacterianas hay elementos similares para la generación de ATP que están localizados en la membrana plasmática. Se piensa que las mitocondrias y los cloroplastos de los eucariontes, se originaron como bacterias que se establecieron dentro de células eucariontes y que luego se convirtieron en colaboradores bienvenidos (cap. 8). De manera directa o indirecta, toda nuestra comida es creada por células vegetales que utilizan la luz solar para construir macromoléculas complejas durante la fotosíntesis. Incluso las fuentes de petróleo subterráneas provienen de la descomposición de material vegetal.

Las células necesitan degradar partes desgastadas u obsoletas en moléculas pequeñas que pueden ser descartadas o recicladas. Esta tarea doméstica es asignada en mayor medida a los **lisosomas**, orgánulos atiborrados de enzimas degradativas. El interior de los lisosomas tiene un pH de alrededor de 5,0 más o menos cien veces más ácido que el citosol que lo rodea. Esto ayuda a las enzimas lisosómicas, las cuales están especialmente diseñadas para funcionar en pH bajo, a degradar los materiales. Para crear este ambiente de pH bajo, las proteínas localizadas en la membrana lisosómica bombean iones hidrógeno al lisosoma utilizando la energía suministrada a partir del ATP (cap. 7). Los lisosomas son asistidos en el trabajo de limpieza de la célula por los **peroxisomas**. Estos orgánulos pequeños están especializados en la degradación de componentes lipídicos de las membranas y en convertir varias toxinas inofensivas.



▲ Fig. 1-14. El ATP es la principal molécula utilizada por las células para capturar y transferir energía. El ATP se forma a partir del ADP y un fosfato inorgánico (P_i) durante la fotosíntesis en las plantas y por la degradación de azúcares

y grasas en la mayoría de las células. La energía liberada por la ruptura (hidrólisis) de un P_i a partir del ATP se utiliza para impulsar numerosos procesos celulares.

La mayoría de las propiedades estructurales y funcionales de una célula depende de las proteínas. Por esta razón para que las células trabajen en forma adecuada, las numerosas proteínas que componen los diversos compartimientos de trabajo deben ser transportadas desde donde son fabricadas a sus localizaciones apropiadas (caps. 16 y 17). Algunas proteínas se producen sobre los ribosomas que están libres en el citosol. Sin embargo, las proteínas secretadas desde la célula y la mayoría de las proteínas de membrana son sintetizadas sobre los ribosomas asociados con el **retículo endoplasmático (RE)**. Este orgánulo produce, procesa y envía afuera tanto proteínas como lípidos. Las cadenas de proteína producidas en el RE van hacia el **aparato de Golgi**, donde posteriormente son modificadas antes de ser dirigidas a sus destinos finales correspondientes. Las proteínas que viajan de esta manera contienen una secuencia corta de aminoácidos o cadenas de azúcares (oligosacáridos) que sirven como señales para dirigirlos a sus destinos correctos. Estas señales funcionan porque son reconocidas y unidas por otras proteínas que las clasifican y trasladan a diversos compartimientos celulares.

Las células animales producen su ambiente externo y sus adhesivos propios

Los animales multicelulares más simples son células únicas incrustadas en una jalea de proteínas y polisacáridos denominada **matriz extracelular**. Las propias células producen y secretan estos materiales, creando así su entorno inmediato (cap. 6). El **colágeno**, la proteína más abundante del reino animal, es un componente principal de la matriz extracelular en la mayoría de los tejidos. En los animales, la matriz extracelular amortigua y lubrica las células. Una matriz especializada, y sobre todo resistente, la **lámina basal**, forma una superficie de soporte debajo de las capas planas de células y ayuda a impedir que las células se suelten.

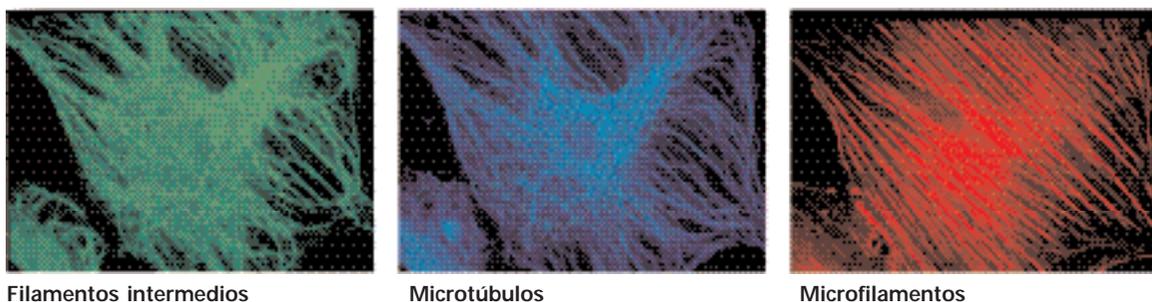
Las células en los tejidos animales están “pegadas” unas con otras mediante **moléculas de adhesión celular (CAM)** encajadas en la superficie de sus membranas. Algunas CAM ligan unas células con otras; otros tipos ligan las células a la matriz extracelular y forman una unidad cohesiva. Las células de las plantas superiores contienen relativamente pocas moléculas de este tipo; en cambio, las células vegetales están rígidamente uni-

das por un entrelazamiento extenso de las paredes de células vecinas. Los citosoles de células animales o vegetales adyacentes a menudo están conectados por “puentes” funcionalmente similares pero estructuralmente diferentes, denominados **uniones de hendidura** en los animales y **plasmodesmos** en las plantas. Estas estructuras les permiten a las células intercambiar pequeñas moléculas incluidos nutrientes y señales, y facilitan el funcionamiento coordinado de las células en un tejido.

Las células cambian de forma y se mueven

A pesar de que las células a veces son esféricas, suelen tener formas más elaboradas debido a su esqueleto interno y a sus adhesiones externas. Tres tipos de proteínas filamentosas, organizadas en redes y racimos, forman el **citoesqueleto** dentro de las células animales (fig. 1-15). El citoesqueleto impide que la membrana plasmática de las células animales se relaje formando una esfera (cap. 5); también participa en la locomoción de la célula y en el transporte intracelular de vesículas, cromosomas y macromoléculas (caps. 19 y 20). El citoesqueleto puede estar unido, a través de la superficie celular, a la matriz extracelular o al citoesqueleto de otras células, ayudando así a formar tejidos (cap. 6).

Todos los filamentos del citoesqueleto son largos polímeros de subunidades proteicas. Elaborados sistemas regulan el ensamblaje y desensamblaje del citoesqueleto, controlando por lo tanto la forma de la célula. En algunas células el citoesqueleto es bastante estable, pero en otras cambia de forma continuamente. La merma del citoesqueleto en algunas partes de las células y el crecimiento en otras partes pueden producir cambios coordinados en la forma que se traduce en la locomoción de la célula. Por ejemplo, una célula puede enviar una extensión que se adhiere a una superficie o a otras células y después retrae el cuerpo de la célula desde el otro extremo. Mientras este proceso continúa debido a cambios coordinados en el citoesqueleto, la célula se mueve hacia adelante. Las células se pueden mover a razón de 20 μm /segundo. La locomoción celular es utilizada en el desarrollo embrionario de animales multicelulares para formar tejidos y durante la adultez como defensa contra infecciones, para transportar nutrientes y para cicatrizar heridas. Estos procesos no desempeñan ningún papel en el crecimiento y desarrollo de las plantas multicelulares, porque las nuevas células ve-



▲ **Fig. 1-15. Los tres tipos de filamentos del citoesqueleto se distribuyen en forma específica dentro de las células.** Tres vistas de la misma célula. Un fibroblasto cultivado fue tratado con tres preparaciones diferentes de anticuerpos. Cada anticuerpo se adhiere específicamente a los monómeros de la proteína formando un tipo de filamento y a la vez está químicamente unido a diferentes colorantes fluorescentes (verde, azul o rojo).

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

getales son generadas por la división de células existentes que comparten paredes celulares. Como resultado, el desarrollo de las plantas involucra el agrandamiento celular, pero no el movimiento de células de una posición a otra.

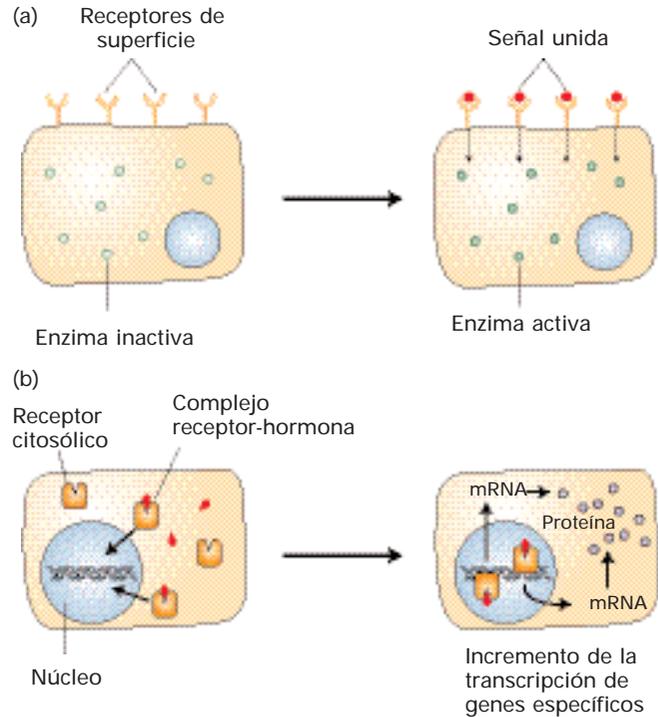
Las células reciben y envían información

Una célula viva controla continuamente su alrededor y, de acuerdo con éste, ajusta sus propias actividades y composición. Además las células también se comunican deliberadamente, enviando señales que pueden ser recibidas e interpretadas por otras células. Tales señales son comunes no sólo dentro de un organismo individual, sino también entre organismos. Por ejemplo, el olor de una pera detectado por nosotros y por otros animales señala una fuente de comida; el consumo de la pera por un animal ayuda a distribuir las semillas de la pera. ¡Todos se benefician! Las señales utilizadas por las células incluyen pequeños compuestos simples, gases, proteínas, luz y movimientos mecánicos. Las células poseen numerosas proteínas receptoras para detectar señales y elaborar vías para transmitir las al interior y evocar una respuesta. En cualquier momento, una célula puede detectar sólo algunas de las señales a su alrededor y la forma en que responde puede cambiar con el tiempo. En algunos casos, recibir una señal informa a una célula cómo responder a una señal subsecuente diferente de un modo particular.

Tanto los cambios en el medioambiente (p. ej., el incremento o el descenso de un nutriente o el nivel de luz) como las señales recibidas por otras células representan información externa que la célula debe procesar. Las respuestas más rápidas a esas señales suelen representar cambios en la ubicación o en la actividad de proteínas preexistentes. Por ejemplo, poco tiempo después de que usted ingiere una comida rica en carbohidratos, la glucosa se vuelca dentro de la circulación sanguínea. La elevación de la glucosa de la sangre es percibida por las células β del páncreas, que responden liberando su producción acumulada de la hormona proteica **insulina**. Por la señal de la insulina circulante los transportadores de glucosa en el citoplasma de las células grasas y musculares se ubican en la superficie de la célula, donde comienzan a importar glucosa. Entretanto, las células del hígado también están tomando glucosa frenéticamente a través de un transportador de glucosa diferente. Tanto en las células del hígado como en las de los músculos, una vía intracelular de señalización disparada por la unión de la insulina a los receptores de la superficie de las células, activa una enzima clave necesaria para hacer **glucógeno**, un gran polímero de la glucosa (fig. 1-16a). El resultado neto de estas respuestas celulares es que el nivel de glucosa en la sangre desciende y la glucosa adicional se almacena como glucógeno, el cual puede ser utilizado por las células como fuente de glucosa cuando usted se saltea una de las comidas, porque está preparando un examen.

La capacidad de las células de enviar señales y responder a éstas es crucial para el desarrollo. Muchas señales importantes son proteínas secretadas, producidas por células específicas en momentos y lugares específicos en un organismo en desarrollo. A menudo, una célula receptora emplea múltiples señales para decidir cómo comportarse; por ejemplo, para diferenciar un tipo de tejido, para extender un proceso, para morir, para enviar de regreso una señal de confirmación (¡sí, estoy aquí!) o para migrar.

El funcionamiento de cerca de la mitad de las proteínas en los seres humanos, nematodos, levaduras y varios otros organismos eucariontes ha sido predicho basado en el análisis de secuencias de genomas (cap. 9). Tales análisis han revelado



▲ Fig. 1-16. Las señales externas suelen provocar un cambio en la actividad de las proteínas preexistentes o en las cantidades y tipos de proteínas que las células producen.

(a) La unión de una hormona u otra molécula de señalización a su receptor específico puede disparar una vía intracelular para incrementar o disminuir la actividad de una proteína preexistente. Por ejemplo, la unión de la insulina a los receptores de la membrana plasmática de las células musculares y del hígado conduce a la activación de glucógeno sintasa una enzima clave en la síntesis del glucógeno a partir de la glucosa. (b) Los receptores para las hormonas esteroideas se localizan en el interior de las células, no en su superficie. Los complejos receptor-hormona activan la transcripción de genes blanco específicos, lo que resulta en el incremento de la producción de proteínas codificadas. Muchas señales que se unen a los receptores en la superficie celular también actúan, a través de vías más complejas, para modular la expresión de los genes.

que al menos el 10–15% de las proteínas en los eucariontes funcionan como señales extracelulares secretadas, receptores de señales, o proteínas intracelulares o **transductoras de señales**, las cuales hacen pasar una señal a través de una serie de pasos para culminar en una respuesta celular en particular (p. ej., un incremento en la síntesis de glucógeno). Sin duda, la señalización y la transducción de señales son actividades primordiales de las células.

Las células regulan su expresión génica para satisfacer las necesidades cambiantes

Además de modular las actividades de las proteínas existentes, las células a menudo responden a las circunstancias cambiantes y a señales de otras células alterando la cantidad o tipos de proteínas que éstas contienen. La **expresión génica**, proceso global de lectura selectiva y utilización de la información genética, es generalmente controlada a nivel de la transcripción, el primer paso en la producción de una proteína. De este modo, las células pueden producir un mRNA particular sólo cuando la proteína codificada es necesaria y, por lo tanto,

reduciendo el desperdicio de energía. Sin embargo, la producción de un mRNA es el primero de los episodios de una cadena que determina en conjunto si un producto proteico activo es producido a partir de un gen particular.

El control transcripcional de la expresión génica fue demostrado primero en la respuesta de la bacteria intestinal *E. coli* hacia diferentes fuentes de azúcares. Las células de *E. coli* prefieren glucosa como fuente de azúcar, pero pueden sobrevivir sobre una pizza de lactosa. Estas bacterias utilizan proteínas de unión a DNA tanto *represoras* como *activadoras* para cambiar la velocidad de transcripción de los tres genes necesarios para metabolizar la lactosa según las cantidades relativas de glucosa y lactosa presentes (cap. 4). Este control dual positivo/negativo de la expresión génica pone a punto el equipo enzimático de la célula bacteriana para el trabajo actual.

Al igual que las células bacterianas, los eucariontes unicelulares pueden estar sujetos a diversas condiciones ambientales que requieren cambios extensos en las estructuras y funciones celulares. Por ejemplo, en condiciones de inanición las células de levadura detienen su crecimiento y forman esporas inactivas (véase fig. 1-4). Sin embargo, en los organismos multicelulares, el ambiente que rodea a las células es bastante constante. El propósito principal del control génico en nosotros y en otros organismos complejos es adaptar las propiedades de varios tipos de células para beneficio del animal o de la planta.

En las células eucariontes el control de la actividad génica suele involucrar un balance entre las acciones de los activadores y los represores transcripcionales. La unión de activadores a secuencias regulatorias específicas de DNA, denominadas **amplificadores**, activa la transcripción y la unión de represores en otras secuencias regulatorias denominadas **silenciadoras** inactiva la transcripción. En los capítulos 11 y 12 veremos más de cerca los activadores y represores transcripcionales, y cómo funcionan, así como también otros mecanismos para el control de la expresión génica. En un caso extremo, la expresión particular de un gen podría ocurrir sólo en una parte del cerebro, sólo durante las horas diurnas, sólo durante un cierto estadio del desarrollo, sólo después de una gran comida, etcétera, etcétera.

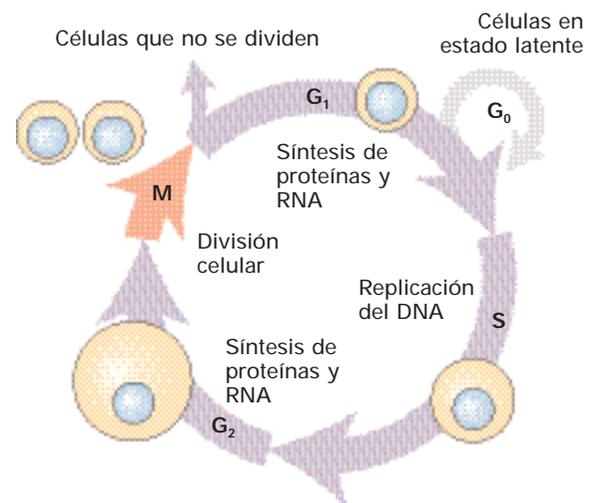
Muchas señales externas modifican la actividad de los activadores y represores transcripcionales que controlan genes específicos. Por ejemplo, las hormonas esteroides liposolubles, como estrógeno y testosterona, pueden difundirse a través de la membrana plasmática y unirse a sus receptores específicos localizados en el citoplasma o el núcleo (fig. 1-16b). La unión de la hormona cambia la forma del receptor de manera tal que éste puede unirse a secuencias amplificadoras específicas en el DNA, y, por lo tanto, el receptor se convierte en un activador transcripcional. Mediante esta simple vía de transducción de señales, las hormonas esteroides hacen que las células cambien cuáles genes deben transcribir (cap. 11). Como las hormonas esteroides pueden circular en el torrente sanguíneo, pueden afectar las propiedades de muchas o de todas las células de manera temporalmente coordinada. La unión de muchas otras hormonas y de los factores de crecimiento a receptores de la superficie celular desencadena diferentes vías de transducción de señales que también conducen a cambios en la transcripción de genes específicos (caps. 13-15). Aunque estas vías involucran múltiples componentes y son más complicadas que las señales de transducción de las hormonas esteroides, la idea general es la misma.

Las células crecen y se dividen

La característica principal de las células y de los organismos es la capacidad para reproducirse. La reproducción biológica,

combinada con una selección evolutiva continua para un plan corporal sumamente funcional, explica por qué los cangrejos en herradura de hoy se parecen mucho a los de hace 300 millones de años, un lapso durante el cual han aparecido y desaparecido montañas enteras. Las montañas Teton en Wyoming, ahora de cerca de 4270 m de altura y aún creciendo, no existían hace 10 millones de años. Incluso los cangrejos en herradura, con una expectativa de vida de alrededor de 19 años, han reproducido fielmente sus formas antiguas más de medio millón de veces durante ese período. La idea de que la estructura biológica es transitoria y la estructura geológica es estable en verdad es exactamente opuesta. A pesar de la duración limitada de nuestras vidas individuales, la reproducción nos da una posibilidad de inmortalidad que una montaña o una roca no tiene.

El tipo de reproducción más simple implica la división de una célula “progenitora” en dos células “hijas”. Esto ocurre como parte del **ciclo celular**, una serie de acontecimientos que preparan a la célula para dividirse seguido por el proceso real de división, denominado **mitosis**. El ciclo celular eucarionte suele representarse como cuatro etapas (fig. 1-17). El cromosoma y el DNA que contiene son copiados durante la **fase S (síntesis)**. El cromosoma replicado se separa durante la **fase M (mitosis)**, en que cada célula hija consigue una copia de cada cromosoma durante la división celular. Las fases M y S están separadas por dos etapas de pausa o latencia, la **fase G₁** y la **fase G₂**, durante la cual los mRNA y las proteínas se sintetizan. En los organismos de una célula, a menudo (aunque no siempre) ambas células hijas



▲ Fig. 1-17. Durante el crecimiento, las células eucariontes progresan continuamente a través de cuatro fases del ciclo celular y generan nuevas células hijas. En la mayoría de las células proliferantes, las cuatro fases del ciclo celular ocurren en forma sucesiva, insueto de 10 a 20 horas, según el tipo de célula y el estadio de desarrollo. Durante la interfase, que comprende las fases G₁, S, y G₂, la célula, duplica aproximadamente 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 de manera igual en dos células hijas, y el citoplasma se divide aproximadamente a la mitad en la mayoría de los casos. En ciertas condiciones, como la inanición o cuando un tejido ha alcanzado su tamaño final, las células dejan de ciclar y entran en un estado de latencia denominado G₀. La mayoría de las células en G₀ pueden reingresar en el ciclo si cambian las condiciones.

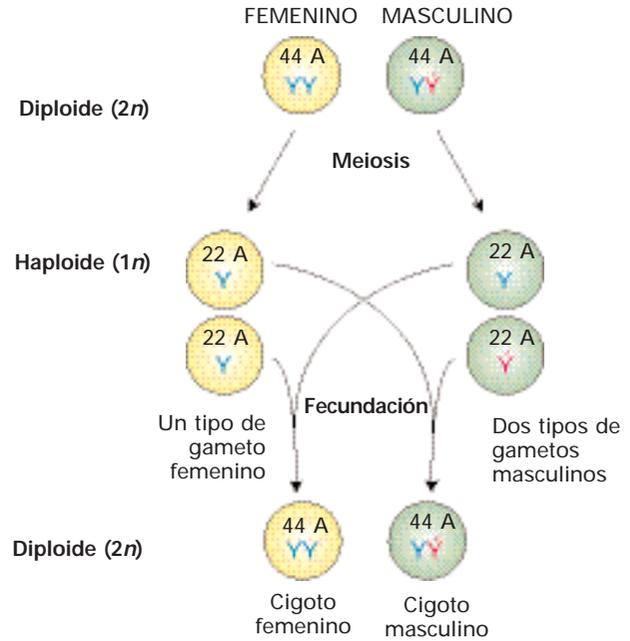
se parecen a la célula progenitora. En los organismos multicelulares, las **células madre** pueden dar origen a dos células diferentes, una que se asemeja a la célula progenitora y la otra no. Tal división celular asimétrica es crítica para la generación de diferentes tipos de células corporales (cap. 22).

Durante el crecimiento el ciclo celular opera de manera continua; las nuevas células hijas formadas se embarcan de inmediato en su propio camino hacia la mitosis. En condiciones óptimas, las bacterias pueden dividirse una vez cada 30 minutos para formar dos células hijas. A esta velocidad, en una hora una célula se convierte en cuatro; en un día, se convierte en 10^{14} , que tendría con peso seco de alrededor de 25 gramos. Sin embargo, en circunstancias normales el crecimiento no puede continuar a esta velocidad porque el suministro de alimentos comienza a ser limitante.

A la mayoría de las células eucariontes crecer y dividirse les toma un tiempo más considerable que a las bacterias. Más aún, el ciclo celular en plantas y animales adultos suele estar muy regulado (cap. 21). Este control ajustado previene el desequilibrio, el crecimiento excesivo de los tejidos, mientras que asegura que las células desgastadas o dañadas sean reemplazadas y que se formen células adicionales en respuesta a circunstancias nuevas o a necesidades del desarrollo. Por ejemplo, la proliferación de glóbulos rojos se incrementa sustancialmente cuando una persona asciende a una mayor altitud y necesita más capacidad para capturar oxígeno. Algunas células muy especializadas en los animales adultos, como las células nerviosas y las células estriadas del músculo, rara vez se dividen, si es que lo hacen. El defecto fundamental del cáncer es la pérdida de la capacidad de controlar el crecimiento y la división celular. En el capítulo 23 examinaremos los eventos celulares y moleculares que conducen a una proliferación descontrolada e inapropiada de las células.

La mitosis es un proceso *asexual* debido a que las células hijas tienen exactamente la misma información genética que la célula progenitora. En la reproducción *sexual*, la fusión de dos células produce una tercera célula que contiene información genética proveniente de cada célula progenitora. Debido a que tal fusión causaría un número de cromosomas cada vez mayor, los ciclos sexuales reproductivos emplean un tipo especial de división celular, denominada **meiosis**, que reduce el número de cromosomas en preparativos para la fusión (véase fig. 9-3). Las células con un juego completo de cromosomas son denominadas células **diploides**. Durante la meiosis, una célula diploide replica sus cromosomas como usualmente en la mitosis, pero luego se divide dos veces sin copiar nuevamente a los cromosomas. Cada una de las cuatro células hijas resultantes, las cuales sólo tienen la mitad del número total de cromosomas, se dice que son **haploides**.

La reproducción sexual ocurre en animales y plantas, e incluso en organismos unicelulares, como las levaduras (véase fig. 1-5). Los animales gastan energía y un tiempo considerable en generar óvulos y espermatozoides, las células haploides, denominadas **gametos**, que son utilizadas para la reproducción sexual. Una mujer producirá alrededor de medio millón de ovocitos en una vida, todas estas células se forman antes del nacimiento; un varón joven producirá cerca de 100 millones de espermatozoides diarios. Los gametos son formados a partir de células precursoras diploides de la línea germinal, que en los seres humanos contienen 46 cromosomas. En los seres humanos los cromosomas X e Y son denominados cromosomas sexuales, porque determinan si un individuo es mujer o varón. En las células humanas diploides, los 44 cromosomas remanentes, denominados **autosomas**, se encuentran forman-



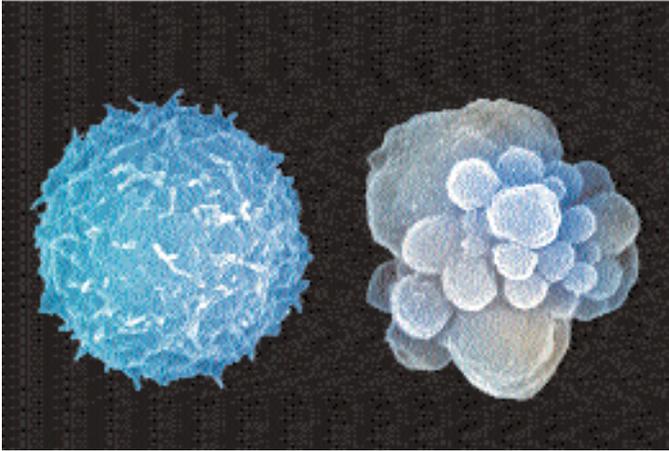
▲ **Fig. 1-18. Papá te hizo varón o mujer.** En los animales, la meiosis de células precursoras diploides forma ovocitos y espermatozoides (gametos). El padre produce dos tipos de espermatozoides y determina el sexo del cigoto. En los seres humanos, como se muestra aquí, X e Y son los cromosomas sexuales; el cigoto debe recibir un cromosoma Y del padre para desarrollarse como varón. A: autosomas (cromosomas no sexuales).

do 22 pares de clases diferentes. A través de la meiosis, un hombre produce espermatozoides que tienen 22 cromosomas más uno X o uno Y, y una mujer produce óvulos (ovocitos no fertilizados) con 22 cromosomas más uno X. La fusión de un óvulo con un espermatozoide (fecundación) produce un óvulo fecundado, el cigoto, con 46 cromosomas, un par de cada una de las 22 clases y un par de X en las mujeres y un X y un Y en los hombres (fig. 1-18). Los errores producidos durante la meiosis pueden conducir a trastornos debido al número anormal de cromosomas. Éstos incluyen el síndrome de Down, causado por un cromosoma 21 extra, y el síndrome de Klinefelter, causado por un cromosoma X extra.

Las células se mueren por una lesión agravada o por una programación interna

Cuando las células en un organismo multicelular están dañadas o infectadas con un virus, se mueren. La muerte celular resultante de tal evento traumático es desordenada y a menudo libera componentes celulares potencialmente tóxicos que pueden dañar las células circundantes. Las células también pueden morir cuando fallan en recibir una señal de mantenimiento de vida o cuando reciben una señal de muerte. En este tipo de muerte celular programada, denominada **apoptosis**, una célula que se muere en realidad produce las proteínas necesarias para su autodestrucción. La muerte por apoptosis evita la liberación de componentes celulares potencialmente tóxicos (fig. 1-19).

La muerte celular programada es crítica para el desarrollo y funcionamiento apropiados de nuestro cuerpo (cap. 22). Durante la vida fetal, por ejemplo, nuestras manos inicialmente se desarrollan con una "membrana interdigital" entre



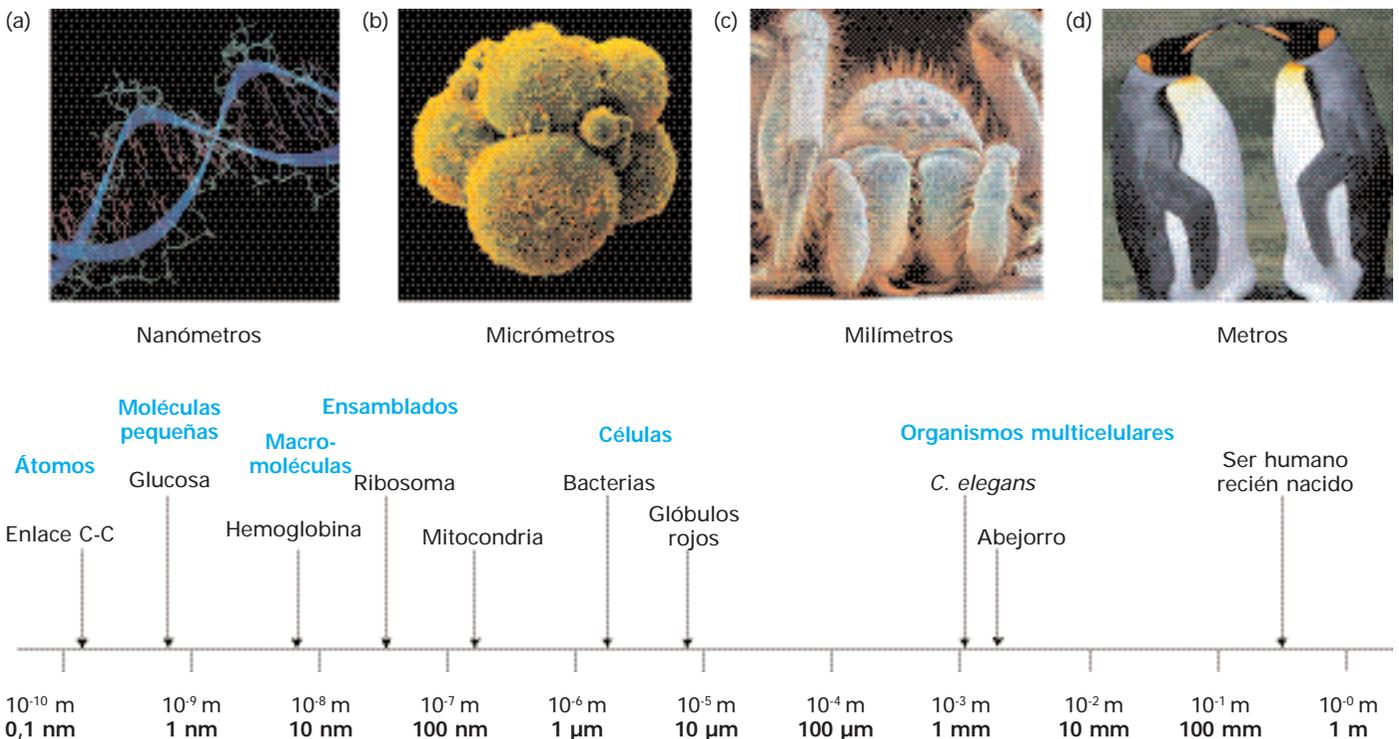
▲ Fig. 1-19. Las células apoptóticas se desintegran sin desparramar los constituyentes celulares que podrían dañar a las células vecinas. Los glóbulos blancos normalmente se ven como la célula de la izquierda. Las células en proceso de muerte celular programada (apoptosis), forman numerosas ampollas que eventualmente se liberan. La célula se muere porque carece de ciertas señales de crecimiento. La apoptosis es importante para eliminar células infectadas por virus o cuando no son requeridas (como las membranas interdigitales que desaparecen cuando los dedos se desarrollan), y para destruir células del sistema inmune que podrían reaccionar contra nuestros propios cuerpos. (Gopal Murti/Visuals Unlimited, Inc.)

los dedos; las células en esta membrana se mueren luego en un patrón preciso y ordenado que deja los dedos y el pulgar libres para tocar el piano. Las células nerviosas en el cerebro se mueren pronto si no tienen conexiones eléctricas adecuadas o útiles con otras células. Algunos **linfocitos**, las células del sistema inmune que intenta reconocer proteínas y polisacáridos extraños, tienen la capacidad de reaccionar contra nuestros propios tejidos. Estos linfocitos autorreactivos comienzan a programarse para morir antes de madurar por completo. Si estas células no son eliminadas antes de alcanzar su madurez, pueden causar enfermedades autoinmunes en las cuales nuestro propio sistema inmune destruye los tejidos que se supone debe proteger.

1.4 Investigación de las células y sus partes

Integrar nuestra comprensión de cómo los diversos componentes moleculares que son la base de las funciones celulares trabajan juntos en una célula viviente, requiere varias perspectivas. Aquí veremos la forma cómo cinco disciplinas –biología celular, bioquímica, genética, genómica y biología del desarrollo– pueden contribuir a nuestro conocimiento de las estructuras y funciones de la célula.

Las aproximaciones experimentales de cada campo sondan de manera diferente los funcionamientos internos de la célula y nos permiten indagar acerca de las células y de lo que



▲ Fig. 1-20. Los biólogos se interesan en objetos que van desde el tamaño de las moléculas pequeñas hasta el de los árboles más altos. Muestreo de objetos biológicos alineados en una escala logarítmica. (a) La doble hélice del ADN tiene un diámetro de casi 2 nm. (b) Embrión humano en el estadio de ocho células, tres días

después de la fecundación, de alrededor de 200 μ m de largo. (c) Araña lobo, de alrededor de 15 mm de largo. (d) Los pingüinos emperadores tienen alrededor de un metro de altura. (Parte a) Will y Deni McIntyre. Parte b) Yorgas Nikas / Photo Researchers, Inc. Parte c) Gary Gaugler/Visuals Unlimited, Inc. Parte d) Hugh S. Rose/Visuals Unlimited, Inc.)

ellas hacen. Las divisiones celulares proporcionan un buen ejemplo para ilustrar el papel de perspectivas diferentes en el análisis de los procesos celulares complejos.

En el reino de la biología las magnitudes se miden con escalas que varían más de mil millones de veces en sus dimensiones (fig. 1-20). Más allá de ellas, en términos “macro” se ubica la ecología y las ciencias relativas a la Tierra y, en términos “micro”, la química y la física. Las plantas y los animales visibles que nos rodean son medidos en metros (10^0 - 10^2 m). Más de cerca, podemos ver un mundo biológico de milímetros ($1 \text{ mm} = 10^{-3} \text{ m}$) y aun de décimos de milímetros (10^{-4} m). Dejando a un lado rarezas como los huevos de pollos, la mayoría de las células son de 1-100 micrómetros ($1 \mu\text{m} = 10^{-6} \text{ m}$) de longitud y por lo tanto claramente visibles sólo cuando son magnificadas. Para ver las estructuras dentro de las células, debemos ir hacia abajo en la escala de los 10-100 nanómetros ($1 \text{ nm} = 10^{-9} \text{ m}$).

La biología celular revela la forma, el tamaño y la localización de los componentes de la célula

La observación real de células esperó hasta el desarrollo de los primeros microscopios ordinarios a principios del siglo XVII. Un microscopio compuesto, el más útil de los microscopios de luz, tiene dos lentes. El aumento total es el producto del aumento de cada lente. A medida que los lentes se fueron perfeccionando, el poder de aumento y la capacidad para distinguir objetos situados muy cerca entre sí, la **resolución**, se incrementó en forma notable. Los modernos microscopios compuestos aumentaron la visión alrededor de miles de veces, de manera tal que una bacteria de 1 micrómetro ($1 \mu\text{m}$) parece como de un milímetro de largo. Con estos instrumentos se pueden distinguir objetos a partir de $0,2 \mu\text{m}$.

El microscopio es más poderoso cuando los componentes de la célula son teñidos o marcados en forma específica, lo que posibilita visualizarlos y localizarlos con más facilidad. Un ejemplo simple es la tinción con colorantes que se unen específicamente al DNA para visualizar los cromosomas. Se pueden detectar proteínas específicas aprovechando la unión específica de los **anticuerpos**, las proteínas cuya tarea normal es ayudar a los animales a defenderse contra las infecciones y sustancias extrañas. En general, cada tipo de anticuerpo se une a una proteína o polisacárido y no a otro (cap. 3). Los anticuerpos purificados pueden unirse químicamente a una molécula fluorescente, la cual permite su detección en un microscopio fluorescente especial (cap. 5). Si una célula o tejido es tratado con un detergente que disuelve parcialmente las membranas celulares, los anticuerpos fluorescentes pueden llegar hasta la proteína que específicamente reconocen y unirse. Cuando la muestra es visualizada con el microscopio, el anticuerpo fluorescente unido identifica la localización de la proteína diana (véase fig. 1-15).

Aun mejor es identificar proteínas en células vivas con las membranas intactas. Una forma de realizarlo es introducir un gen diseñado que codifica la producción de una proteína híbrida: parte de una proteína híbrida es la proteína celular de interés; la otra parte es una proteína que fluoresce cuando es iluminada con luz ultravioleta. Una proteína fluorescente comúnmente utilizada para este propósito es la *proteína verde fluorescente* (*green fluorescent protein GFP*), una proteína natural que hace a algunas medusas muy vistosas y fluorescentes. La “marcación” de la GFP podría revelar, por ejemplo, que determinada proteína se elabora primero en el retículo endoplasmático y luego es desplazada por la célula hacia el

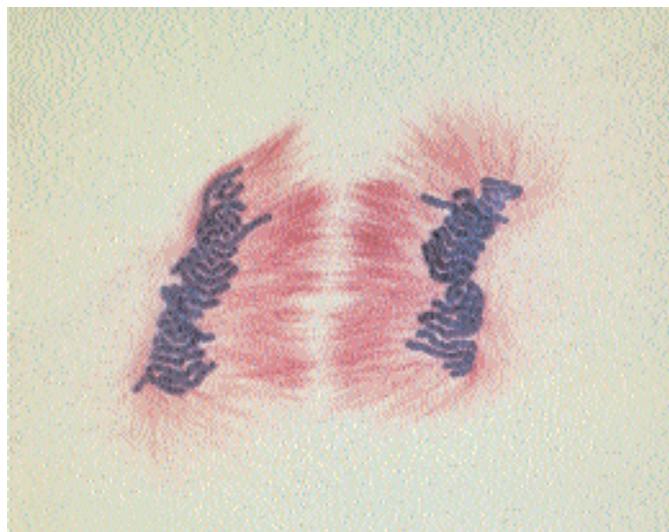


Fig. 1-21. Durante las etapas tardías de la mitosis, los microtúbulos (rojo) arrastran los cromosomas replicados (negro) hacia los límites de la célula en división. Esta célula vegetal está teñida con colorante de unión de DNA (etidio) para revelar cromosomas y con anticuerpos antitubulina con marcación fluorescente para revelar los microtúbulos. En esta fase de la mitosis, las dos copias de cada cromosoma replicado (llamadas cromátidas) se han separado y se distancian la una de la otra. (Cortesía de Andrew Bajer).

lisosoma. En este caso, primero el retículo endoplasmático y luego el lisosoma brillarían en la oscuridad.

Los cromosomas son visibles a la luz del microscopio sólo durante la mitosis, cuando se condensan. El comportamiento extraordinario de los cromosomas durante la mitosis fue descubierto a finales del siglo XIX utilizando el microscopio compuesto mejorado. A mitad del proceso de la mitosis, los cromosomas replicados comienzan a apartarse. Los microtúbulos, uno de los tres tipos de filamentos del citoesqueleto, participan en este movimiento de los cromosomas durante la mitosis. El marcado fluorescente de la tubulina, la subunidad proteica que polimeriza para formar los microtúbulos, revela los detalles estructurales de la división celular que de otra manera no podría ser visualizada y permite la observación del movimiento de los cromosomas (fig. 1-21).

Los microscopios electrónicos utilizan un haz de electrones en lugar de un haz de luz. En la microscopía electrónica de transmisión, se cortan las muestras en secciones muy delgadas y se ubican en un área a la que se le aplica con alto vacío, por lo tanto no se pueden examinar células vivas. La resolución del microscopio electrónico de transmisión es de alrededor de $0,1 \text{ nm}$, lo que permite distinguir detalles estructurales delicados; por su poder de aumento una bacteria de $1 \mu\text{m}$ de largo puede parecer una pelota de fútbol. La mayoría de los orgánulos de las células eucariontes y la estructura de doble capa de la membrana plasmática fueron observadas por primera vez con el microscopio electrónico (cap. 5). Con las nuevas técnicas especializadas de microscopía electrónica, los modelos tridimensionales de orgánulos y de grandes complejos proteicos pueden construirse a partir de múltiples imágenes. Sin embargo, para obtener una mirada más detallada de las macromoléculas en el interior celular, debemos volver a las técnicas de la bioquímica.

La bioquímica revela la estructura molecular y la química de los componentes celulares purificados

Los bioquímicos extraen el contenido de las células y separan los componentes según las diferencias de sus propiedades químicas o físicas, un proceso denominado *fraccionamiento*. Las proteínas son de interés particular, los caballos de fuerza de numerosos procesos celulares. Un esquema de fraccionamiento típico involucra el uso de varias técnicas de separación en un esquema secuencial. Estas técnicas de separación suelen basarse en las diferencias de tamaño de las moléculas o de las cargas eléctricas sobre su superficie (cap. 3). Para purificar una proteína de interés particular, el esquema de purificación se diseña de manera tal que se obtenga en cada paso una preparación con menos proteínas contaminantes, hasta que finalmente sólo queda la proteína de interés (fig. 1-22).

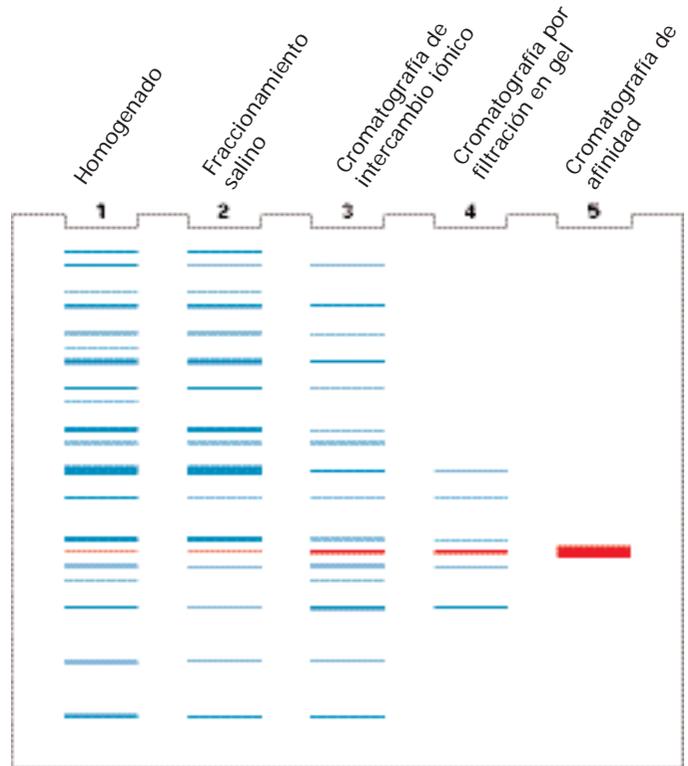
La purificación inicial de una proteína de interés a partir de un extracto celular suele ser una tarea tediosa que consume tiempo. Una vez obtenida una cantidad pequeña de la proteína purificada, se pueden producir anticuerpos contra ella mediante diversos métodos que se detallan en el capítulo 6. Para un bioquímico, los anticuerpos son las herramientas casi perfectas para aislar grandes cantidades de una proteína de interés para análisis posteriores. En efecto, los anticuerpos pueden “arrancar hacia afuera” la proteína que específicamente reconocen y unírsele a partir de una mezcla semipura que contiene numerosas proteínas diferentes. Una alternativa consiste en diseñar un gen que codifica una proteína de interés con una proteína pequeña adherida como “etiqueta”, la cual puede utilizarse para separar la proteína del extracto celular total.

La purificación de una proteína es un prelude necesario para estudiar cómo cataliza una reacción química o lleva a cabo otras funciones y cómo se regula su actividad. Algunas enzimas se componen de múltiples cadenas de proteínas (subunidades) con una cadena que cataliza una reacción química y otras cadenas que regulan cuándo y dónde ocurre esta reacción. Las máquinas moleculares que realizan muchos procesos celulares críticos constituyen grandes ensamblajes de proteínas. Por ejemplo, la purificación y el estudio de la actividad de proteínas individuales que componen la maquinaria de replicación del DNA proporcionan indicios acerca de cómo trabajan juntas para replicar el DNA durante la división celular (cap. 4).

La estructura tridimensional, plegada, o **conformación**, de una proteína es vital para su función. A fin de comprender la relación entre la función y la forma de una proteína es necesario conocer tanto lo que ésta hace como el detalle de su estructura. El método más utilizado para determinar las estructuras complejas de las proteínas, del DNA y del RNA es la **crystalografía de rayos X**. El análisis asistido por computadora de los datos a menudo permite determinar la localización de cada átomo en una gran molécula compleja. La estructura de doble hélice del DNA, que es clave para su función en la herencia, fue primero propuesta basándose en estudios de crystalografía de rayos X. En este libro encontrará numerosos ejemplos de estructuras de proteínas mientras nos centramos en cómo éstas trabajan.

La genética revela las consecuencias de los genes dañados

Los estudios bioquímicos y crystalográficos pueden decirnos mucho acerca de una proteína individual, pero no pue-



▲ Fig. 1-22. La purificación bioquímica de una proteína de un extracto celular suele requerir varias técnicas de separación.

La purificación puede ser seguida por electroforesis en gel de la mezcla proteica original y de las fracciones obtenidas de cada paso de la purificación. En este procedimiento, una muestra se coloca en los carriles en la parte superior del gel y se le aplica un campo eléctrico. En presencia de concentraciones adecuadas de sales y detergente, las proteínas se mueven a través de los poros del gel hacia el ánodo: las proteínas más grandes se desplazan más lentamente que las pequeñas (véase fig. 3-32). Cuando se tiñe el gel, las proteínas separadas se visualizan como bandas distintas cuyas intensidades son aproximadamente proporcionales a la concentración proteica. Aquí se muestran las representaciones esquemáticas de geles para la mezcla de partida de proteínas (línea 1) y las muestras tomadas luego de cada uno de los distintos pasos de purificación. En el primer paso, el fraccionamiento salino, las proteínas que se precipitaron con una cierta cantidad de sal se redisolviéron; la electroforesis de esta muestra (línea 2) señala que contiene menos proteínas que la mezcla original. Luego la muestra fue sometida sucesivamente a tres tipos de cromatografía de columna que separan a las proteínas por la carga eléctrica, el tamaño o la afinidad de unión a una molécula pequeña en particular (véase fig. 3-34). La preparación final es bastante pura, como puede verse por la aparición de una sola banda de proteína en la línea 5. (De J. Berg et al., 2002, *Biochemistry*, W.H. Freeman and Company, p. 87)

den probar que son requeridas para la división o cualquier otro proceso celular. La importancia de una proteína es demostrada con mayor firmeza si una mutación que previene su síntesis o la hace no funcional afecta adversamente el proceso en estudio.

Definimos el **genotipo** de un organismo como su composición de genes: el término también se utiliza en referen-

cia a versiones diferentes de un gen simple o de un número pequeño de genes de interés en un organismo individual. Un organismo diploide lleva casi siempre dos versiones (**alelos**) de cada gen, uno derivado de cada padre. Hay excepciones importantes, como los genes en los cromosomas X e Y en los machos de algunas especies incluida la nuestra. El **fenotipo** es el resultado visible de la acción de un gen, como los ojos azules o los ojos marrones, o las formas de las arvejas. En los primeros tiempos de la genética, se desconocían la localización y la identidad química de los genes; todo lo que pudo ser seguido fueron las características visibles, los fenotipos. El concepto de que los genes son como “cuentas” de un largo “collar”, el cromosoma, fue propuesto a principios de 1900 en el trabajo genético con la mosca de la fruta *Drosophila*.

En los enfoques genéticos clásicos, los mutantes son aislados porque carecen de la habilidad para hacer algo que un organismo normal puede hacer. A menudo, se realizan grandes “rastros” genéticos, observando muchos mutantes individuales diferentes (p. ej., moscas de la fruta, levaduras) que son incapaces de completar ciertos procesos, como la división celular o la formación de un músculo. En organismos experimentales o en cultivos de células, las mutaciones suelen ser producidas por tratamiento con un mutágeno, un agente químico o físico que promueve mutaciones. Pero, ¿cómo podemos aislar y mantener un organismo mutante o células defectuosas en algunos procesos, como la división celular, que es necesaria para la supervivencia? Una manera es buscar **mutantes sensibles a la temperatura**. Estos mutantes son capaces de crecer a una temperatura, la temperatura *permissiva*, pero no en otra, por lo general más elevada, la temperatura *no permissiva*. Las células normales pueden crecer en ambas temperaturas. En la mayoría de los casos, un mutante termosensible produce una proteína alterada que trabaja a la temperatura permissiva pero que se despliega y es no funcional a la temperatura no permissiva. La detección de mutantes sensibles a la temperatura se realiza rápidamente en virus, bacterias, levaduras, moscas de la fruta, lombriz intestinal.

Mediante el análisis de los efectos de numerosas y diferentes mutaciones sensibles a la temperatura que alteraban la división celular, los genetistas descubrieron todos los genes necesarios para la división celular sin saber, inicialmente, cuáles proteínas codifican estos genes o cómo estas proteínas participan en el proceso. El gran poder de la genética consiste en revelar la existencia y relevancia de proteínas sin conocimiento previo de su identidad bioquímica o función molecular. Finalmente estos genes con “mutaciones definidas” fueron aislados y replicados (clonados) con técnicas de DNA recombinante que se analizan en el capítulo 9. Una vez aislados los genes, las proteínas codificadas por ellos podrían ser producidas en un tubo o en una bacteria genéticamente modificada o en cultivos celulares. Luego, los bioquímicos podrán investigar si las proteínas se asocian con otras proteínas, o con el DNA, o catalizan reacciones químicas durante la división celular (cap. 21).

El análisis de las secuencias del genoma de varios organismos durante la década pasada ha identificado muchas regiones del DNA antes desconocidas, que probablemente codifiquen proteínas (es decir, genes que codifican proteínas). La función general de una proteína codificada por un gen cuya secuencia ha sido identificada puede ser deducida por analogía con proteínas conocidas de secuencias similares. A diferencia de los aislamientos al azar de mutaciones en genes

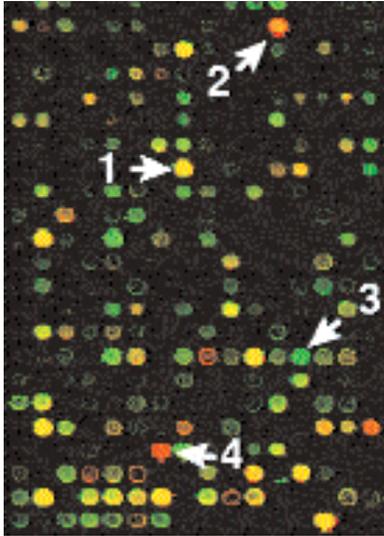
nuevos, se dispone ahora de diversas técnicas para la inactivación específica de genes mediante mutaciones genéticamente diseñadas dentro de éstos (cap. 9). El efecto de tales mutaciones deliberadas en genes específicos, provee información acerca del papel de las proteínas codificadas en los organismos vivientes. Esta aplicación de técnicas genéticas comienza con la secuencia del gen/proteína y finaliza con la obtención de un fenotipo mutante; la genética tradicional comienza con un fenotipo mutante y finaliza con la obtención de la secuencia del gen/proteína.

La genómica revela diferencias en la estructura y expresión de genomas enteros

Generalmente, la bioquímica y la genética se centran, al mismo tiempo, en un gen y en la proteína que codifica. Si bien estas aproximaciones tradicionales son interesantes, no dan una visión exhaustiva de la estructura y la actividad del genoma de un organismo, es decir, la totalidad de los genes que éste organismo posee. El campo de la **genómica** sí lo hace, ya que abarca la caracterización molecular de los genomas completos y la determinación global de patrones de expresión de genes. La reciente finalización de la secuenciación del genoma de más de 80 especies de bacterias y varios eucariontes permite comparaciones de genomas completos de especies diferentes. El resultado provee una evidencia apabullante de la unidad molecular de la vida y de los procesos evolutivos que hicieron lo que somos (véase sección 1.5). Los métodos basados en la genómica para comparar cientos de fragmentos de DNA de individuos diferentes al mismo tiempo, están demostrando su utilidad en el trazado de la historia y migraciones de las plantas y de los animales, y en el seguimiento de la herencia de enfermedades en familias humanas.

Los nuevos métodos que utilizan **micromatrices** (microarrays) de DNA pueden detectar simultáneamente todos los mRNA presentes en una célula, por lo tanto indican cuáles genes están siendo transcritos. Tales patrones globales de expresión de genes muestran que las células del hígado transcriben un grupo de genes bastante diferentes de las de los glóbulos blancos o las células de la piel. También se pueden monitorizar cambios en la expresión de genes durante un proceso de enfermedad en respuesta a drogas u otras señales externas y durante el desarrollo. Por ejemplo, la reciente identificación de todos los mRNA presentes en cultivos de fibroblastos antes, durante y después de que éstos se dividan nos ha proporcionado una visión total de los cambios transcripcionales que ocurren durante la división celular (fig. 1-23). El diagnóstico del cáncer está siendo transformado porque células cancerosas previamente indistinguibles tienen un patrón de expresión de genes y un pronóstico diferente (cap. 23). Estudios similares con diversos organismos y tipos de células revelan lo que es universal acerca de los genes involucrados en la división celular y lo que es específico de organismos particulares.

El contenido total de proteínas en una célula es el **proteoma** que es controlado en parte por cambios en la transcripción de los genes. La síntesis regulada, el procesamiento, la localización y la degradación de proteínas específicas también desempeñan papeles en la determinación del proteoma de una célula particular y la asociación de ciertas proteínas con otras es crítica para las habilidades funcionales de las células. Las nuevas técnicas para monitorizar la presencia y las interacciones de numerosas proteínas simultá-



▲ **Fig. 1-23. El análisis de micromatrices de DNA otorga una visión global de los cambios en la transcripción que siguen a la adición de suero a cultivos de células humanas.** El suero contiene factores de crecimiento que estimulan a las células que no están en división a comenzar a crecer y a dividirse. El análisis de micromatrices (microarrays) de DNA puede detectar la transcripción relativa de genes en dos poblaciones celulares diferentes (véase fig. 9-35). Las micromatrices consisten en diminutas motas o puntos de DNA que son fijadas a un portaobjetos de microscopio. Cada mota contiene muchas copias de una secuencia de DNA de un gen humano único. Una preparación de RNA, que contiene todos los diferentes tipos de RNA sintetizados en células en cultivo sin suero que no están creciendo, se marca con moléculas verdes fluorescentes. Otra población de RNA de células en crecimiento, tratadas con suero, se marca con rojo. Las dos preparaciones son mezcladas e hibridadas en el portaobjetos, donde se unen a sus genes correspondientes como el "cierre de una cremallera". Por lo tanto, los puntos o motas verdes (p. ej., el punto 3) indican genes que son transcritos en células que no se están dividiendo (pobre de suero); los puntos rojos (p. ej., el punto 4) indican genes que son transcritos en células en división y los puntos amarillos (p. ej., los puntos 1 y 2) indican genes que son transcritos de igual manera en células en división como en células que no se están dividiendo. (De V. R. Iyer et al., 1999, *Science* 283: 83.).

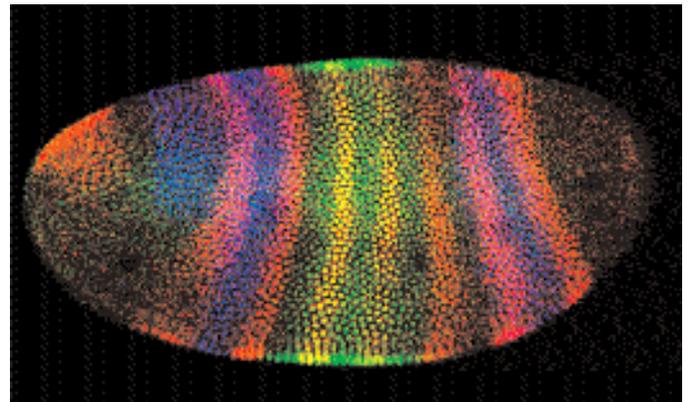
neamente, se denominan en su conjunto **proteómica**, son una forma de reunir una visión amplia respecto de las proteínas y las maquinarias moleculares importantes para el funcionamiento celular. El campo de la proteómica avanzará de manera espectacular una vez que la cristalografía de rayos X de alto rendimiento, ahora, en desarrollo, permita a los investigadores determinar con rapidez las estructuras de cientos o de miles de proteínas.

La biología del desarrollo revela cambios en las propiedades de las células mientras se especializan

Otra aproximación a la visión de la célula proviene del estudio de cómo éstas cambian durante el desarrollo de un organismo complejo. A menudo, pero no siempre, las bacterias, las algas y los eucariontes unicelulares (protozoos, levaduras) pueden trabajar solos. Las acciones concertadas de

los billones de células que componen nuestro cuerpo requieren una cantidad enorme de comunicación y división del trabajo. Durante el desarrollo de los organismos multicelulares, los procesos de diferenciación forman cientos de clases de células, cada una especializada para una tarea particular: la transmisión de señales eléctricas por las neuronas, el transporte de oxígeno por los glóbulos rojos, la destrucción de una bacteria infectante por los macrófagos, la contracción por células del músculo, el procesamiento químico por células del hígado.

Muchas de las diferencias que hay entre "células diferenciadas" se deben a la producción de conjuntos específicos de proteínas necesarias para llevar a cabo las funciones únicas de cada tipo de célula. Es decir, sólo un subconjunto de los genes de un organismo se transcribe en cualquier célula dada o a cualquier tiempo dado. Tal **expresión diferencial de genes** en tiempos distintos o en tipos celulares diversos ocurre en bacterias, hongos, plantas, animales e incluso en virus. La expresión diferencial de genes es evidente en un embrión temprano de mosca en el cual todas las células parecen similares hasta que son teñidas para detectar las proteínas codificadas por genes particulares (fig. 1-24). La transcripción puede cambiar dentro de un tipo de célula en respuesta a una señal externa o en concordancia con el reloj biológico; algunos genes, por ejemplo, sufren un ciclo diario entre tasas de transcripción bajas y altas.



▲ **Fig. 1-24. La expresión diferencial de genes puede detectarse en embriones de fase temprana de moscas antes de que las células sean morfológicamente diferentes.** Un embrión de *Drosophila* en fase temprana posee alrededor de 6.000 células que cubren su superficie, la mayoría de las cuales son indistinguibles con un microscopio simple. Si el embrión se hace permeable a los anticuerpos con un detergente que disuelve parcialmente las membranas, los anticuerpos pueden encontrar las proteínas que reconocen. En este embrión pueden observarse anticuerpos marcados con una sonda fluorescente unidos a las proteínas que están en los núcleos; cada esfera pequeña corresponde a un núcleo. Se utilizaron tres anticuerpos diferentes, cada uno específico para diferentes proteínas y que da un color distinto (amarillo, verde o azul) en un microscopio fluorescente. El color rojo se adiciona para resaltar los solapamientos entre las manchas amarillas y azules. Las localizaciones de proteínas diferentes muestran que las células son de hecho diferentes desde un estadio temprano, con genes particulares activados en franjas específicas de células. Estos genes controlan la subdivisión del cuerpo en segmentos repetitivos, como los rayos negros y amarillos de un crispón. (Cotesía de Sean Carroll, University of Wisconsin.)

Producir diferentes clases de células no es suficiente para hacer un organismo, al igual que se necesita algo más que recolectar todas las partes de un camión para obtener un camión. Los distintos tipos de células deben estar organizados y ensamblados en todos los tejidos y órganos. Aún más, estas partes del cuerpo deben trabajar casi inmediatamente después de su formación y continuar trabajando durante el proceso de crecimiento. Por ejemplo, el corazón humano comienza a latir cuando tiene menos de 3 mm de longitud, cuando nosotros somos meros embriones de 23 días, y continúa latiendo hasta convertirse en un músculo del tamaño de un puño. De unos pocos cientos de células hasta miles de millones y continúa latiendo.

En los organismos en desarrollo, las células crecen y se dividen en algunos momentos y en otros no, se reúnen y se comunican, también previenen o reparan errores y coordinan cada tejido con los demás. En los organismos adultos, la división celular se detiene en muchos órganos. Si parte de un órgano como el hígado se daña o se elimina, la división celular se reanuda hasta que el órgano se regenera. Cuenta la leyenda que Zeus castigó a Prometeo por haberle dado el fuego a los seres humanos; lo encadenó a una roca, donde un águila le devoraba el hígado, que se reproducía siempre. El castigo fue eterno porque, como los griegos sin duda sabían, el hígado se regenera.

Los estudios del desarrollo implican observar dónde, cuándo y cómo se forman las diferentes clases de células, descubrir qué señales se desencadenan, qué sucesos del desarrollo se coordinan y comprenden el diferente accionar de los genes, es decir la base de la diferenciación (caps. 15 y 22). Durante el desarrollo podemos observar los cambios celulares en su contexto normal con otras células. Para ello se utilizan abordajes de la biología celular, la bioquímica, la genética y la genómica.

Elección del organismo experimental apropiado para el trabajo

Nuestro conocimiento actual del funcionamiento molecular de las células proviene de estudios con virus, bacterias, levaduras, protozoos, mohos, plantas, ranas, gusanos, insectos, peces, pollos, ratones y seres humanos. Por diversas razones, algunos organismos son más apropiados que otros para responder a ciertas cuestiones. Debido a la conservación evolutiva de genes, proteínas, orgánulos y tipos celulares, los descubrimientos acerca de las estructuras biológicas y sus funciones obtenidas con un organismo experimental pueden ser aplicados a otros. Por esta razón, los investigadores suelen efectuar estudios con el organismo que permite contestar la pregunta planteada con mayor rapidez; ya que los resultados obtenidos en un organismo son ampliamente aplicables. La figura 1-25 resume las aplicaciones experimentales típicas de organismos cuyos genomas han sido secuenciados de modo parcial o completo. La disponibilidad de las secuencias de genomas para estos organismos los hace muy útiles para estudios genéticos o genómicos.

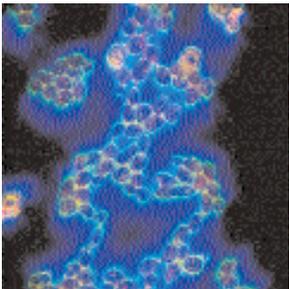
Las bacterias tienen varias ventajas como organismos experimentales: crecen con rapidez, poseen mecanismos elegantes para controlar la actividad génica y tienen una genética potente. Esta última propiedad se refiere al tamaño pequeño del genoma bacteriano, la facilidad para obtener mutantes, la disponibilidad de técnicas para la transferencia de genes a la bacteria, la enorme riqueza de conocimientos respecto del control de genes bacterianos y las funciones de las proteínas, y la

► Fig. 1-25. Cada organismo experimental utilizado en la biología celular tiene ventajas para ciertos tipos de estudios.

(a) y (b) Los virus y las bacterias poseen genomas pequeños y dóciles para la disección genética. Muchos descubrimientos sobre el control génico provinieron inicialmente de estudios en estos microorganismos. (c) La levadura *Saccharomyces cerevisiae* tiene la organización celular de un eucarionte, pero es un organismo unicelular bastante simple, fácil de hacer crecer y de manipular genéticamente. (d) En el nematodo intestinal *Caenorhabditis elegans*, que tiene un pequeño número de ordenamientos celulares de manera casi idéntica en cada gusano, es posible seguir la formación de cada célula. (e) La mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*, utilizada primero para descubrir las propiedades de los cromosomas, ha sido especialmente valiosa en la identificación de genes que controlan el desarrollo embrionario. Muchos de estos genes están evolutivamente conservados en los seres humanos. (f) El pez cebrá *Danio rerio* se utiliza para controles genéticos rápidos para identificar los genes que controlan el desarrollo y la organogénesis. (g) De los sistemas experimentales de animales, los ratones (*Mus musculus*) son los evolutivamente más cercanos a los seres humanos y han proporcionado modelos para el estudio de numerosas enfermedades genéticas e infecciosas. (h) La hierba *Arabidopsis thaliana*, perteneciente a la familia de la mostaza, descrita algunas veces como la " *Drosophila* del reino vegetal", ha sido utilizada en búsquedas genéticas para identificar genes involucrados en casi cada aspecto de la vida de la planta. Se ha completado la secuenciación de genomas de muchos virus y especies bacterianas, de la levadura *Saccharomyces cerevisiae*, del nematodo intestinal *C. elegans*, de la mosca de la fruta *D. melanogaster*, de los seres humanos y de la planta *Arabidopsis thaliana*. La secuenciación está casi completa para ratones y se encuentra en progreso para el pez cebrá. Otros organismos, sobre todo ranas, erizos de mar, pollos y hongos mucosos, continúan siendo inmensamente valiosos para la investigación de la biología celular. Cada vez más se utiliza una gama más amplia de otras especies para los estudios de la evolución de las células y sus mecanismos. [Parte a) Visual Unlimited, Inc. Part b) Kari Lountmaa/Science Photo Library/ Photo Researchers, Inc. Part c) Scimat/Photo Researchers, Inc. Part d) Photo Researchers, Inc. Part e) Darwin Dale/Photo Researchers, Inc. Part f) Inge Spence/Visuals Unlimited, Inc. Part g) J. M. Labat/Jancana/Visuals Unlimited, Inc. Part h) Darwin Dale/Photo Researchers, Inc.]

relativa simplicidad para el mapeo de genes relacionados en el genoma. Las levaduras unicelulares no sólo poseen algunas de las ventajas de las bacterias, sino también una organización celular, caracterizada por la presencia de un núcleo y orgánulos, es decir características de todos los eucariontes.

Los estudios de células en tejidos especializados hacen uso de "modelos" de animales y plantas, esto es, organismos experimentales con atribuciones típicas de muchos otros. Por ejemplo, las células nerviosas y las células musculares, tradicionalmente fueron estudiadas en mamíferos o en criaturas con células accesibles o muy grandes, como las células neurales gigantes del calamar o el músculo de las alas de las aves. En los últimos años, el desarrollo de músculos y nervios ha sido muy estudiado en las moscas de la fruta (*Drosophila melanogaster*), en los nematodos intestinales (*Caenorhabditis elegans*) y en el pez cebrá en los cuales se aislaron mutantes rápidamente. Los organismos con células embrionarias grandes que crecen fuera de la madre (p. ej., ranas, peces, erizos de mar, pollos) son muy útiles para localizar los destinos de las células a medida que éstas forman diferentes tejidos y para realizar extractos para estudios bioquímicos. Por ejemplo, una proteína clave en la regulación de la mitosis fue identificada primero en estudios con embriones de rana y erizo de mar y luego purificada a partir de extractos (cap. 21).

| | | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>(a)</p>  | <p>Virus</p> <p>Proteínas involucradas en la síntesis de DNA, RNA y proteínas Regulación génica Cáncer y control de la proliferación celular Transporte de proteínas y orgánulos dentro de las células Infección e inmunidad Posible vía de acceso para terapia génica</p> | <p>(b)</p>  | <p>Bacterias</p> <p>Proteínas involucradas en el metabolismo, síntesis de DNA, RNA y proteínas Regulación génica Diana para nuevos antibióticos Ciclo celular Señalización</p> |
| <p>(c)</p>  | <p>Levaduras (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>)</p> <p>Control del ciclo celular y de la división celular Secreción de proteínas y biogénesis de la membrana Función del citoesqueleto Diferenciación celular Envejecimiento Regulación génica y estructura de los cromosomas</p> | <p>(d)</p>  | <p>Nematodo intestinal (<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 celulares diferenciados Formación del sistema nervioso, el corazón y la musculatura Muerte celular programada Control genético del comportamiento Genes del cáncer y control de la proliferación celular Control de la polarización celular Efectos de drogas, alcohol y pesticidas</p> | <p>(f)</p>  | <p>Pez cebra</p> <p>Desarrollo de tejidos corporales de los vertebrados Formación y función del cerebro y del sistema nervioso Defectos congénitos Cáncer</p> |
| <p>(g)</p>  | <p>Ratones, incluidos células cultivadas</p> <p>Desarrollo de tejidos corporales Función del sistema inmune de los mamíferos Formación y función del cerebro y del sistema nervioso Modelos de cánceres y de otras enfermedades humanas Regulación génica y herencia Enfermedades infecciosas</p> | <p>(h)</p>  | <p>Plantas (<i>Arabidopsis thaliana</i>)</p> <p>Desarrollo y patrón de tejidos Genética de la biología celular Aplicaciones en agricultura Fisiología Regulación génica Inmunidad Enfermedades infecciosas</p> |

Utilizando las técnicas de DNA recombinante los investigadores pueden diseñar genes específicos para que contengan mutaciones que inactiven o incrementen la producción de las proteínas codificadas. Tales genes pueden ser

introducidos en los embriones de gusanos, moscas, ranas, erizos de mar, pollos, ratones, diversas plantas y otros organismos, lo que permite evaluar el efecto de la activación de un gen anormal o la inhibición de una función normal

de un gen mediante el uso de nuevas técnicas que específicamente inactivan genes. Este enfoque está siendo utilizado extensivamente para producir las versiones en ratón de enfermedades genéticas humanas. Mediante nuevas técnicas que específicamente inactivan genes particulares a través de la inyección de piezas cortas de RNA se están haciendo métodos rápidos para conocer posibles funciones de los genes en muchos organismos.

Los ratones tienen una gran ventaja respecto de otros organismos: están más cerca de los seres humanos que otros animales, por lo que puede haber importantes semejanzas genéticas. Las construcciones de genes de ratones portadores de mutaciones similares a las asociadas con una particular enfermedad hereditaria humana pueden ser introducidos en células madres embrionarias de ratón. Estas células pueden ser inyectadas en un embrión de fase temprana, el cual luego es implantado en un ratón hembra pseudopreñada (cap. 9). Si el ratón que se desarrolla a partir de las células madre embrionarias inyectadas exhibe enfermedades similares a la humana, la conexión entre la enfermedad y las mutaciones en uno o más genes particulares, queda demostrada. Una vez que se obtiene el modelo de ratón de una enfermedad humana es posible realizar estudios sobre los defectos moleculares que la causan y probar tratamientos nuevos, con lo que se reduce la exposición a tratamientos no probados.

Un chequeo genético continuo no planificado ha sido realizado en poblaciones humanas durante milenios. Se han identificado millares de rasgos hereditarios y más recientemente, se han mapeado las localizaciones en los cromosomas. Algunas de estas características son predisposiciones hereditarias para tener una enfermedad; otras son el color de los ojos u otros rasgos menores. Pueden encontrarse variaciones genéticas en cada aspecto de la biología celular en poblaciones humanas, lo que permite realizar estudios de los estados normales y de enfermedad, y de variantes celulares en cultivo.

Algunos organismos experimentales de uso menos frecuente ofrecen posibilidades para explorar características únicas o exóticas de las células y para estudiar propiedades estándares de las células que se exageran en una manera útil en un animal particular. Por ejemplo, los extremos de los cromosomas, los **telómeros**, están extremadamente diluidos en la mayoría de las células. Las células humanas típicas contienen 92 telómeros (46 cromosomas por dos extremos por cromosoma). En contraposición, algunos protozoos con cromosomas “fragmentados” inusuales contienen millones de telómeros por célula. Los descubrimientos recientes acerca de la estructura del telómero se han beneficiado enormemente con el uso de estas variaciones naturales como ventajas experimentales.

1.5 Una perspectiva genómica sobre la evolución

Los estudios exhaustivos de genes y proteínas de muchos organismos nos brindan una documentación extraordinaria acerca de la historia de la vida. Nosotros compartimos con otros eucariontes miles de proteínas individuales, cientos de maquinarias macromoleculares y la mayoría de nuestros orgánulos como resultado de nuestra historia evolutiva compartida. Las nuevas investigaciones de la biología celular y molecular que surgen a partir de la genómica nos conducen a una apreciación más acabada acerca de las elegantes maquinarias mole-

culares que surgieron durante miles de millones de años, de pequeños ajustes genéticos y de la selección evolutiva para los diseños más eficientes y precisos. A pesar de todo lo que conocemos hoy respecto de las células, muchas proteínas nuevas, nuevos ensamblajes macromoleculares y actividades nuevas aún deben ser descubiertas. Una vez que tengamos una descripción más completa de las células, estaremos mejor preparados para investigar el flujo dinámico de los sistemas vivos.

Las proteínas metabólicas, el código genético y las estructuras de los orgánulos son casi universales

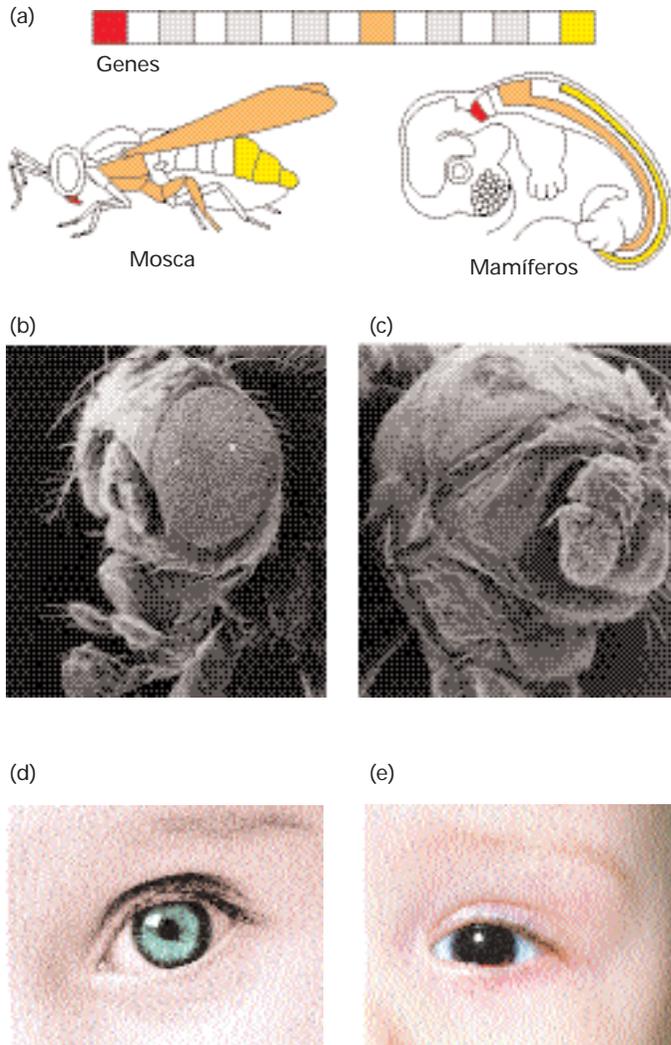
Incluso los organismos que parecen increíblemente diferentes comparten muchas propiedades bioquímicas. Por ejemplo, las enzimas que catalizan la degradación de los azúcares y muchas otras reacciones químicas simples en las células poseen estructuras y mecanismos similares en la mayoría de los seres vivos. El código genético por el cual las secuencias de nucleótidos del mRNA especifican la secuencia de aminoácidos de las proteínas puede ser leído tanto por una célula bacteriana como por una célula humana. Debido a la naturaleza universal del código genético, las “fábricas” bacterianas pueden ser diseñadas para fabricar factores de crecimiento, insulina, factores de la coagulación y otras proteínas humanas con fines terapéuticos. Las similitudes bioquímicas entre organismos también se extienden a los orgánulos encontrados en las células eucariontes. Las estructuras básicas y las funciones de estos componentes subcelulares están ampliamente conservadas en todos los eucariontes.

El análisis por computación de la secuencia de DNA, actualmente disponible para numerosas especies bacterianas y varios eucariontes, puede localizar genes que codifican proteínas dentro de los genomas. Con la ayuda del código genético, la secuencia de aminoácidos de las proteínas puede ser deducida a partir de las secuencias genéticas correspondientes. Aunque conceptualmente simple, la “búsqueda” de genes y la deducción de la secuencia de aminoácidos de sus proteínas codificadas es complicada en la práctica debido a la existencia de muchas regiones no codificantes en el DNA eucarionte (cap. 9). A pesar de estas dificultades y de las ambigüedades ocasionales en el análisis de las secuencias de DNA, las comparaciones de genomas de una amplia gama de organismos proporcionan una evidencia imponente y convincente para la conservación de los mecanismos moleculares que construyen y cambian organismos, y para la historia evolutiva común de todas las especies.

Muchos genes que controlan el desarrollo son muy similares en los seres humanos y en otros animales

Como seres humanos, tenemos un tendencioso y exagerado punto de vista de nuestro estatus en el reino animal. El orgullo por nuestra gran corteza cerebral y por sus capacidades mentales asociadas puede cegarnos a las capacidades notablemente sofisticadas de otras especies: la navegación de las aves, el sistema sonar de los murciélagos, el *homing* u orientación de retorno del salmón o el vuelo de las moscas.

A pesar de todas las evidencias para la unidad evolutiva en los niveles celulares y fisiológicos, cada uno contaba con



que los genes que regulan el desarrollo de los animales se diferenciarían mucho de un filo a otro. Después de todo, los insectos, los erizos de mar y los mamíferos parecen demasiado diferentes. ¿Debemos tener muchas proteínas únicas para crear un cerebro como el nuestro? Los frutos de investigaciones en el desarrollo genético durante las dos décadas pasadas revelan que los insectos y los mamíferos, que tienen un ancestro común desde hace cerca de quinientos millones de años, poseen muchos genes reguladores del desarrollo similares (fig. 1-26). Efectivamente, un gran número de estos genes parece estar conservado en muchos y tal vez en todos los animales. Notablemente, las funciones en el desarrollo de las proteínas codificadas por estos genes también están bastante conservadas. Por ejemplo, ciertas proteínas involucradas en el desarrollo de los ojos en los insectos se relacionan con proteínas reguladoras del desarrollo de los ojos en los mamíferos. Lo mismo sucede con el desarrollo del corazón, intestinos, pulmones, capilares y para la ubicación de partes corporales a lo largo de los ejes cabeza-cola y espalda-frente (cap. 15).

◀ **Fig. 1-26. Genes similares, conservados durante la evolución, regulan muchos procesos del desarrollo en diversos animales.** Se estima que los insectos y los mamíferos han tenido un ancestro común hace cerca de 500 millones de años. Ellos comparten genes que controlan procesos similares, como el desarrollo del corazón, los ojos y la organización del esquema corporal, lo que indica la conservación de la función desde tiempos lejanos. (a) Los genes *Hox*, que se encuentran en cúmulos en los cromosomas de la mayoría o de todos los animales, codifican proteínas relacionadas que controlan las actividades de otros genes. Además, dirigen el desarrollo de diferentes segmentos a lo largo del eje de cabeza-cola de muchos animales, como los indicados por los colores correspondientes. Cada gen es activado (transcripcionalmente) en una región específica a lo largo del eje cabeza-cola y controla el desarrollo de tejidos en ese lugar. Por ejemplo, los genes *Hox* en ratones son responsables de las formas distintivas de los vertebrados. Las mutaciones que afectan los genes *Hox* en las moscas causan que ciertas partes del cuerpo se formen en lugares erróneos, como las patas en lugar de las antenas en la cabeza. Estos genes proporcionan un sentido de cabeza a cola y sirven para dirigir la formación de las estructuras correctas en los lugares correctos. (b) El desarrollo de los grandes ojos compuestos en las moscas de la fruta requiere un gen denominado *eyeless* (llamado así por el fenotipo mutante). (c) Las moscas con los genes *eyeless* inactivados no tienen ojos. (d) Los ojos humanos normales requieren el gen humano, denominado *Pax6*, que corresponde al *eyeless*. (e) Las personas a las que les falta la función adecuada de *Pax6* tienen la enfermedad genética *aniridia*, una falta de iris en los ojos. *Pax6* y *eyeless* codifican proteínas altamente relacionadas que regulan las actividades de otros genes y descienden del mismo gen ancestral. (Partes a) y b) Andreas Heftli, Interdepartmental Electron Microscopy [IEM] Biocenter, University of Basel. Part d) © Simon Fraser/Photo Researchers, Inc.)

Esto no significa que todos los genes o proteínas estén conservados evolutivamente. Existen muchos ejemplos contundentes de proteínas que, hasta donde sabemos, están ausentes por completo en ciertos linajes de animales. De manera no sorprendente, las plantas exhiben muchas de las diferencias de los animales después de mil millones de años de separación en su evolución. Aún ciertas proteínas de unión al DNA difieren entre los guisantes y las vacas en sólo dos de los ¡102 aminoácidos!

Las ideas de Darwin respecto de la evolución de todos los animales son relevantes para los genes

Darwin no conoció la existencia de los genes o cómo estos cambian, pero nosotros sí: la maquinaria de replicación del DNA comete errores, o un mutágeno causa el reemplazo de un nucleótido por otro o una ruptura de un cromosoma. Algunos cambios en el genoma son inocuos, otros medianamente dañinos y otros más mortales; sólo unos pocos son beneficiosos. Las mutaciones pueden cambiar la secuencia de un gen de manera tal que modifica la actividad de la proteína codificada o altera cuándo, dónde y en qué cantidades es producida en el cuerpo.

Los cambios dañinos en la secuencia de un gen se perderán a partir de una población porque los individuos afectados no pueden sobrevivir tan bien como sus parientes. Este proceso de selección es lo que Darwin describió sin conocer

los mecanismos subyacentes que causan que los organismos varíen. Por lo tanto, la selección de todos los organismos para la supervivencia es, en realidad, una selección de genes o, más precisamente, de un grupo de genes. Una población de organismos a menudo contiene muchas variantes que apenas están igualmente bien adaptadas a las condiciones predominantes. Cuando las condiciones cambian –un incendio, una inundación, la pérdida de los principales suplementos dietarios, el clima– las variantes que están mejor capacitadas para adaptarse sobrevivirán y aquellas menos favorecidas para las nuevas condiciones comenzarán a desaparecer. Así, la composición genética de una población de organismos puede cambiar con el tiempo.

La medicina obtiene información de investigaciones en otros organismos

Las mutaciones que ocurren en ciertos genes durante el curso de nuestra vida contribuyen a la formación de varios cánceres humanos. Las formas normales de estos genes que “causan cáncer” codifican proteínas que ayudan a regular la proliferación celular o la muerte (cap. 23). Nosotros también podemos heredar de nuestros padres copias mutadas de genes que causan todas las clases de enfermedades genéticas, como la fibrosis quística, la distrofia muscular, la enfermedad de Huntington o la anemia falciforme. Por fortu-

na, también podemos heredar genes que nos hacen resistir fuertemente las enfermedades. Un número notable de genes asociados con el cáncer y otras enfermedades humanas están presentes en animales evolutivamente distantes. Por ejemplo, un estudio reciente muestra que más de tres cuartos de los genes conocidos para enfermedades humanas están relacionados con genes encontrados en la mosca de la fruta *Drosophila*.

Con la identificación de genes de enfermedades humanas en otros organismos, los estudios en organismos experimentalmente manejables deben conducirnos a un rápido progreso en la comprensión de las funciones normales de los genes relacionados a enfermedades, y qué ocurre cuando las cosas comienzan a salir mal. Por el contrario, los estados de enfermedades en sí mismo constituyen un análisis genético con fenotipos bien estudiados. Todos los genes que pueden ser alterados para causar ciertas enfermedades pueden codificar un grupo de proteínas funcionalmente relacionadas. Por lo tanto, los indicios sobre el funcionamiento celular normal de las proteínas provienen de las enfermedades humanas y pueden utilizarse para guiar investigaciones iniciales en los mecanismos. Por ejemplo, los genes al principio identificados debido a su relación con el cáncer humano pueden ser estudiados en el contexto del desarrollo normal en varios modelos de organismos y proporcionará indicios futuros respecto de las funciones de sus productos proteicos.