

Lippincott
Illustrated
Reviews

Biología molecular y celular

2.^a EDICIÓN

booksmedicos.org

Nalini Chandar
Susan Viselli

Lippincott's Illustrated Reviews: Biología molecular y celular

2.^a edición

Nalini Chandar, PhD

Professor of Biochemistry
Midwestern University
Downers Grove, Illinois

Susan Viselli, PhD

Professor of Biochemistry
Midwestern University
Downers Grove, Illinois



Philadelphia • Baltimore • New York • London
Buenos Aires • Hong Kong • Sydney • Tokyo

Av. Carrilet, 3, 9.a planta, Edificio D-Ciutat de la Justícia
08902 L'Hospitalet de Llobregat
Barcelona (España)
Tel.: 93 344 47 18
Fax: 93 344 47 16
Correo electrónico: consultas@wolterskluwer.com

Revisión científica

Dra. en C. Ma. Dolores Álvarez Rodríguez
Jefe del Departamento de Histología y Biología Celular del Instituto de Ciencias Biológicas de la Universidad Autónoma de Guadalajara

Traducción

Dra. Gabriela Enriquez Cotera

Dirección editorial: Carlos Mendoza

Editor de desarrollo: Cristina Segura Flores

Gerente de mercadotecnia: Juan Carlos García

Cuidado de la edición: Olga Sánchez Navarrete

Maquetación: Eric Aguirre, Aarón León, Ernesto Aguirre

Adecuación de portada: Jesús Mendoza

Impresión: C&C Offset-China / Impreso en China

Se han adoptado las medidas oportunas para confirmar la exactitud de la información presentada y describir la práctica más aceptada. No obstante, los autores, los redactores y el editor no son responsables de los errores u omisiones del texto ni de las consecuencias que se deriven de la aplicación de la información que incluye, y no dan ninguna garantía, explícita o implícita, sobre la actualidad, integridad o exactitud del contenido de la publicación. Esta publicación contiene información general relacionada con tratamientos y asistencia médica que no debería utilizarse en pacientes individuales sin antes contar con el consejo de un profesional médico, ya que los tratamientos clínicos que se describen no pueden considerarse recomendaciones absolutas y universales.

El editor ha hecho todo lo posible para confirmar y respetar la procedencia del material que se reproduce en este libro y su copyright. En caso de error u omisión, se enmendará en cuanto sea posible. Algunos fármacos y productos sanitarios que se presentan en esta publicación sólo tienen la aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) para uso limitado al ámbito experimental. Compete al profesional sanitario averiguar la situación de cada fármaco o producto sanitario que pretenda utilizar en su práctica clínica, por lo que aconsejamos consultar con las autoridades sanitarias competentes.

Derecho a la propiedad intelectual (C. P. Art. 270)

Se considera delito reproducir, plagiar, distribuir o comunicar públicamente, en todo o en parte, con ánimo de lucro y en perjuicio de terceros, una obra literaria, artística o científica, o su transformación, interpretación o ejecución artística fijada en cualquier tipo de soporte o comunicada a través de cualquier medio, sin la autorización de los titulares de los correspondientes derechos de propiedad intelectual o de sus cesionarios.

Reservados todos los derechos.

Copyright de la edición en español © 2019 Wolters Kluwer

ISBN de la edición en español: 978-84-17370-11-4

Depósito legal: M-19703-2018

Edición en español de la obra original en lengua inglesa *Lippincott's Illustrated Reviews. Cell and Molecular Biology, 2th ed.*, de Nalini Chandar y Susan Viselli publicada por Wolters Kluwer.

Copyright © 2018 Wolters Kluwer

Two Commerce Square

2001 Market Street
Philadelphia, PA 19103

ISBN de la edición original: 978-1-4963-4850-0

Dedicatoria

A la memoria de nuestros padres. Este libro está dedicado a aquellos a quienes enseñamos y a los que nos enseñaron.

Agradecimientos

Estamos agradecidos con el equipo de Wolters Kluwer. Agradecemos a Crystal Taylor, cuyo apoyo ha sido invaluable a lo largo de los trabajos para la primera y la segunda ediciones de este libro. También agradecemos de manera especial a Matt Chansky, quien con experiencia y paciencia transformó nuestros esbozos en las obras de arte que aparecen como figuras en todo este libro.

Valoramos el respaldo de nuestros colegas que leyeron y aportaron sus críticas a las versiones iniciales de los capítulos, a aquellos que fungieron como revisores expertos, y a quienes han adoptado el título de este libro para sus cursos. Esperamos que esta segunda edición constituya un recurso útil para los estudiantes de las profesiones de la salud.

In Memoriam

Richard A. Harvey, PhD

1936–2017

Cocreador y editor de la serie *Lippincott Illustrated Reviews*, en colaboración con Pamela C. Champe, PhD (1945–2008).

Ilustrador y coautor de los primeros libros de la serie: *Bioquímica, Farmacología, Microbiología e Inmunología*.

Contenido

UNIDAD I – Estructura y organización de la célula y el tejido

Capítulo 1: Las células troncales y su diferenciación

Capítulo 2: Matriz extracelular y adhesión celular

Capítulo 3: Membranas biológicas

Capítulo 4: Citoesqueleto

Capítulo 5: Organelos

UNIDAD II – Organización del genoma eucariótico y expresión genética

Capítulo 6: El genoma eucariótico

Capítulo 7: Replicación del ADN

Capítulo 8: Transcripción

Capítulo 9: Traducción

Capítulo 10: Regulación de la expresión genética

Capítulo 11: Tráfico de proteínas

Capítulo 12: Degradación de las proteínas

UNIDAD III – Transporte de membrana

Capítulo 13: Conceptos básicos del transporte

Capítulo 14: Transporte activo

Capítulo 15: Transporte de la glucosa

Capítulo 16: Transporte de fármacos

UNIDAD IV – Señalización celular

Capítulo 17: Señalización mediada por

proteínas G

Capítulo 18: Señalización de receptores catalíticos

Capítulo 19: Señalización de receptores de esteroides

UNIDAD V – Regulación del crecimiento y la muerte de las células

Capítulo 20: El ciclo celular

Capítulo 21: Regulación del ciclo celular

Capítulo 22: Crecimiento celular anormal

Capítulo 23: Muerte celular

Capítulo 24: Envejecimiento y senescencia

Índice alfabético de materias

UNIDAD I

Estructura y organización de la célula y el tejido

*Un mismo plan yace oculto por doquier bajo la máscara
de la
diversidad de la estructura—lo complejo en cualquier sitio
evoluciona a partir de lo simple.*

—Thomas Henry Huxley *A Lobster; or, the Study of Zoology* (1861).
En: *Collected Essays*, Vol. 8. 1894: 205–206.

La forma más básica y simple de vida humana es la célula. Organismos complejos, como los humanos, son conjuntos de estas células independientes que han crecido y se han diferenciado para dar origen al organismo en sí. Cada célula en un adulto se desarrolló con un propósito a partir de otra precursora, con un linaje específico para adquirir una organización estructural y según su función. Ya sea que se trate de una célula hepática, una célula hemática, una célula ósea o una célula muscular, ésta derivó de una célula troncal que se formó poco después de la concepción del organismo. Oculta al interior de la diminuta célula troncal se encuentra su vasta capacidad para desarrollarse y dar origen a una serie de células de tipos diversos, que se diferencian en unidades independientes eficientes que sólo sobreviven en el contexto de la persona en su totalidad.

Esta discusión sobre la célula y la biología molecular inicia por ende con el análisis de las células troncales, a partir de las cuales se generan todas las otras células. Al tiempo que se profundiza en esta unidad, se exploran los componentes estructurales de los tejidos, entre otros la matriz extracelular sintetizada por células pero que reside fuera del límite de las membranas celulares. Al considerar la estructura celular, las membranas celulares sirven como punto de partida. Como límite externo de la célula, la membrana plasmática protege el interior de aquélla del ambiente. Sin embargo, también es una estructura dinámica que permite las interacciones con el medio y facilita la función de la célula. Dentro de los confines de la membrana plasmática se identifican las proteínas del citoesqueleto que no sólo organizan el citoplasma y aportan un marco estructural para la célula, sino que también participan en el movimiento intracelular de la cromatina y los organelos. Los organelos son centros

especializados dentro de cada célula que llevan a cabo procesos fisiológicos, como la extracción de energía en las mitocondrias, la digestión de macromoléculas en los lisosomas, y la síntesis de ADN y ARN en el núcleo. Si bien cada organelo es una máquina compleja por su propio derecho y desempeña un papel único dentro de la célula, estas estructuras tienen un vínculo físico entre sí, provisto por el citoesqueleto, y cooperan para llevar a cabo sus tareas con un propósito unificado.

1

Las células troncales y su diferenciación

I. GENERALIDADES

Todas las células al interior de un organismo derivan de **células precursoras**. Las células precursoras se dividen siguiendo vías específicas con el objetivo de producir células que se diferencian para desempeñar tareas especializadas en los tejidos y los órganos. Las células con la capacidad de dar origen a todo un organismo se denominan **células troncales**. Las células troncales permanecen indiferenciadas y se caracterizan por la capacidad para autorrenovarse. También dan origen a muchas células hijas destinadas a diferenciarse (cambiar) para convertirse en una variedad amplia de tipos celulares especializados. Una célula hija con capacidad para diferenciarse en una gran variedad de tipos de células es **pluripotencial**.

El cuerpo humano está constituido por cerca de 200 tipos distintos de células. El genoma humano es el mismo en todos los tipos celulares, lo que implica que en una persona específica todas las células cuentan con las mismas secuencias de ADN y los mismos genes. Las células troncales representan todas las formas distintas en que los genes humanos pueden expresarse como proteínas. Para que las diferentes regiones genómicas se expresen en los distintos tipos celulares el genoma tiene que sufrir una modificación reversible. De hecho, la organización de la **cromatina** (un complejo de proteínas específicas y ADN) difiere entre los distintos tipos celulares, lo que es posible mediante la modificación covalente reversible de las proteínas asociadas con el ADN y, en ocasiones, el ADN mismo (*véase también* el [capítulo 6](#)). Estas modificaciones son importantes para exponer las regiones del ADN a las proteínas y las enzimas que se requieren para su **transcripción** (ADN \rightarrow ARN), lo que permite la variación de la expresión de los genes como proteínas (*véase también* el [capítulo 8](#)).

Los distintos tipos celulares derivan de células precursoras que proliferan (se dividen) y de manera eventual se diferencian en células con estructuras, funciones y composición química únicas. A partir de proteínas específicas sintetizadas en las células, un tipo especial de división celular y el microambiente de la célula precursora se produce una progenie celular. Esta progenie puede tanto sostener al organismo como realizar funciones específicas en el cuerpo.

II. CÉLULAS TRONCALES

Existen células troncales tanto en embriones tempranos como en tejidos adultos ([fig. 1-1](#)). Las células troncales presentes en los embriones tempranos tienen una vasta

capacidad para diferenciarse en todos los tipos celulares del organismo. En los adultos también existen poblaciones de células troncales, y pueden diferenciarse en distintas células de un linaje pero no de otro. Por ejemplo, una célula troncal hematopoyética (CTH) puede diferenciarse en distintos tipos de células hemáticas, pero no en un hepatocito (célula hepática). No obstante, los investigadores han encontrado nuevas propiedades en las células troncales del adulto, que bajo ciertas condiciones permiten su diferenciación en más tipos celulares que lo reconocido de forma previa.

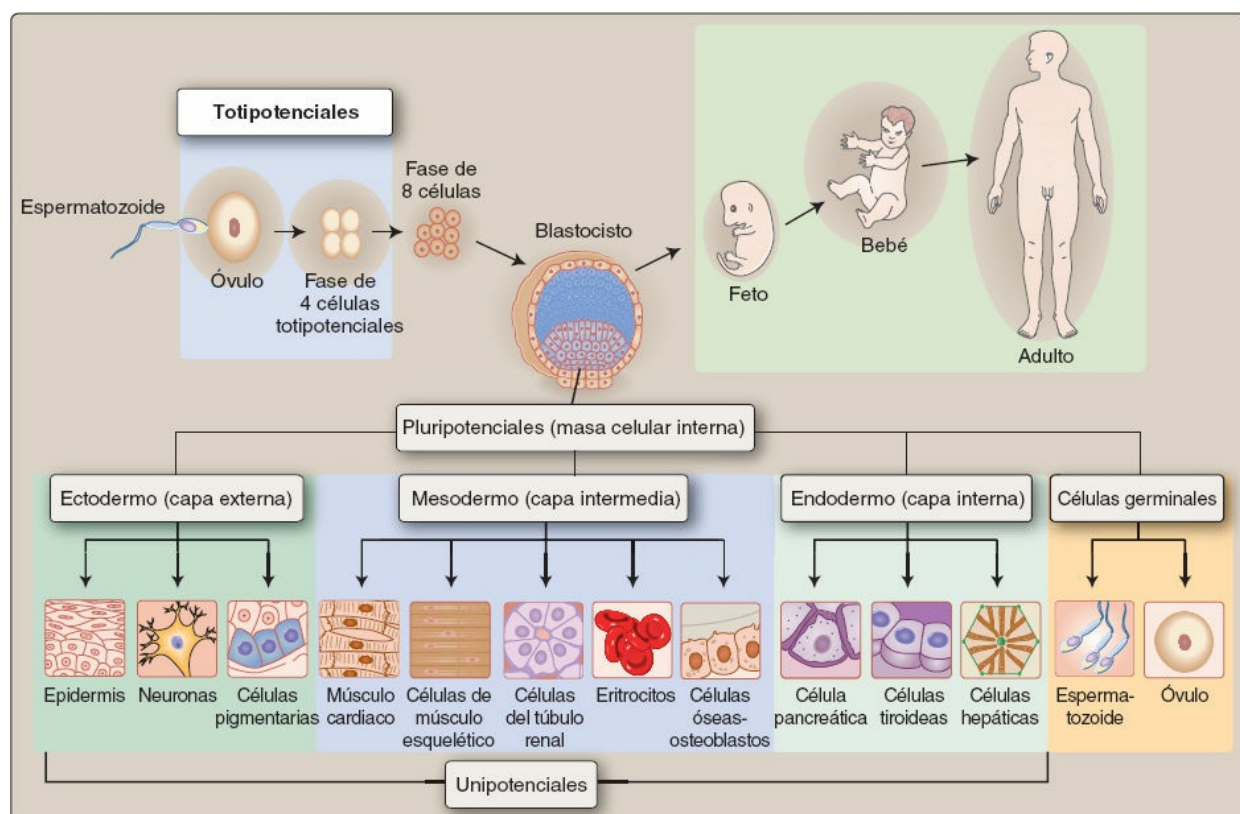


Figura 1-1
Células troncales embrionarias y del adulto.

- **Totipotencialidad** es el potencial de una sola célula para desarrollarse y formar un organismo completo (p. ej., un óvulo fertilizado y la fase de cuatro células).
- **Pluripotencialidad** es la capacidad de una célula para dar origen a todos los tipos celulares del organismo pero no a las estructuras de soporte, como la placenta, el amnios y el corion, los cuales son necesarios para el desarrollo de un organismo.
- **Multipotencialidad** es la capacidad de una célula para dar origen a un pequeño número de tipos celulares distintos.
- **Unipotencialidad** es la capacidad de una célula para dar origen a sólo un tipo celular.

A. Células troncales pluripotenciales

Las células más primitivas e indiferenciadas en un embrión son las **células troncales embrionarias (CTE)**. Estas células derivan de la masa celular interna de embriones aún no implantados (fig. 1-1) y pueden mantenerse en su estado

pluripotencial *in vitro*. Pueden dar origen a las tres capas germinales (ectodermo, mesodermo y endodermo) con capacidad para diferenciarse en diversos tipos celulares. Esta capacidad para diferenciarse en varios tipos celulares se denomina **plasticidad** (fig. 1-2).

B. Células troncales unipotenciales

Las células que residen en los tejidos del adulto y retienen la capacidad para generar otras del mismo tipo tisular al que pertenecen son unipotenciales. En situaciones normales, las células troncales unipotenciales sólo dan origen a un tipo de célula. Por ejemplo, un mioblasto (precursor de la célula muscular) puede dar origen a un miocito (célula muscular), y un hepatoblasto (precursor de células hepáticas) puede dar origen a un hepatocito (célula hepática).

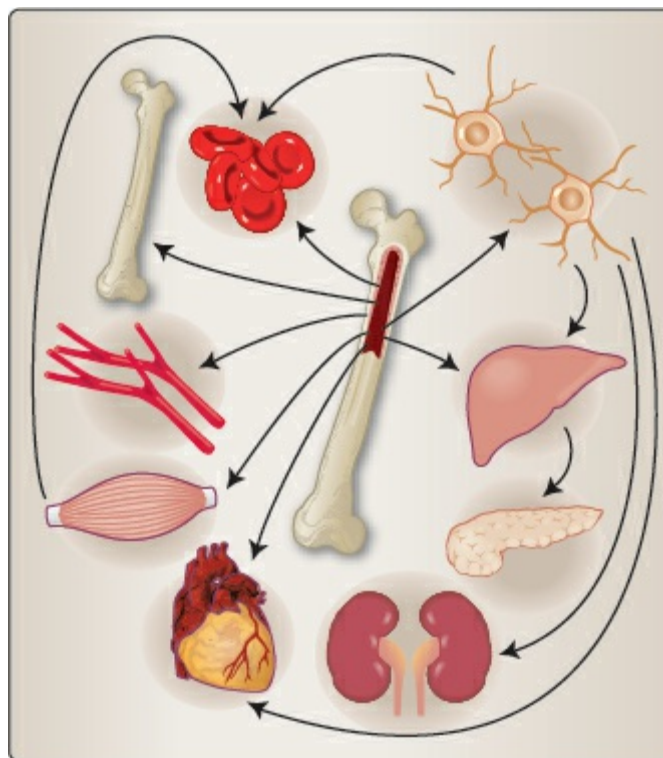


Figura 1-2

Plasticidad de la célula troncal del adulto.

C. Células troncales multipotenciales

Las células troncales multipotenciales del adulto se han identificado en distintos tipos de tejidos, como cerebro, médula ósea, sangre periférica, vasos sanguíneos, músculo esquelético, piel e hígado (fig. 1-2).

- 1. Células troncales hematopoyéticas:** este grupo de células troncales da origen a todos los tipos de células hemáticas, entre ellas eritrocitos, linfocitos B, linfocitos T, células asesinas naturales, neutrófilos, basófilos, eosinófilos, monocitos, macrófagos y plaquetas.
- 2. Células troncales mesenquimatosas:** también denominadas *células del estroma de la médula ósea*, las células mesenquimatosas dan origen a diversos

tipos celulares, entre otros los osteoblastos (células del hueso), condrocitos (células del cartílago), adipocitos (células del tejido adiposo) y otros tipos de tejido conectivo.

3. **Células troncales cutáneas:** estas células troncales se identifican en la capa basal de la epidermis y también en la base de los folículos pilosos. Las células troncales epidérmicas dan origen a los queratinocitos, en tanto las células troncales foliculares generan tanto los folículos pilosos como la epidermis.
4. **Células troncales neurales:** las células troncales en el cerebro pueden diferenciarse en sus tres tipos celulares principales: células nerviosas (neuronas) y dos tipos de células no neuronales —astrocitos y oligodendrocitos.
5. **Células troncales epiteliales:** ubicadas en el recubrimiento del tubo digestivo, las células troncales epiteliales se ubican en criptas profundas y dan origen a varios tipos de células, entre otros células de absorción, calciformes, de Paneth y enteroendocrinas.

III. COMPROMISO DE LAS CÉLULAS TRONCALES

Casi todas las células troncales se convierten en primer lugar en células progenitoras intermedias (también conocidas como **células amplificadoras del tránsito**), que entonces producen una población diferenciada de células. Un ejemplo conveniente de este proceso escalonado se ilustra con las CTH. Las CTH son multipotenciales, pero se comprometen con una vía específica en un proceso escalonado. En el primer paso dan origen a dos **progenitores** distintos. Los progenitores comprometidos ingresan entonces a muchos ciclos de división celular para generar una población de células de un tipo especializado específico. En este caso particular las CTH dan origen a un tipo celular capaz de generar células linfoides y a otro que permite la formación de células mieloides (fig. 1-3).

Los distintos pasos del compromiso ocurren como consecuencia de cambios en la expresión genética. Los genes de una vía específica se activan, en tanto que el acceso a otras vías del desarrollo es bloqueado por proteínas específicas que se unen al ADN y actúan como **factores de transcripción** (véase el capítulo 10). Estas proteínas son capaces tanto de activar los genes necesarios para una vía específica como de bloquear la expresión de los genes que se requieren para el desarrollo en una vía diferente.

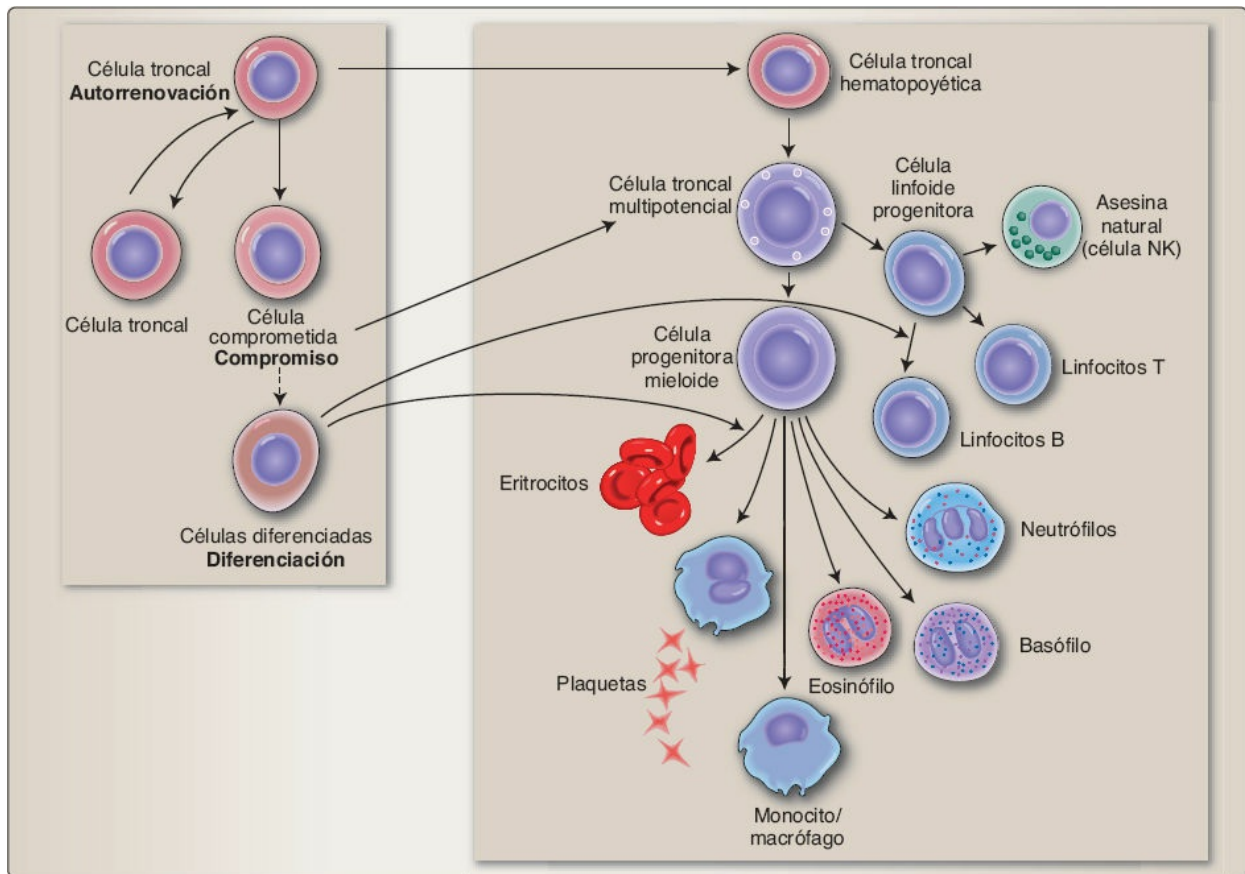


Figura 1-3

Las células troncales quedan comprometidas con distintas vías en un proceso escalonado.

IV. PLURIPOTENCIALIDAD DE LA CÉLULA TRONCAL

A fin de mantener una población estable de células troncales capaces de autorrenovarse, éstas deben transmitir a sus células hijas mecanismos que impidan su diferenciación y promuevan la proliferación. Si bien los mecanismos específicos por los que las células troncales conservan su pluripotencialidad aún son en gran medida desconocidos, estudios realizados con CTE murinas sugieren la importancia de una red autoorganizada de factores de transcripción que impide la diferenciación y promueve la proliferación de las células troncales (*véase* más adelante). Otra alteración que facilita este proceso es la **modificación epigenética** (cambio que afecta la capacidad del ADN para ser transcrito en ARN sin modificar de manera directa la secuencia del primero) del ADN, las histonas o la estructura de la cromatina, de tal modo que se altera el acceso para la unión por mediación de factores de transcripción.

A. Factores de transcripción

Entre los distintos mecanismos de regulación que orquestan el programa de pluripotencialidad celular, la regulación de la transcripción parece ser el dominante. En las células troncales los factores de transcripción actúan por medio de otros factores de transcripción auxiliares y proteínas coactivadoras. Éstas activan vías de señalización específicas, que conducen tanto a la supervivencia de

la célula como al ingreso al **ciclo celular** para facilitar la división de la célula. Varios factores de transcripción actúan como reguladores maestros para mantener la pluripotencialidad (fig. 1-4). Los **factores de pluripotencialidad centrales de la célula troncal embrionaria** parecen ser Oct4, Sox2 y Nanog. Juntos estos factores de pluripotencialidad sirven para establecer un estado pluripotencial al:

- Activar la expresión de otros factores asociados con la pluripotencialidad y, a la vez, reprimir la expresión del gen blanco requerida para la diferenciación del linaje.
- Activar su propia expresión genética, al tiempo que dan soporte a la expresión de sus iguales.

Avances recientes descifraron las vías de señalización que influyen sobre la pluripotencialidad. Por ejemplo, la vía de la cinasa de proteínas activada por mitógenos (*mitogen-activated protein kinase*, MAPK; cap. 18) tiene influencia negativa sobre la pluripotencialidad, en tanto la señalización mediada por el transductor de señales y activador de la transcripción (*signal transducer and activator of transcription*, STAT; cap. 18) complementa el estado pluripotencial. En la actualidad se comprende que los microARN reprimen la transducción de ARNm específicos en las células troncales y sus células hijas en diferenciación.

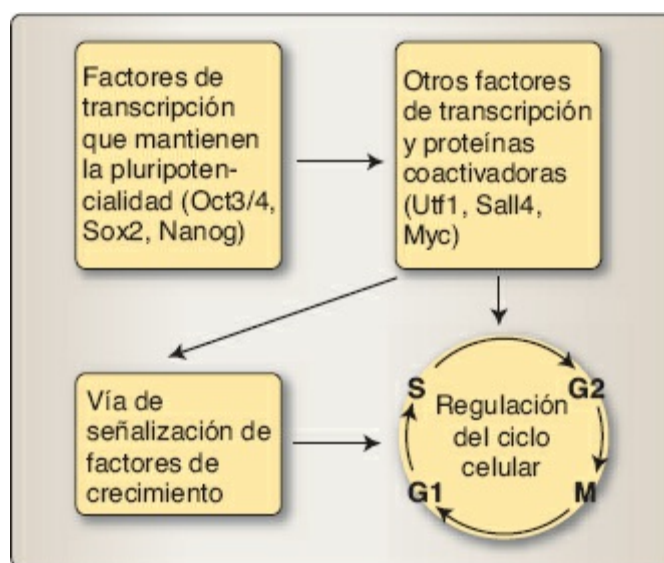


Figura 1-4

Proteínas implicadas en conservar la pluripotencialidad de la célula troncal.

B. Mecanismos epigenéticos

Cuando las células troncales son inducidas a diferenciarse sus núcleos muestran diferencias impactantes respecto de los observados en las células troncales indiferenciadas. La cromatina se aprecia más laxa en las células troncales indiferenciadas que en las diferenciadas, lo que permite la expresión de bajo nivel de varios genes que caracteriza a las células pluripotenciales. La estructura abierta permite la regulación rápida necesaria para que las células troncales respondan a las necesidades del organismo. Los factores centrales de la pluripotencialidad

(Oct4, Sox2 y Nanog) pueden modular los estados de la cromatina al regular a las **metiltransferasas del ADN**, las **proteínas del grupo Polycomb** y otros factores de remodelación de la cromatina. Por lo tanto, cambios discretos de las concentraciones de factores centrales como Oct4 o Sox2 pueden determinar si la pluripotencialidad se conserva o la diferenciación se desencadena.

V. RENOVACIÓN DE LAS CÉLULAS TRONCALES

El desarrollo obliga a que las células se comprometan con destinos diferentes. Sin embargo, en el caso de las células troncales debe existir un mecanismo para mantener sus poblaciones y a la par producir poblaciones diferenciadas. Este mecanismo se denomina **división celular asimétrica**.

La división celular asimétrica ocurre cuando se producen dos células hijas con un destino distinto. Una célula troncal tiene la capacidad para producir una célula similar a sí misma (es decir, que siga siendo una célula troncal) y también formar otra célula hija que puede avanzar por una vía distinta y diferenciarse en un tipo celular específico ([fig. 1-5](#)).

Existen varios mecanismos en las células troncales que determinan si ocurrirá la división celular asimétrica. Un mecanismo de este tipo es la **polaridad de la célula**. La polaridad es una característica estable en los embriones tempranos, pero puede ser transitoria en las células troncales tisulares. Señales externas transmitidas por receptores con siete dominios transmembrana están implicadas en este proceso ([véase el capítulo 17](#)).

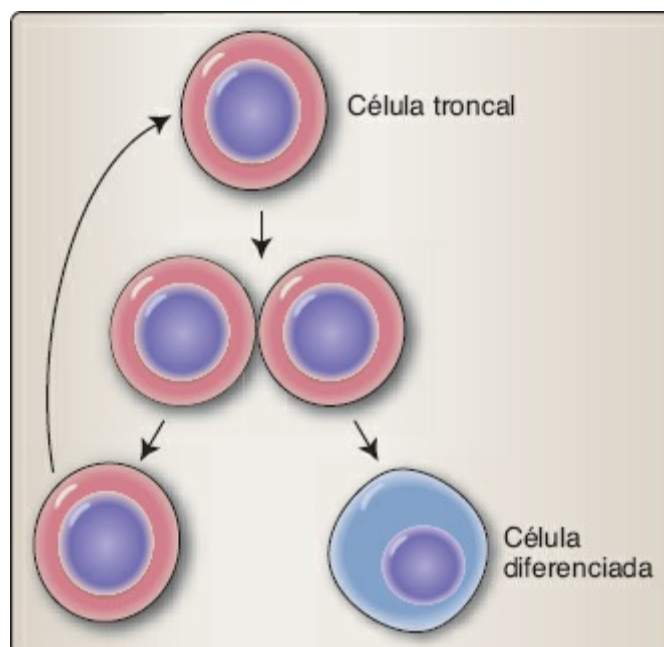


Figura 1-5
División celular asimétrica.

VI. NICHOS DE CÉLULAS TRONCALES

Si una población de células troncales ha de conservarse como células troncales, y no diferenciarse en algún tipo específico de célula, deben existir mecanismos para garantizar su persistencia. El microambiente que controla la autorrenovación y el mantenimiento de las células troncales se denomina “**nicho de células troncales**”. El nicho salva a las células troncales de la depleción al tiempo que protege al hospedero de una producción excesiva de células troncales. Éste se desempeña como una unidad tisular básica que integra señales que permiten una respuesta equilibrada de las células troncales a las necesidades del organismo. Se ha progresado en la comprensión e identificación de los nichos de distintos tipos de células troncales tisulares al igual que en dilucidar el papel del nicho en la regulación de la división asimétrica de células troncales. La selección del destino de una célula troncal está determinada tanto por la señalización extrínseca como por mecanismos intrínsecos (*véanse también* los [capítulos 17 y 18](#)).

A. Señalización extrínseca

Si bien los indicios que controlan la proliferación y la renovación de las células troncales aún no se identifican bien, se sabe que las interacciones con la matriz extracelular desempeñan un papel importante (*véase también* en el [capítulo 2](#) información sobre la matriz extracelular). Algunos estudios han resaltado la necesidad de uniones que contengan cadherina E y catenina beta entre las células troncales y aquellas que respaldan su **cualidad troncal** o habilidad para autorrenovarse, y también mantienen su capacidad para diferenciarse (*véase también* en el [capítulo 2](#) la información relativa a las moléculas de adhesión celular y las uniones celulares). Esto se comprende mejor con las CTH que se asocian con ciertos osteoblastos en el microambiente óseo que les da soporte. Las vías de señalización que se activan por medio de las uniones adherentes se han definido como importantes para la renovación y la proliferación de las CTH. Las células que no entran en contacto directo con los osteoblastos se diferencian, en tanto las asociadas con esta subpoblación de osteoblastos se conservan como células troncales ([fig. 1-6](#)).

B. Mecanismos intrínsecos

El mecanismo de la división celular asimétrica en las células de mamífero no se comprende del todo, y distintos mecanismos pueden derivar en la división celular asimétrica. Uno de estos mecanismos puede depender de proteínas específicas para subdividir la célula en dominios distintos antes de la **mitosis** (división nuclear), de modo que se genere un eje de polaridad. La segregación de ciertas moléculas determinantes del destino celular en sólo una de las células hijas ayudará a conservar una como célula troncal y permitirá a la otra diferenciarse ([fig. 1-7](#)).

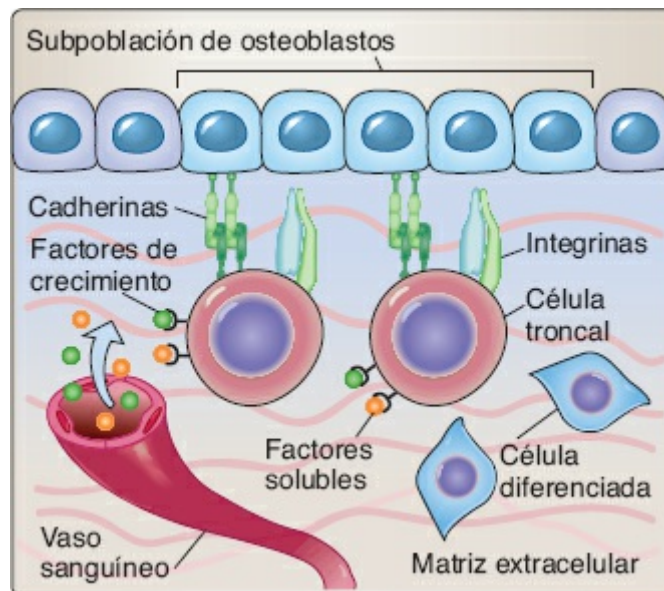


Figura 1-6
Vías extrínsecas que mantienen el nicho de células troncales hematopoyéticas.

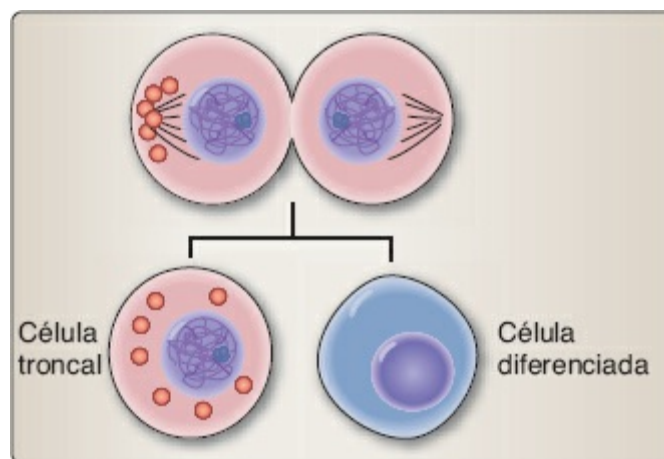


Figura 1-7
Segregación diferencial de constituyentes celulares durante la división celular asimétrica.

VII. TECNOLOGÍA DE CÉLULAS TRONCALES

A. Medicina regenerativa

El uso de células troncales pluripotenciales ofrece la posibilidad de contar con una fuente renovable de células y tejidos para restitución a fin de tratar distintas enfermedades y trastornos, entre otros:

- Diabetes mellitus tipo 1, donde las células beta del páncreas se destruyen.
- Enfermedad de Parkinson, donde las células cerebrales que secretan dopamina se destruyen.
- Enfermedad de Alzheimer, donde se pierden neuronas por la acumulación de placas de proteínas en el cerebro.

- Infarto cerebral, caso en que un coágulo produce privación de oxígeno y pérdida del tejido cerebral.
- Lesiones medulares, que llevan a parálisis de los músculos esqueléticos.
- Otras condiciones como quemaduras, cardiopatía, osteoartritis y artritis reumatoide, donde las células perdidas pueden restituirse con células troncales.

B. Células troncales pluripotenciales inducidas y reprogramación

Ha sido posible inducir un estado pluripotencial en células somáticas del adulto al insertar copias adicionales de genes centrales que controlan la pluripotencialidad, lo que se denomina **reprogramación celular**. La reprogramación ha abierto la perspectiva excitante de una mayor proximidad al tratamiento de la enfermedad al usar las propias células somáticas del paciente. En estos casos, un coctel de cuatro genes, algunos de los cuales corresponden a factores de transcripción centrales para el mantenimiento de las CTE (Oct4, Sox2, Klf4 y Myc; coctel OSKM), es suficiente para desencadenar la reprogramación de los fibroblastos cutáneos murinos en células pluripotenciales denominadas células troncales pluripotenciales inducidas (CTPi). La reprogramación también se ha intentado con varios tipos de células humanas, lo que demuestra la simplicidad y la reproducibilidad de esta metodología. Si bien existen varias barreras para el proceso de reprogramación, el potencial de las CTPi en el tratamiento de los trastornos ya mencionados es enorme (fig. 1-8). En la actualidad se realizan varios estudios clínicos en humanos para evaluar las líneas derivadas de CTE y CTPi en la lesión medular, degeneración macular, diabetes tipo 1, enfermedad de Parkinson e insuficiencia cardíaca.

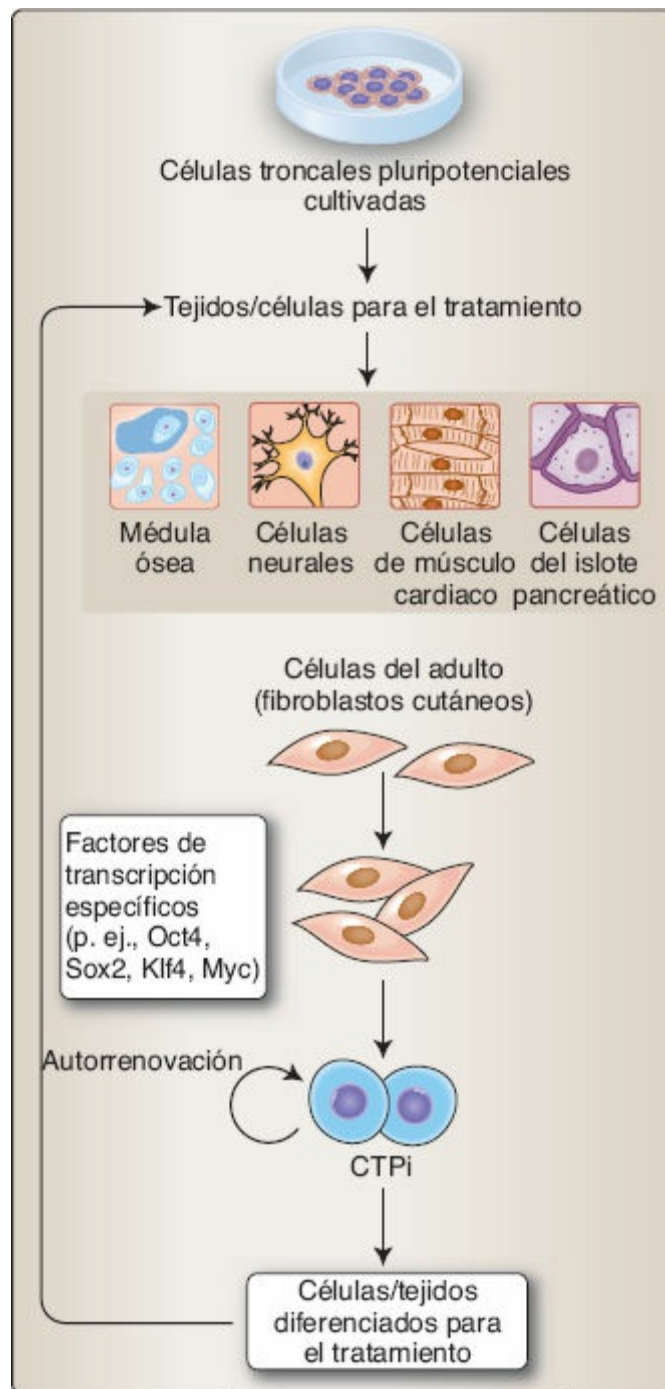


Figura 1-8

Tratamiento basado en células troncales. CTPi, células troncales pluripotenciales inducidas.

Aplicación clínica 1-1: conservación de sangre de cordón y piezas dentales en bancos

La sangre de cordón, que antes por rutina se desechaba tras el nacimiento, ahora se reconoce como una fuente importante de CTH. En la actualidad puede guardarse en bancos como una herramienta valiosa para pacientes que puedan desarrollar trastornos hemáticos. Se han realizado miles de trasplantes de sangre de cordón hasta la fecha para tratar neoplasias hematológicas y trastornos como leucemia, talasemia y drepanocitosis.

En el caso de las piezas dentales, la presencia de distintas poblaciones de células mesenquimatosas se ha

descrito y etiquetado con base en el sitio de cosecha. Las células troncales de la pulpa dental (CTPD) del tercer molar mandibular (muela del juicio), las células troncales de los dientes de leche humanos mudados (CTDLH; dientes del bebé) y las células troncales del ligamento periodontal (CTLP) son algunos ejemplos. Estas células se denominan de manera general células troncales dentales (CTD) y a pesar de ser pequeñas constituyen una fuente abundante de células por su naturaleza de proliferación intensa. La facilidad para obtenerlas mediante la extracción odontológica de rutina, combinada con el potencial de estas células mesenquimatosas para diferenciarse en osteoblastos, condroblastos, adipocitos y células neuronales les convierte en herramientas atractivas para la reparación tisular. Si bien distintas páginas electrónicas se dedican al “almacenamiento de dientes” como alternativa a los bancos de sangre de cordón, no queda claro si esta tecnología ha alcanzado el nivel de utilidad clínica.

VIII. ENFERMEDADES DE LAS CÉLULAS TRONCALES

Es posible que las anomalías de las células troncales constituyan la base de distintas enfermedades y trastornos.

La **metaplasia** es una modificación del proceso de diferenciación tisular que lleva a que un tipo de célula se convierta en otro, lo que altera el desempeño fisiológico de un tipo celular específico en un órgano. Esto a menudo se identifica en la enfermedad pulmonar (p. ej., fibrosis pulmonar) y los trastornos intestinales (p. ej., enfermedad intestinal inflamatoria y enfermedad de Crohn). La metaplasia representa un cambio que pudiera ser inducido por células troncales más que por células con diferenciación terminal.

Es probable que muchos cánceres, en particular de tejidos en renovación continua, como la sangre, el intestino y la piel, sean de hecho enfermedades de las células troncales. Sólo estas células sobreviven el tiempo suficiente para acumular el número requerido de cambios genéticos para la transformación maligna (*véase el [capítulo 22](#)*)

Resumen del capítulo

- Las células troncales se pueden clasificar según su potencial para diferenciarse en distintos tipos de células.
- Las células troncales se encuentran tanto en los embriones como en los tejidos del adulto.
- Plasticidad se refiere a la capacidad para diferenciarse en distintos tipos de células.
- Factores de transcripción específicos participan en el mantenimiento de la pluripotencialidad.
- La capacidad de una célula para mantener su cualidad troncal e inducir la diferenciación puede controlarse al modificar la cromatina celular.
- La división asimétrica es necesaria para mantener la cualidad troncal.
- El destino de las células troncales está gobernado por mecanismos intrínsecos y extrínsecos.
- La pluripotencialidad puede inducirse en las células somáticas del adulto mediante la sobreexpresión de factores de transcripción clave.

Preguntas de estudio

Elija la RESPUESTA correcta.

- 1.1 El mantenimiento y la renovación de las células troncales requieren
- A. Cromatina en configuración laxa.

- B. Factores de transcripción en un estado inhibitorio.
- C. Supresión de los mecanismos de señalización.
- D. Prevención del ingreso al ciclo celular.
- E. División celular que genere dos células troncales hijas.

Respuesta correcta = A. Una configuración laxa y abierta de la cromatina permite la regulación por factores de transcripción maestros, que median la inhibición de la diferenciación y el mantenimiento de la cualidad troncal. Los factores de transcripción y los mecanismos de señalización desempeñan un papel importante en la regulación de este proceso. La proliferación y un ciclo celular activo permiten la renovación, y la división celular asimétrica asegura la propagación de las células troncales al crear dos células hijas distintas.

1.2 Los reguladores maestros que mantienen la pluripotencialidad de las células troncales son proteínas que actúan como

- A. Proteínas de unión a la actina.
- B. Proteínas de adhesión.
- C. Motores de microtúbulos.
- D. Segundos mensajeros.
- E. Factores de transcripción.

Respuesta correcta = E. Los factores de transcripción mantienen la pluripotencialidad al regular los genes blanco en el ADN. Las proteínas de unión a la actina son importantes para el ensamble y el desensamble de los filamentos de actina, una proteína del citoesqueleto. La adhesión entre células y de éstas a la matriz extracelular requiere moléculas de adhesión celular. Los motores de microtúbulos son proteínas que facilitan el tráfico intracelular. Los segundos mensajeros reenvían señales dentro de las células (*véanse* detalles en los [capítulos 2, 4 y 17](#)).

1.3 ¿Cuál de los siguientes se requiere para la conservación de un nicho de células troncales?

- A. La asociación exclusiva de células troncales con otras células troncales.
- B. Interacciones específicas de la matriz extracelular sin células troncales.
- C. Unión mediada por integrinas entre células troncales y de otros tipos.
- D. Separación simétrica de moléculas que determinan el destino para obtener células hijas.
- E. Insensibilidad a factores de crecimiento específicos para las células troncales.

Respuesta correcta = C. La unión mediada por integrinas entre las células troncales y de otros tipos en el nicho de células troncales. Una integrina une las células troncales a células de otros tipos para mantener su cualidad troncal. En el nicho las células troncales se asocian con otras células que no son troncales, lo que es mediado por sus interacciones con los componentes de la matriz extracelular. Las vías de señalización que dependen de factores de crecimiento afectan la respuesta de las células troncales. La distribución asimétrica de los componentes celulares es esencial para la renovación de las células troncales.

1.4 Pluripotencialidad inducida se refiere a

- A. Activación de la cualidad troncal en las células troncales embrionarias.
- B. Generación de células a partir de la masa celular interna de los blastocistos.
- C. Conversión de una célula totipotencial a la pluripotencialidad.
- D. Reprogramación de las células unipotenciales para ser pluripotenciales.
- E. La creación de células germinales a partir del mesodermo.

Respuesta correcta = D. La pluripotencialidad puede inducirse en células unipotenciales al introducir los factores de transcripción centrales que controlan a las células troncales. Las células troncales embrionarias se generan a partir de la masa celular interna y son pluripotenciales. Las células totipotenciales pueden dar origen a todo un organismo, y las células germinales no pueden crearse a partir del mesodermo, constituido por un tipo de células diferenciadas que derivan del blastocisto.

1.5 Los factores de transcripción que mantienen la pluripotencialidad de las células troncales

- A. Son activadores de vías de diferenciación específicas.
- B. Ayudan a mantener una estructura cerrada en la cromatina.

- C. Inhiben otros factores de transcripción maestros necesarios para conservar la cualidad troncal.
- D. Pueden sobreexpresarse en las células somáticas para crear células troncales.
- E. Son proteínas que no suelen existir en las células totipotenciales.

Respuesta correcta = D. Puede utilizarse un coctel de cuatro factores de transcripción centrales con actividad en las células troncales para convertir a las células somáticas a la pluripotencialidad. Estos factores de transcripción inhiben la diferenciación y regulan en forma activa a una cromatina abierta. Los factores de transcripción centrales incrementan su propia expresión y la de los otros en las células pluripotenciales. Las células totipotenciales tienen capacidad para integrar un organismo completo, de modo que también cuentan con factores de transcripción centrales activos que gobiernan su totipotencialidad.

Matriz extracelular y adhesión celular

2

I. GENERALIDADES

Grupos de células con el mismo origen de desarrollo se organizan en **tejidos** y colaboran para desempeñar funciones biológicas específicas. Existen cuatro tipos básicos de tejido: **epitelial**, **muscular**, **nervioso** y **conectivo**. El tejido epitelial se identifica en la superficie y forma láminas cuya función es la protección, secreción, absorción y filtración. Los tejidos musculares son responsables del movimiento y la contracción. El tejido nervioso conduce impulsos para controlar los músculos, la actividad mental y las funciones corporales. Y, el tipo más abundante de tejido, el tejido conectivo, tiene una amplia distribución en todo el organismo y conecta, aunque también separa, los tejidos entre sí. Al hacerlo, el tejido conectivo confiere fuerza, protección y elasticidad. Sangre, hueso, cartílago, tejido adiposo, ligamentos, linfa y tendones son ejemplos de tejidos conectivos.

Cada tejido crea un ambiente estable en que sus constituyentes celulares metabolizan nutrimentos, responden a estímulos externos, crecen y se diferencian según sus propias necesidades y papeles al interior del tejido. Los tejidos epitelial, muscular y nervioso están compuestos ante todo de células, en tanto el tejido conectivo contiene una matriz abundante de macromoléculas en su espacio extracelular. Estas macromoléculas se sintetizan y secretan en las células que residen en el tejido conectivo y ayudan a definir las características físicas del mismo. En conjunto, las macromoléculas que secretan las células del tejido constituyen la **matriz extracelular** (ME) que contribuye a las características físicas de los tejidos.

La **adhesión** también es importante para mantener la integridad tisular, y para las conexiones entre células y entre éstas y la ME. Los componentes estructurales de la ME al interior de los tejidos incluyen proteínas que median la adhesión. Las proteínas de adhesión transmembrana en las células también facilitan las conexiones físicas entre éstas y la ME, además de desempeñar papeles importantes en el crecimiento, la diferenciación y la migración celulares. Las células y la ME en un tejido influyen unas sobre otras al modificar sus conexiones de adhesión, con lo que crean un mecanismo de retroalimentación complejo.

Los tejidos, conformados por células y ME, y dependientes de la adhesión, se combinan para integrar las estructuras reconocibles de los órganos, que desempeñan funciones muy específicas. Por ejemplo, el músculo y el tejido conectivo fibroso se combinan para formar el corazón, cuya función es bombear la sangre. La naturaleza física y las propiedades de los componentes no celulares de los tejidos también

contribuyen a las estructuras especializadas y la función de los órganos. Puesto que una parte sustancial del volumen tisular corresponde a espacio extracelular ocupado por una red intrincada de macromoléculas pertenecientes a la ME, las características y propiedades de esta matriz contribuyen a la función de los órganos. Su síntesis apropiada es necesaria para tener una estructura y una función orgánicas normales, y para la salud del individuo. La síntesis anómala de los componentes de la ME o el daño a sus proteínas y polisacáridos pueden generar enfermedad.

II. MATRIZ EXTRACELULAR

Las proteínas y los polisacáridos que sintetizan y secretan las células de un tejido se ensamblan para formar una red organizada y compleja en la ME. Esta matriz está especializada para desempeñar funciones distintas en tejidos distintos. Por ejemplo, la ME aporta resistencia a los tendones y participa en la filtración en el riñón, así como en el anclaje en la piel.

Los materiales celulares y extracelulares tienen proporciones diversas en los diferentes tejidos (fig. 2-1). Mientras que el **tejido epitelial** es ante todo celular, con las células vecinas unidas entre sí para constituir una lámina y sólo un volumen escaso de ME, el **tejido conectivo** está formado más que nada por ME y un número menor de células por unidad de volumen. La ME del tejido epitelial se conoce como **membrana basal** o **lámina basal**, y se secreta en la misma dirección a partir de todas las células epiteliales en una capa. Por lo tanto, la membrana basal aparece por debajo de las células epiteliales que la secretan y separa a estas células del tejido conectivo subyacente. La **lámina propia** es una capa delgada de tejido conectivo laxo que se ubica por debajo de las células epiteliales, o epitelio. En conjunto, el epitelio y la lámina propia constituyen la **mucosa**. Los términos “membrana mucosa” y “mucosa” se refieren al epitelio con la lámina propia. La **submucosa** es una capa de tejido ubicada bajo una membrana mucosa.

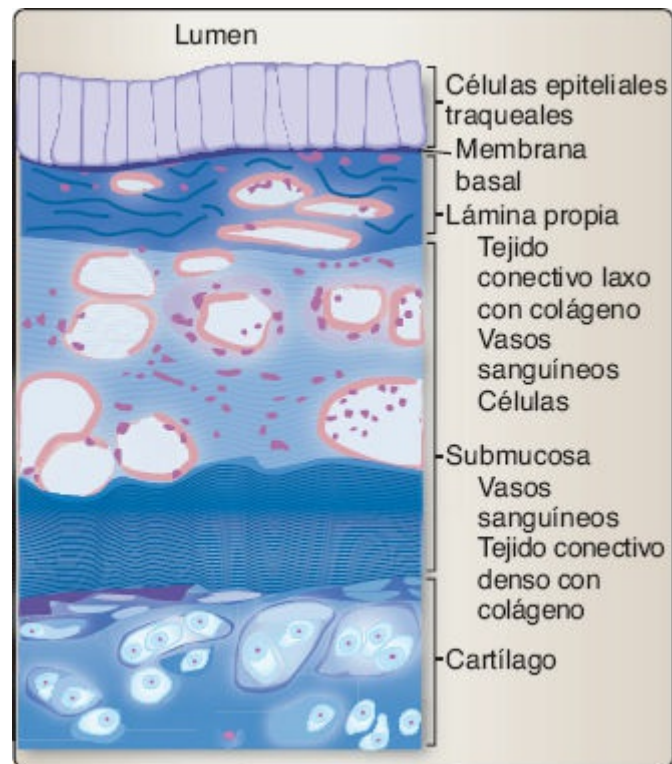


Figura 2.1
Tejido conectivo que subyace a una lámina de células epiteliales.

La naturaleza física de la ME también varía de un tejido a otro. La sangre es fluida, en tanto el cartílago tiene una característica esponjosa por efecto de la naturaleza de los materiales extracelulares en estos tejidos. Tres categorías principales de macromoléculas extracelulares constituyen la ME: (1) glucosaminoglucanos (GAG) y proteoglucanos, (2) proteínas fibrosas, entre ellas colágeno y elastina, y (3) proteínas de adhesión, que incluyen la fibronectina y laminina. Si bien dos de estas categorías corresponden a proteínas, los proteoglucanos están compuestos en su mayor parte por carbohidratos.

A. Proteoglucanos

Los **proteoglucanos** son agregados de GAG y proteínas. Los GAG también se conocen como **mucopolisacáridos** y están compuestos por cadenas repetidas de disacáridos en que una de las azúcares es un aminoazúcar *N*-acetilada, ya sea *N*-acetilglucosamina o *N*-acetilgalactosamina (fig. 2-2), y la otra es un azúcar ácida. En el tejido conectivo la **sustancia amorfa** hace referencia a materiales extracelulares similares al gel que se depositan entre las células, y está compuesta ante todo por agua y proteoglucanos, pero no por proteínas fibrosas.

Los GAG se organizan en cadenas largas no ramificadas y adoptan configuraciones extendidas en solución. La mayor parte de los GAG está sulfatada, y todos tienen varias cargas negativas. El GAG más común es el condroitín sulfato. Otros GAG son hialuronano, queratán sulfato, dermatán sulfato, heparina y heparán sulfato.

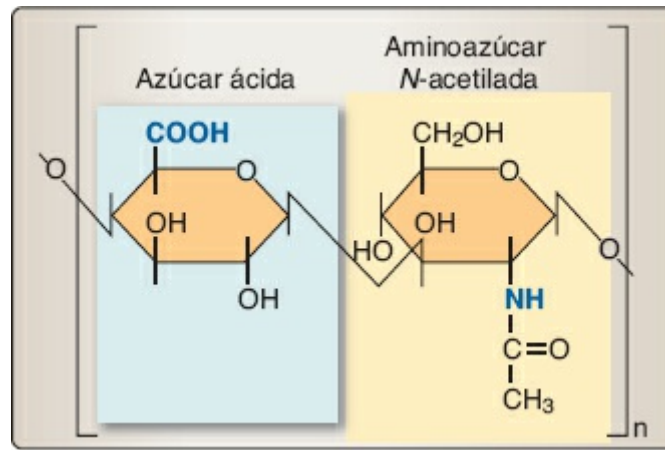


Figura 2.2

Unidad disacárida repetida en los GAG.

- 1. Características de los proteoglucanos:** a consecuencia de sus cargas de superficie negativas netas, los GAG se repelen entre sí. En solución los GAG tienden a deslizarse y alejarse uno de otro, lo que determina la consistencia resbalosa que se asocia con las secreciones mucosas. De igual modo, por efecto de sus cargas negativas, los GAG atraen a los iones de sodio con carga positiva, que se encuentran en solución y forman complejos con las moléculas de agua (fig. 2-3). El sodio hidratado es atraído hacia el interior de la matriz que contiene GAG. Esta inundación acuosa de la matriz genera una presión de volumen (turgencia), a la que equilibra la tensión que ejerce el colágeno, una proteína fibrosa de la ME. De este modo los GAG ayudan a la ME a resistir las fuerzas opuestas de la compresión tisular. La matriz del cartílago que recubre la articulación de la rodilla tiene grandes cantidades de GAG y también es rica en colágeno. Este cartílago es firme y resiste la compresión. Los huesos de la articulación están acojinados por una estructura de agua semejante a un balón formada por los GAG hidratados en el cartílago. Cuando se ejercen fuerzas compresivas sobre él, el agua es forzada a salir y los GAG ocupan un volumen menor (fig. 2-4). Cuando la fuerza de compresión se libera el agua vuelve a entrar, con lo que rehidrata los GAG, parecido a una esponja seca que de inmediato absorbe el agua. Este cambio de hidratación y la capacidad de la ME para recuperarse y rehidratarse de forma rápida una vez que el agua ha sido forzada a salir se denominan **resiliencia**. La resiliencia en la ME también se observa en el líquido sinovial y el humor vítreo del ojo (véase también LIR. *Bioquímica*, capítulo 14).

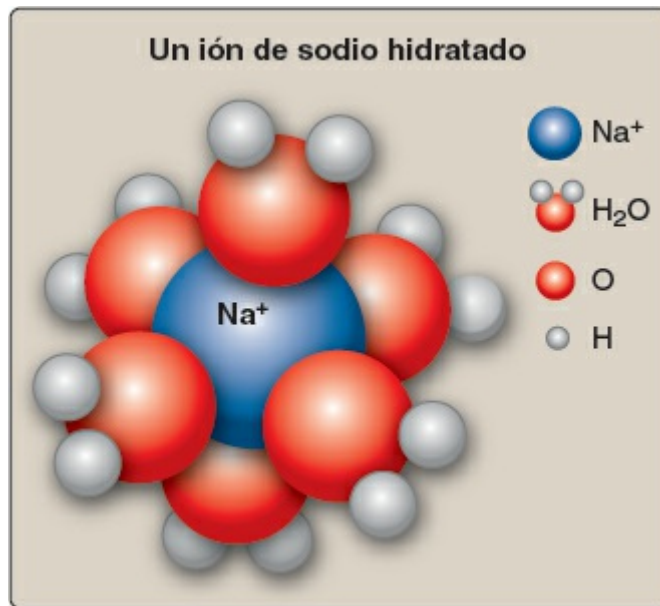


Figura 2.3
Hidratación del sodio.

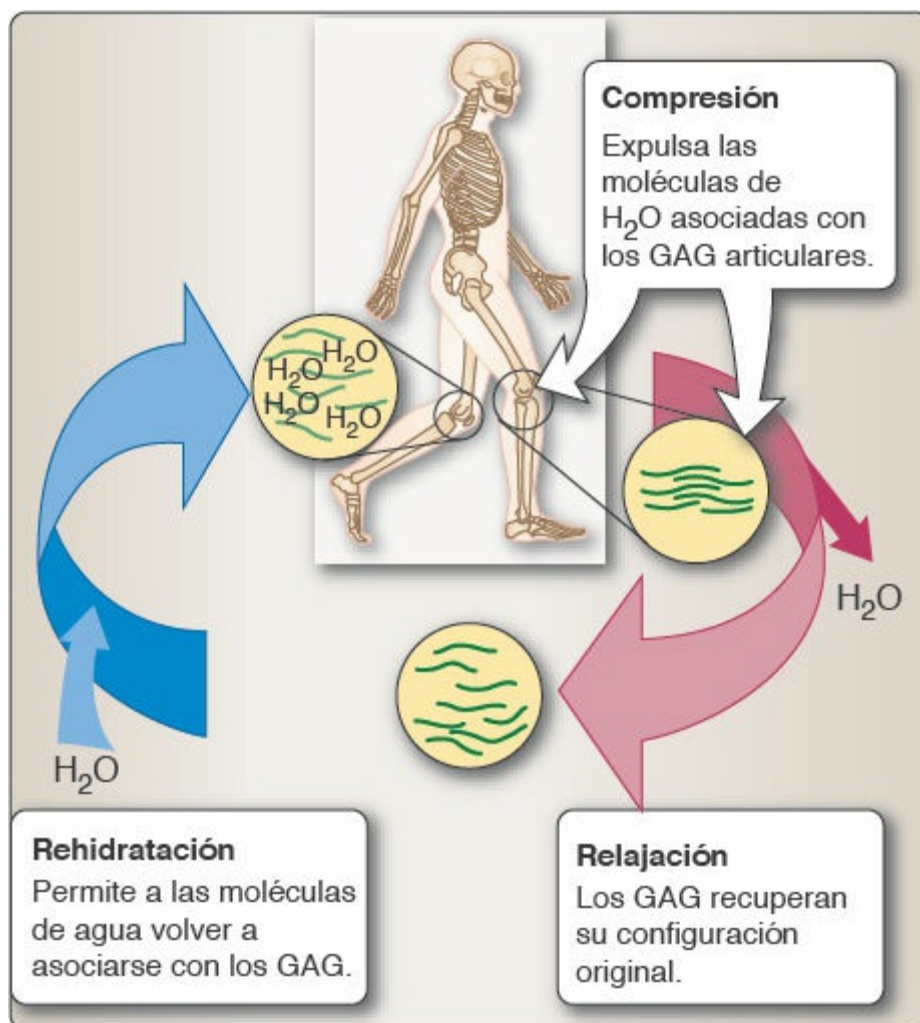


Figura 2.4
Resiliencia de los GAG.

2. **Estructura de los proteoglicanos:** con excepción de un GAG muy largo denominado hialuronano, otros GAG se unen en un enlace covalente con las proteínas y forman **monómeros de proteoglicanos**, constituidos por una proteína central con cadenas de GAG que se extienden hacia el exterior a partir de aquélla. En los proteoglicanos del cartílago los GAG incluyen condroitín sulfato y queratán sulfato. Los GAG de los monómeros de proteoglicano permanecen separados entre sí por la repulsión de sus cargas. El proteoglicano formado a menudo se describe con un aspecto de “escobillón” o “árbol de abeto” (fig. 2-5). Las cadenas de GAG independiente se asemejan a las cerdas de alambre de un cepillo o a las agujas de un árbol de encino, y la proteína central, a una rama. La porción central de alambre del mango del cepillo o el tronco del árbol corresponde al **hialuronano**. Cada monómero de proteoglicanos se une a este GAG largo de hialuronano para formar un agregado de proteoglicanos. Esta asociación ocurre ante todo por interacciones iónicas entre la proteína central y el hialuronano, y la estabilizan **proteínas de enlace** más pequeñas.

B. Proteínas fibrosas

La segunda categoría de moléculas en la ME son las proteínas fibrosas. En contraste con las proteínas globulares que tienen estructuras compactas que derivan de la estructura secundaria, terciaria o incluso cuaternaria de las proteínas (véase *LIR. Bioquímica*, capítulo 4), las proteínas fibrosas son moléculas extendidas con funciones estructurales en los tejidos. Las proteínas fibrosas están compuestas por tipos específicos de aminoácidos en su secuencia primaria, que se combinan para constituir elementos estructurales secundarios pero carecen de una estructura proteica más compleja. El **colágeno** y la **elastina** son proteínas fibrosas de la ME, componentes importantes del tejido conectivo, la piel y las paredes de los vasos sanguíneos.

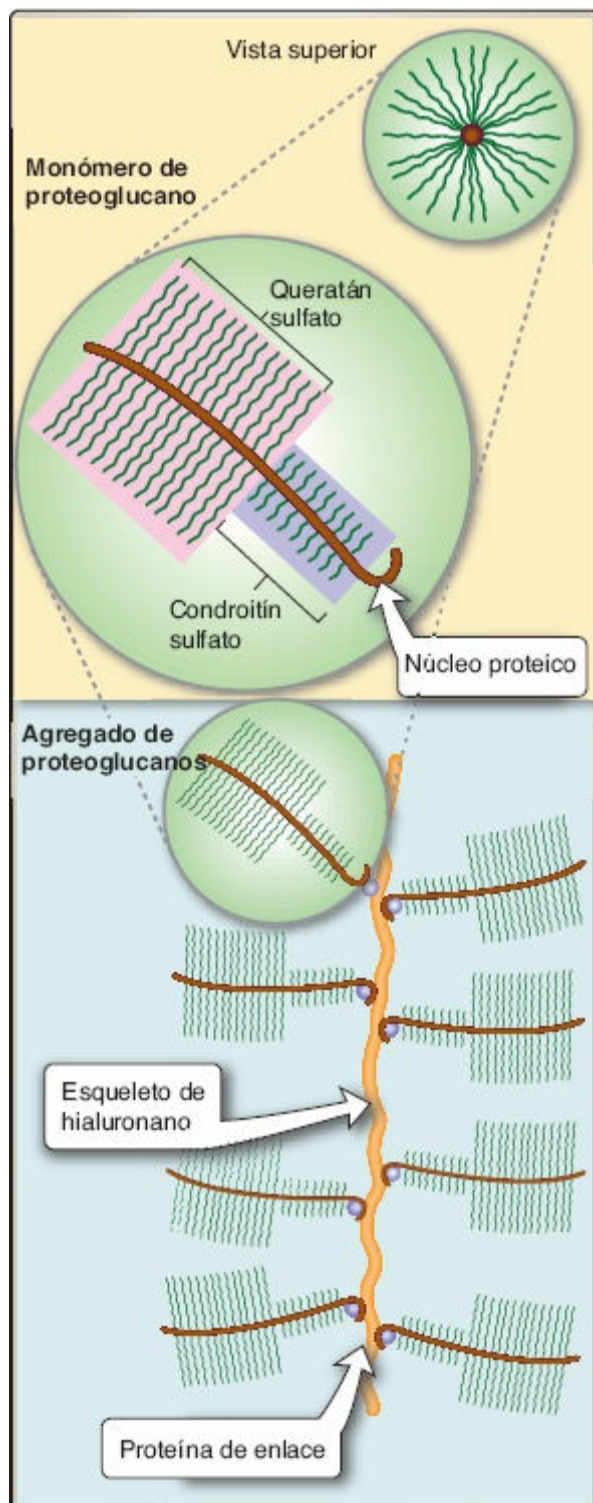


Figura 2.5
Modelo del proteoglicano del cartilago.

Aplicación clínica 2-1: uso de glucosamina como tratamiento para la osteoartritis

La osteoartritis es la enfermedad articular crónica más común en todo el mundo y afecta a millones de individuos. La degeneración del cartilago articular causa dolor, rigidez e inflamación, con exacerbación progresiva de los signos y los síntomas. El manejo tradicional de la enfermedad depende de fármacos que

controlan los síntomas pero no mejoran la salud articular. Se ha informado que la glucosamina y la condroitina alivian el dolor y detienen el avance de la osteoartritis. Estos compuestos se consiguen con facilidad como complementos dietéticos de venta libre en Estados Unidos. Con base en varios estudios clínicos bien controlados parece ser que el sulfato de glucosamina (mas no el clorhidrato de glucosamina) y el condroitín sulfato tienen un efecto leve a moderado en el alivio de los síntomas de la osteoartritis. La European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) reporta que la formulación patentada y de venta controlada de sulfato de glucosamina cristalino es superior a otras formulaciones de sulfato de glucosamina y clorhidrato de glucosamina para controlar el dolor, y tiene un impacto duradero sobre la progresión de la enfermedad. Estudios clínicos a largo plazo revelan que es posible que esta forma de glucosamina postergue los cambios estructurales de la articulación si el tratamiento se inicia en forma temprana en el manejo de la osteoartritis de la rodilla. Se refiere que el uso de sulfato de glucosamina cristalino patentado de venta controlada durante al menos 1 año disminuye la necesidad de reemplazo articular total durante por lo menos 5 años tras terminar el tratamiento.

1. Colágeno: el colágeno es la proteína más abundante en el cuerpo humano y forma fibras proteicas firmes que resisten las fuerzas de desgarramiento. El colágeno es el tipo principal de proteína en huesos, tendones y piel. Los haces de colágeno en los tendones les confieren resistencia. En el hueso, las fibras colágenas están orientadas y forman un ángulo con otras fibras de colágeno para generar resistencia contra una tensión mecánica de desgarramiento que se aplique desde cualquier dirección. El colágeno está disperso en la ME y provee soporte y fuerza.

El colágeno es de hecho una familia de proteínas, y existen 28 tipos distintos. Sin embargo, más de 90% del colágeno en el cuerpo humano pertenece a los tipos I, II, III y IV. En conjunto los colágenos constituyen 25% de la masa corporal total de proteínas. Las de tipos I, II y III son colágenos fibrilares cuyos polímeros lineales de fibrillas corresponden a la conjunción de moléculas independientes de colágeno. La tipo IV (y también la tipo VII) es un colágeno que forma redes y adopta la forma de una malla tridimensional más que de fibrillas independientes.

a. Estructura del colágeno: las moléculas de colágeno están compuestas por tres **cadena**s polipeptídicas de aminoácidos configuradas en hélice α , que se enredan una en torno a otra y forman una triple hélice de colágeno ([fig. 2-6](#)). Los distintos tipos de colágeno tienen cadenas α diferentes en combinaciones variables ([tabla 2-1](#)).

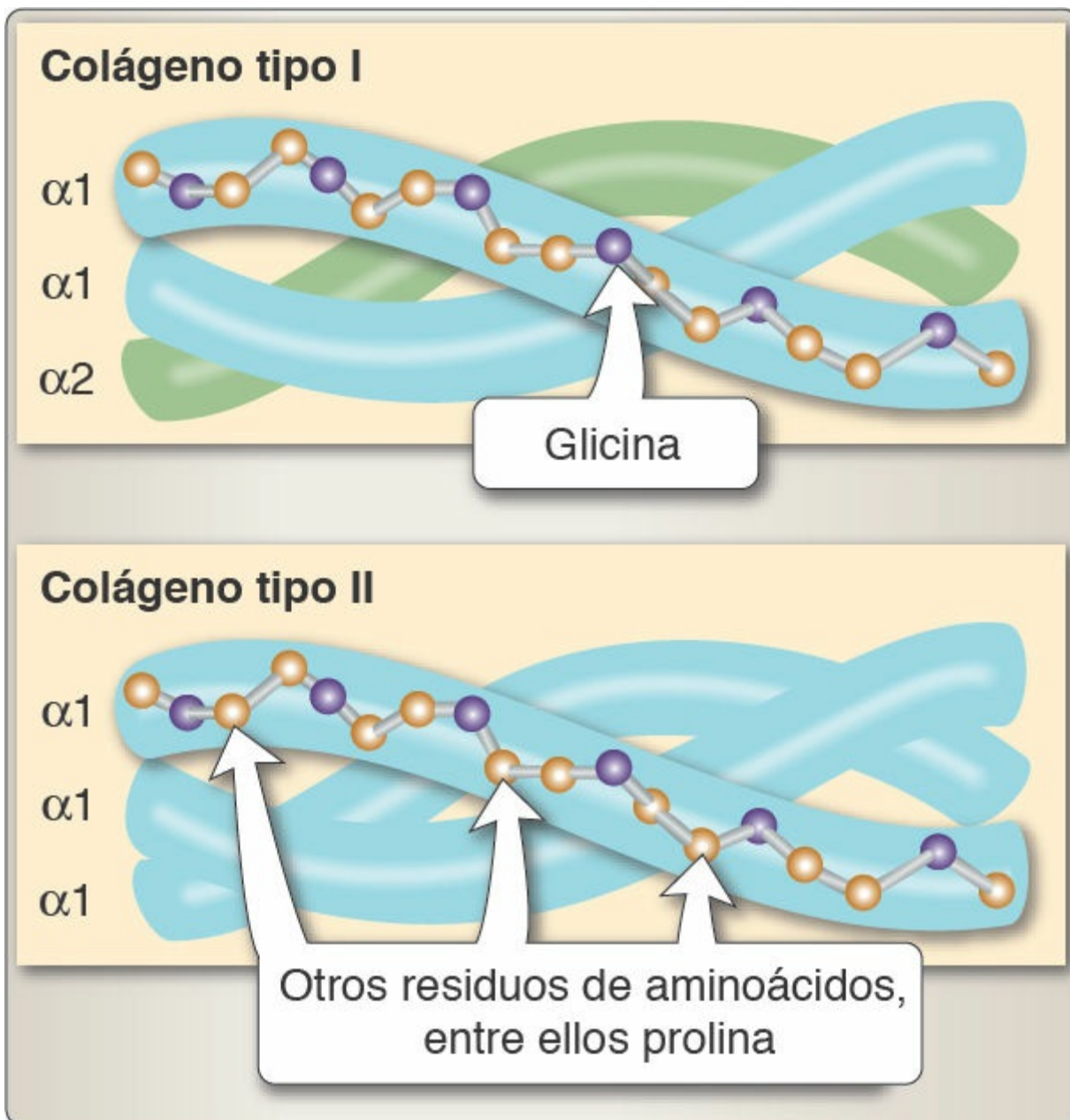


Figura 2.6
Estructura de triple hélice del colágeno.

Tabla 2-1. Cadenas que componen los distintos tipos de colágeno

Tipo	Composición catenaria	Características
I	$[\alpha_1(\text{I})]_2[\alpha_2(\text{I})]$	Colágeno más abundante Se identifica en huesos, piel y tendones Presente en el tejido cicatricial
		Se identifica en el cartílago hialino Presente en los extremos

II	$[\alpha_1(\text{II})]_3$	ventrales de costillas, laringe, tráquea y bronquios, y en la superficie articular del hueso
III	$[\alpha_1(\text{III})]_3$	Colágeno del tejido de granulación en las heridas en cicatrización Se sintetiza antes que la tipo I, más firme Forma fibras reticulares Se identifica en paredes arteriales, intestino y útero
IV	$[\alpha_1(\text{IV})]_2[\alpha_2(\text{IV})]$	Se encuentra en la lámina basal y el cristalino Forma parte del sistema de filtración en los glomérulos de las nefronas, en los riñones

Por ejemplo, el colágeno tipo I tiene dos cadenas α_1 tipo I y una cadena α_2 tipo I, en tanto el colágeno tipo II tiene tres cadenas α_1 tipo II. En la secuencia principal de aminoácidos de las cadenas α cada tercer aminoácido corresponde a **glicina** (Gly), cuya cadena lateral es tan solo un átomo de hidrógeno. El colágeno también es rica en los aminoácidos **prolina** (Pro) y **lisina** (Lys). La secuencia de aminoácidos de casi todas las cadenas α puede representarse como unidades repetidas de -X-Y-Gly —en que X suele ser Pro, y Y es a menudo una forma modificada de Pro o Lys (hidroxiprolina [Hyp] o hidroxilisina [Hyl]). En la triple hélice de colágeno las cadenas laterales pequeñas de hidrógeno de los residuos Gly (los residuos son los aminoácidos en las proteínas) se orientan hacia el interior de la hélice, en un espacio demasiado pequeño para la cadena lateral de cualquier otro aminoácido. Tres cadenas α con esta conformación pueden formar un paquete compacto. Pro también facilita la integración de la conformación helicoidal de cada cadena α debido a que tiene una estructura anular que produce “recodos” en la cadena peptídica. (*Véase también en LIR. Bioquímica, capítulo 2, pp. 26-27, las estructuras de los aminoácidos.*)

- b. Síntesis del colágeno:** cada cadena polipeptídica del colágeno fibrilar se transduce en los ribosomas unidos a membrana (fig. 2-7). En el evento se hace una modificación inusual en ciertos residuos aminoácidos de Pro y Lys. En reacciones que requieren oxígeno molecular, Fe^{2+} y el agente reductor **vitamina C** (ácido ascórbico), la prolilhidroxilasa y la lisilhidroxilasa catalizan la **hidroxilación** (adición de grupos OH) de Pro y Lys (residuos prolilo y lisilo) en la proteína nueva (fig. 2-8). Por tanto, algunos residuos de hidroxilisilo sufren **glucosilación** (se les agregan carbohidratos).

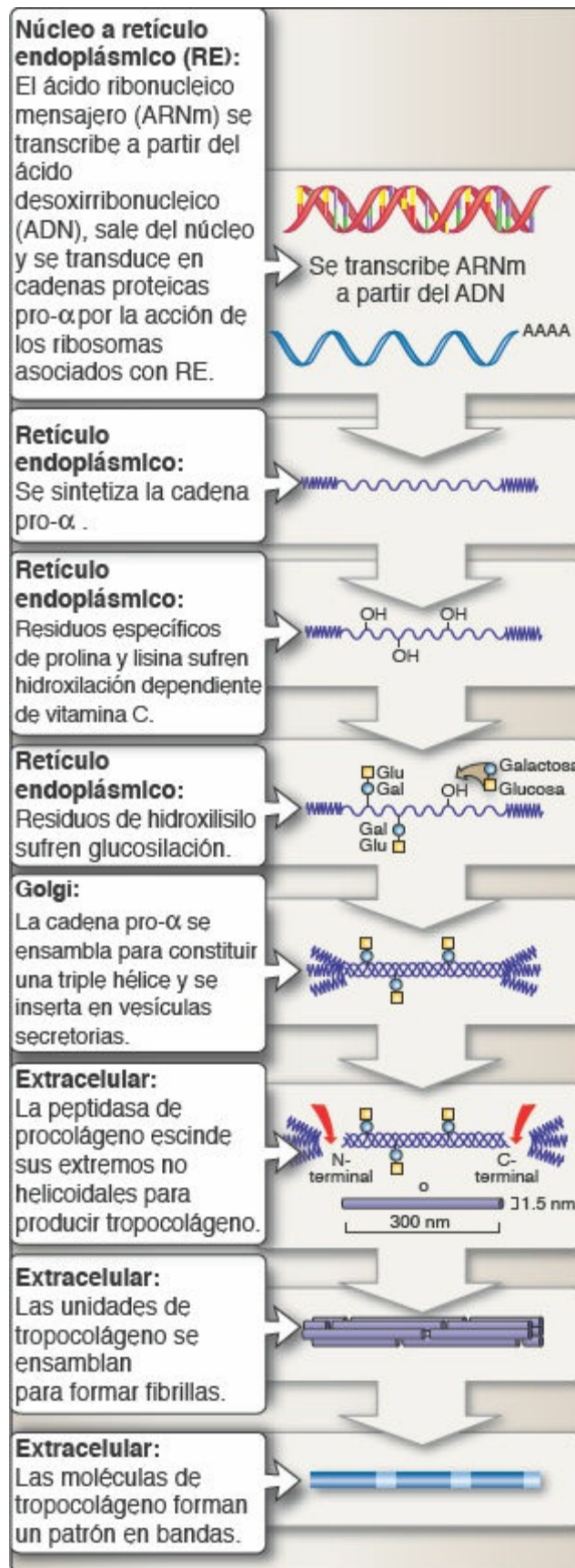


Figura 2.7
Síntesis del colágeno.

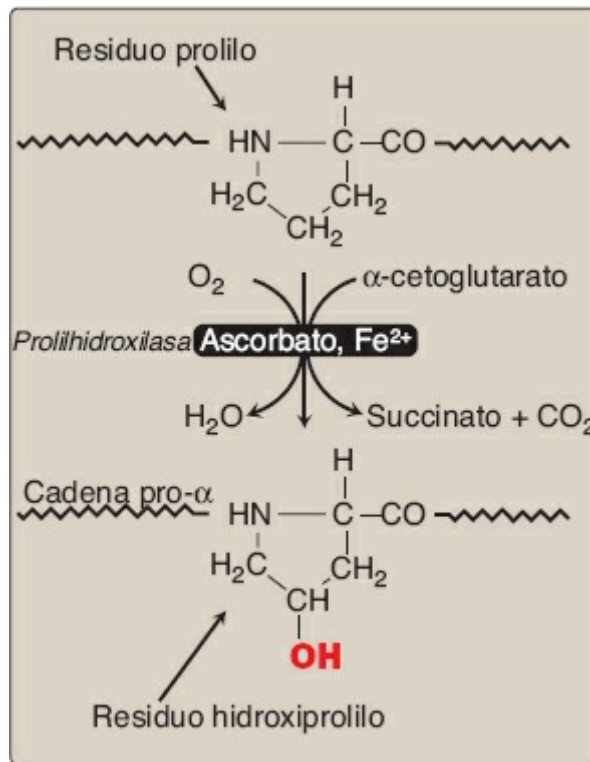


Figura 2.8

Hidroxilación de los residuos de prolina de las cadenas pro- α del colágeno por acción de la prolilhidroxilasa. (De Ferrier D. R. (2014). *Biochemistry* (6th ed.). Philadelphia, PA: Wolters Kluwer.)

En el complejo de Golgi tres cadenas pro- α se ensamblan para constituir una hélice mediante un plegamiento que recuerda a un cierre. Una vesícula secretoria se desprende entonces del complejo de Golgi, se une a la membrana plasmática y libera las triples hélices de colágeno recién sintetizadas hacia el espacio extracelular. Los propéptidos, porciones pequeñas de cada extremo (C-terminal y N-terminal) de las cadenas recién sintetizadas, son escindidos por proteasas (como la peptidasa de procolágeno) para formar tropocolágeno. Tienen lugar entonces el autoensamblaje y la formación de enlaces cruzados de las moléculas de **tropocolágeno** para formar **fibrillas de colágeno** maduras. El empaquetamiento de moléculas de colágeno al interior de las fibrillas determina la estructura repetitiva característica, con un patrón en bandas que puede observarse mediante microscopia electrónica.

Aplicación clínica 2-2: colágeno y envejecimiento

Debido a que el colágeno desempeña un papel clave en la estructura de soporte de la piel, si su producción disminuye o su estructura se modifica el aspecto de la piel también cambia. Al tiempo que la piel envejece, la producción de colágeno se hace más lenta. Además, al pasar el tiempo las fibras de colágeno se vuelven rígidas. En teoría este daño se debe a los radicales libres que se adhieren al colágeno y hacen que sus filamentos se unan entre sí, se engrosen y se resistan en mayor medida al movimiento. Este proceso es la base para la formación de las arrugas y la pérdida de la firmeza en la piel madura. En ocasiones se aplican inyecciones de colágeno para restaurar el volumen y reducir el aspecto de las arrugas. Los productos antienvjecimiento a menudo contienen antioxidantes que pueden inhibir los radicales libres y ralentizar el daño al colágeno. Otros productos tópicos de venta sin receta contienen colágeno vegetal o animal con la

esperanza de que sea absorbida por la piel y restituya el colágeno natural perdida por el envejecimiento. Productos tópicos más promisorios contienen retinoides que inhiben la síntesis de las colagenasas, las enzimas que degradan el colágeno. El ácido retinoico disponible en las cremas de venta con receta también puede estimular la síntesis de fibras de colágeno nuevas en la piel. Si bien se dispone de cientos de productos de venta sin receta contra el envejecimiento, éstos contienen ya sea concentraciones mucho menores o ingredientes activos distintos que los disponibles para prescripción. La eficacia de los productos anti-envejecimiento de venta libre no está comprobada.

La disposición fibrilar del colágeno actúa en la enzima **lisiloxidasa**, que modifica los residuos aminoácidos lisilo e hidroxilisilo para formar **alisina** (residuos alisilo) y permitirles formar los enlaces cruzados covalentes que se identifican en las fibras colágenas maduras (fig. 2-9). Esta formación de enlaces cruzados resulta esencial para obtener la fuerza tensil necesaria para el funcionamiento apropiado del tejido conectivo.

2. Elastina: la otra proteína fibrosa principal en la ME es la elastina. Las fibras elásticas formadas por elastina permiten a la piel, las arterias y los pulmones estirarse y recuperar su forma sin desgarrarse. La elastina es rica en los aminoácidos glicina, alanina, prolina y lisina. En similitud al colágeno, la elastina contiene hidroxiprolina, si bien sólo en cantidad escasa. En la estructura de la elastina no existen carbohidratos, por lo que no se trata de una glucoproteína.

a. Síntesis de la elastina: las células secretan hacia el espacio extracelular al precursor de la elastina, la tropoelastina. Ésta interactúa entonces con microfibrillas glucoproteicas, entre ellas la **fibrilina**, que funge como un andamiaje sobre el cual se deposita la tropoelastina. Las cadenas laterales de algunos residuos de lisilo en los polipéptidos de tropoelastina se modifican para formar **alisina**. En el paso siguiente las cadenas laterales de tres residuos alisilo y la cadena lateral de un residuo lisilo sin modificar del mismo polipéptido de tropoelastina o uno cercano sufren unión covalente para constituir un **enlace cruzado de desmosina** (fig. 2-10). Así, cuatro cadenas polipeptídicas independientes quedan unidas por un enlace covalente.

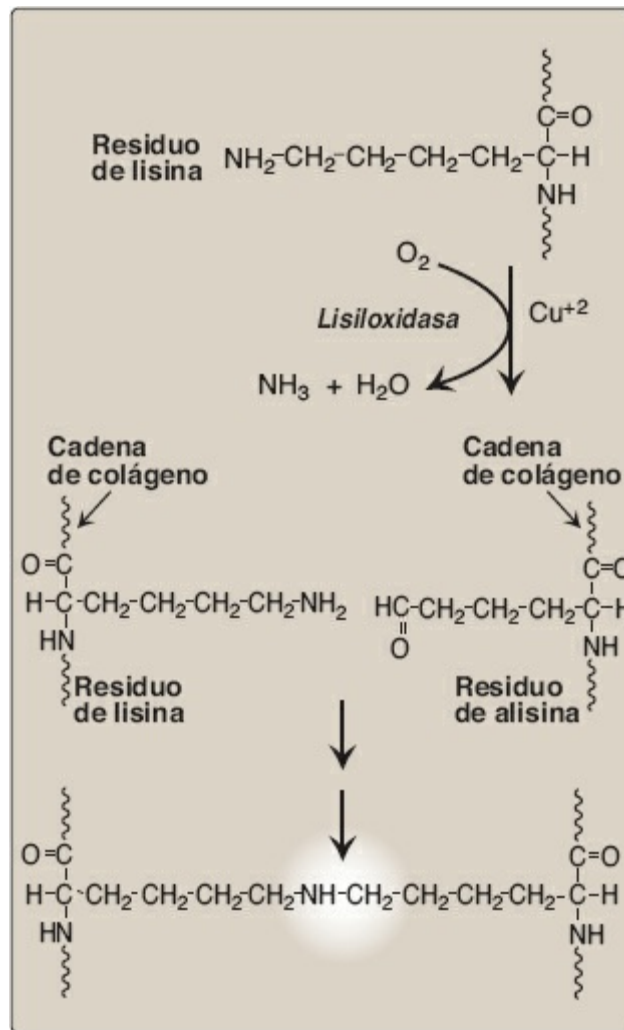


Figura 2.9

Formación de enlaces cruzados en el colágeno. (Nota: la *lisiloxidasa* sufre inhibición irreversible por una toxina de plantas del género *Lathyrus*, lo que induce un trastorno conocido como latirismo.) (De Ferrier, D. R. (2014). *Biochemistry* (6th ed.). Philadelphia, PA: Wolters Kluwer.)

- b. Características de la elastina:** la estructura de la elastina es la de una red ahulada interconectada capaz de conferir distensibilidad al tejido que la contiene. Esta estructura se asemeja a un conjunto de ligas que se han atado entre sí, donde los nudos corresponden a los enlaces cruzados de desmosina. Los monómeros de elastina parecen carecer de una estructura proteica secundaria ordenada, ya que esta fibra puede adoptar distintas configuraciones tanto al estar relajada como al estirarse (fig. 2-11).

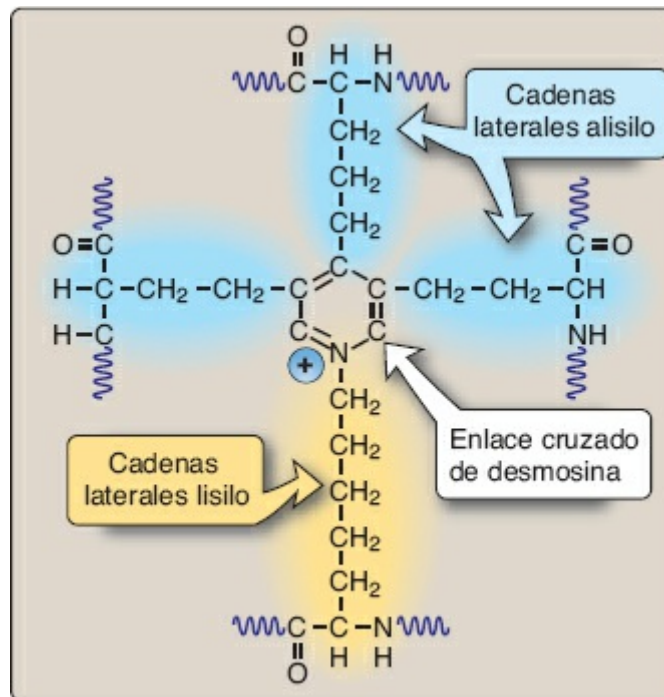


Figura 2.10
Enlace cruzado de desmosina en la elastina.



Figura 2.11
Conformación de la elastina en relajación y estiramiento.

C. Proteínas fibrosas y enfermedad

Puesto que el colágeno y la elastina desempeñan papeles estructurales importantes en los tejidos, las anomalías de la síntesis de estas proteínas fibrosas pueden inducir estados patológicos. Tanto defectos adquiridos como hereditarios pueden derivar en proteínas fibrosas anómalas que modifican las propiedades físicas del tejido, en ocasiones con consecuencias graves. En otras situaciones las proteínas fibrosas tienen una síntesis apropiada pero se degradan de manera inapropiada, lo

que también afecta las características funcionales normales del tejido. Los estados patológicos que se describen más adelante sirven para resaltar la importancia de las proteínas fibrosas normales para la salud de los tejidos y el individuo.

- 1. Escorbuto:** la **deficiencia dietética de vitamina C** induce escorbuto, un trastorno que deriva de la síntesis aberrante de colágeno. En ausencia de vitamina C no puede ocurrir la hidroxilación de los residuos prolilo y lisilo, lo que da origen a cadenas pro- α defectuosas incapaces de formar una triple hélice estable. Estas cadenas pro- α de colágeno anormales se degradan en la célula. Como consecuencia existe menos colágeno funcional normal disponible para sustituir al colágeno que ha alcanzado el final de su vida funcional. Por ende, existe menos colágeno para proveer fuerza y estabilidad a los tejidos. Los vasos sanguíneos se vuelven frágiles, se presenta formación de equimosis, la cicatrización de las heridas se vuelve lenta, y se presentan hemorragia gingival y pérdida de piezas dentales (fig. 2-12A).
- 2. Osteogénesis imperfecta:** en contraste con la deficiencia adquirida de colágeno en el escorbuto, los defectos hereditarios de esta fibra afectan a los individuos durante toda su vida y no sólo tras desarrollarse una deficiencia dietética. Una familia de trastornos hereditarios de la colágena, la osteogénesis imperfecta, se ha denominado “enfermedad de los huesos frágiles” debido a que muchos individuos afectados tienen huesos débiles que se fracturan con facilidad (fig. 2-12B). El trastorno se debe a una entre varias mutaciones hereditarias en un gen del colágeno, lo que da origen a huesos débiles. Una mutación puede traer consigo una menor síntesis de colágeno o un colágeno anormal. En la actualidad se conocen ocho tipos de osteogénesis imperfecta. Algunos tienen signos y síntomas más graves que otros (tabla 2-2). La más común es la osteogénesis imperfecta tipo I, en la que la mayor parte de las personas afectadas muestran signos y síntomas leves, como huesos que se fracturan con facilidad, en particular antes de la pubertad; también pueden tener anomalías de la curvatura de la columna vertebral y pérdida auditiva. En contraste, la tipo II es letal antes o poco después del nacimiento. Casi todos los tipos tienen un patrón de herencia autosómico dominante y las personas afectadas heredan un gen mutante de uno de los progenitores, quien también está afectado.

Aplicación clínica 2-3: escorbuto, pasado y presente

En los siglos anteriores el escorbuto era una enfermedad que asolaba a los marineros que pasaban muchos meses en el mar. Ellos comenzaron a llevar limas en los barcos para contar con una fuente de vitamina C durante los viajes prolongados. Si bien mucho menos común en el siglo XXI, el escorbuto aún existe, incluso en sociedades industrializadas. Éste se identifica sobre todo en personas indigentes, adultos mayores que viven solos y preparan sus propios alimentos, personas con problemas dentales, individuos con alcoholismo y en aquellos que siguen dietas rápidas. Otros individuos pueden evitar el consumo de frutas y vegetales, fuentes dietéticas de vitamina C, debido a la percepción de alergias o intolerancias alimentarias. El escorbuto es menos común en la población pediátrica. Sin embargo los signos de escorbuto en los niños pueden simular los del maltrato infantil, toda vez que los huesos en desarrollo muestran los efectos del escorbuto en mayor medida que los del adulto. El escorbuto puede de hecho ocurrir como consecuencia de la negligencia de los progenitores al no proveer alimentos apropiados a los niños. Debido a que en la actualidad la deficiencia de vitamina C suele acompañarse de deficiencias de otros nutrientes

esenciales su diagnóstico puede retrasarse.

Tabla 2-2. Tipos de osteogénesis imperfecta y sus características

Tipo	Herencia	Colágeno	Características
I	Autosómica dominante	Estructura normal Concentración baja	Los huesos se fracturan con facilidad, en su mayoría antes de la pubertad Talla normal Articulaciones laxas, músculos débiles Esclerótica con tonalidad azul/gris Ausencia de deformidad ósea Cara triangular Potencial de dientes frágiles Potencial de pérdida auditiva en la tercera y cuarta décadas de la vida
II	Autosómica dominante	Estructura anormal Mutación del colágeno tipo I	Letal al nacimiento o poco después Fracturas numerosas Talla baja Deformidad ósea intensa Problemas respiratorios Pulmones subdesarrollados
III	Autosómica dominante	Estructura anormal Mutación del colágeno tipo I	Los huesos se fracturan con facilidad A menudo fracturas al nacer Talla baja Esclerótica con tonalidad azul/gris Articulaciones laxas y desarrollo muscular deficiente Tórax en barril Cara triangular Deformidad de la columna vertebral Problemas respiratorios Dientes frágiles Potencial de pérdida auditiva
IV	Autosómica dominante	Estructura anormal Mutación del colágeno tipo I	Los huesos se fracturan con facilidad, en su mayoría antes de la pubertad Talla inferior a la promedio Esclerótica de color normal Deformidad ósea leve a moderada Tendencia a la deformidad de la columna vertebral Cara triangular Potencial de dientes frágiles Potencial de pérdida auditiva
V	Autosómica dominante	Estructura anormal Colágeno tipo I normal Mutación desconocida	Clínica similar a la tipo IV Hueso con aspecto histológico "en malla"
VI	Autosómica indefinida Ocho casos reportados	Estructura anormal Colágeno tipo I normal Mutación desconocida	Clínica similar a la tipo IV Hueso con aspecto histológico de "escamas de pescado"
VII	Recesiva	Colágeno anormal Mutación del gen <i>CRTAP</i>	Se asemeja a la tipo IV o la tipo II letal
VIII	Recesiva	Colágeno anormal Mutación del gen <i>LEPRE1</i>	Se asemeja a la tipo II letal o la tipo III Deficiencia de crecimiento intensa Defecto de mineralización esquelética extremo

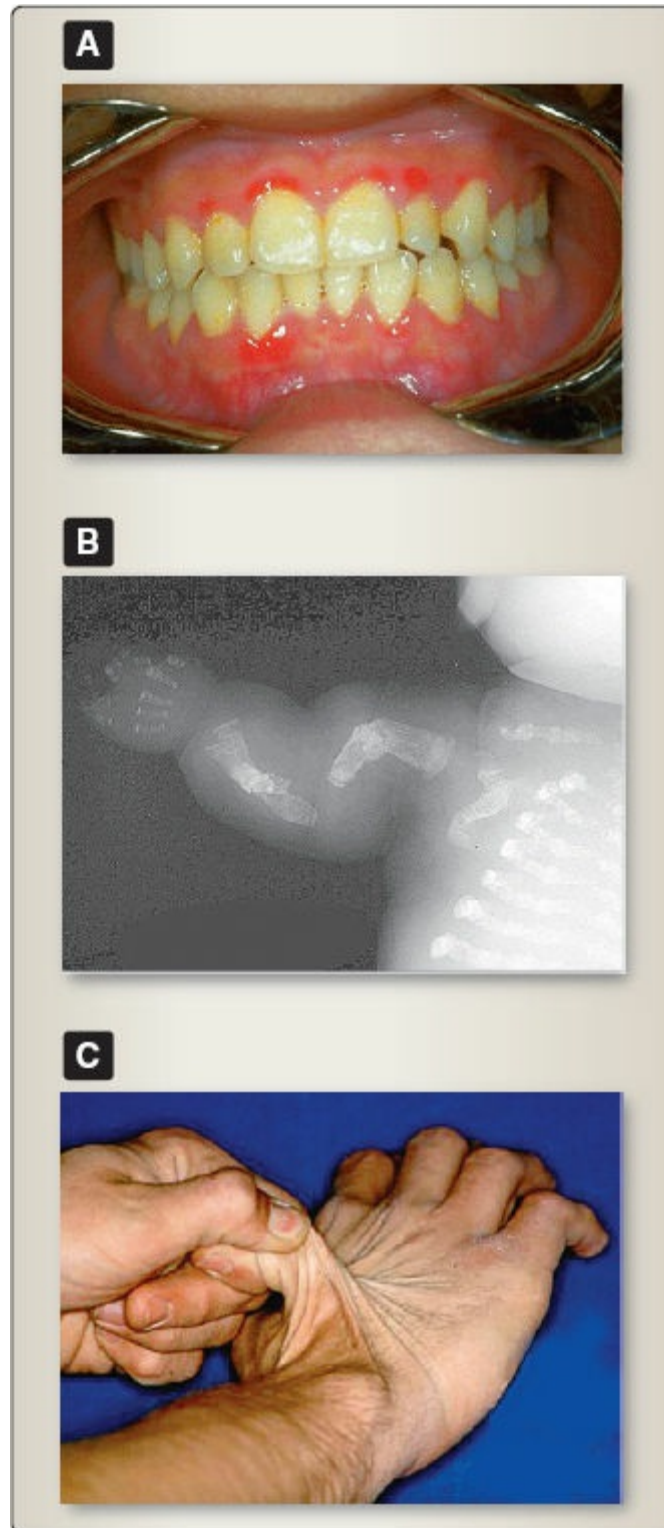


Figura 2.12

Signos de trastornos en que existen proteínas fibrosas anormales. **A.** Hemorragia gingival en un paciente con escorbuto. **B.** Fractura ósea en un paciente con osteogénesis imperfecta. **C.** Piel distensible en un individuo con síndrome de Ehlers-Danlos.

3. Síndrome de Ehlers-Danlos: el síndrome de Ehlers-Danlos (SED) corresponde a un grupo de trastornos que suelen deberse a defectos hereditarios en la estructura, la síntesis o el procesamiento del colágeno fibrilar. Existen seis

subtipos principales, así como algunos otros tipos reconocidos más raros de SED. La variante con hipermovilidad y la clásica del SED son las más comunes. Los tipos se definen a partir de los signos y los síntomas. En su mayoría se heredan como rasgos autosómicos dominantes. Las articulaciones con flexibilidad y laxitud anómalas, que permiten un arco de movimiento que rebasa el normal, y la piel y los vasos sanguíneos distensibles pero en extremo frágiles son sus características (fig. 2-12C).

4. **Síndrome de Marfan:** otro trastorno que se hereda como un rasgo auto-sómico dominante es el síndrome de Marfan. En este trastorno ocurre una mutación en el gen que codifica a la proteína **fibrilina** tipo 1, esencial para el mantenimiento de las fibras de elastina. Debido a que la elastina se distribuye en todo el organismo y es en particular abundante en la aorta, los ligamentos y ciertas estructuras del ojo, estos sitios son los más afectados en las personas con síndrome de Marfan. Muchos de estos individuos presentan anomalías oculares y miopía, además de anomalías en la aorta. También tienen extremidades y dedos largos, talla alta, escoliosis (desviación de la columna de lado a lado o de adelante a atrás) o cifosis (flexión excesiva de la región superior de la columna vertebral), movilidad articular anómala, e hiperextensibilidad de manos, pies, codos y rodillas.
5. **Deficiencia de antitripsina α_1 :** la deficiencia de antitripsina α_1 también está relacionada con la elastina (fig. 2-13). Este es un trastorno autosómico dominante generado por la deficiencia del inhibidor de proteasas que suele regular las acciones de la elastasa, una enzima que degrada la elastina. En los pulmones de todos los individuos los alveolos (sacos de aire pequeños) se exponen de manera crónica a concentraciones bajas de elastasa neutrofílica, misma que liberan los neutrófilos activados. No obstante, esta enzima destructiva suele ser inhibida por la antitripsina α_1 , también denominada inhibidor de proteasa α_1 y antiproteasa α_1 , el inhibidor fisiológico más importante de la elastasa neutrofílica. Las personas con deficiencia de antitripsina α_1 tienen una menor capacidad para inhibir a la elastasa en el pulmón. Debido a que el tejido pulmonar no puede regenerarse, la destrucción de los tejidos conectivos de las paredes alveolares no se repara y se genera enfermedad. Por lo regular los individuos afectados se presentan con síntomas de neumopatía entre los 20 y 50 años de edad. Al inicio pueden experimentar disnea tras realizar actividad física leve, pero el trastorno suele evolucionar al enfisema, donde los alveolos pulmonares sufren daño irreversible. El humo del tabaco acelera el daño pulmonar en los individuos afectados. En Estados Unidos se calcula que entre 2 y 5% de los pacientes con enfisema cuenta con un defecto hereditario de la antitripsina α_1 (véase también LIR. Bioquímica, capítulo 5).

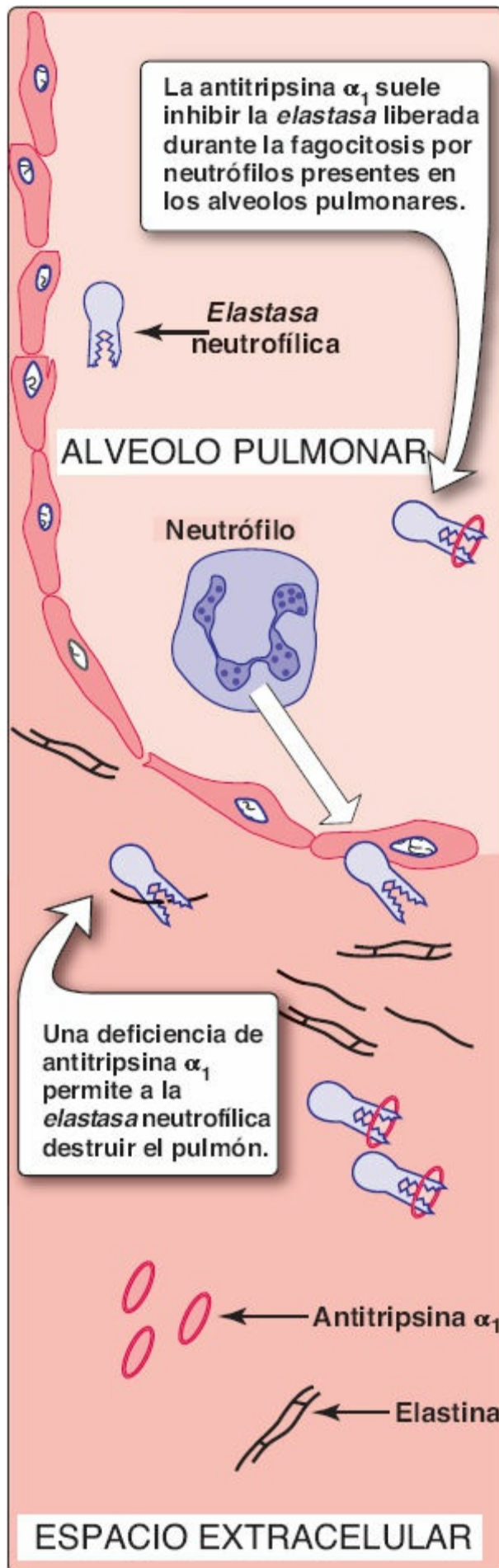


Figura 2.13

Destrucción del tejido alveolar por la *elastasa* liberada de los neutrófilos, activados en parte por la respuesta inmunitaria contra patógenos de transmisión aérea. (De Ferrier, D. R. (2014). *Biochemistry* (6th ed.). Philadelphia, PA: Wolters Kluwer.)

D. proteínas de adhesión

La última categoría de componentes de la ME corresponde a proteínas que unen y organizan a esta estructura, y que también enlazan con ella a las células. La **fibronectina** y la **laminina** son glucoproteínas de adhesión secretadas por células hacia el espacio extracelular. La fibronectina es la proteína de adhesión principal en los tejidos conectivos, en tanto la laminina es la proteína de adhesión principal en los tejidos epiteliales. Ambas se consideran proteínas multifuncionales, ya que cuentan con tres dominios de unión distintos que las unen a las superficies celulares y a otros componentes de la ME, entre ellos los proteoglucanos y el colágeno (fig. 2-14). Por medio de sus interacciones con la fibronectina o la laminina los proteoglucanos y el colágeno se enlazan entre sí y a la superficie celular. Así, las proteínas de adhesión unen los componentes de la ME entre sí y fijan las células a la ME.

E. Degradación y remodelamiento de la ME

La ME es muy dinámica y sufre remodelamiento, con depósito, degradación y modificación de sus componentes. El remodelamiento permite procesos que incluyen regular la diferenciación celular, establecer nichos de células troncales, reparar heridas y el remodelamiento del hueso. Las enzimas implicadas en el remodelamiento de la ME incluyen a las familias de metaloproteinasas, la metaloproteinasa de la matriz (**MMP**), las proteasas transmembrana conocidas como **ADAM** (una desintegrina y metaloproteinasas) y las proteasas secretadas relacionadas **ADAMTS** (ADAM con dominio de trombospondina). Algunas proteasas de la serina también degradan los componentes proteicos adhesivos de la ME. Si bien algunas MMP tienen como blanco componentes de la ME, incluidos proteoglucanos y proteínas de adhesión, otras degradan el colágeno. Varios miembros de la familia ADAMTS degradan proteoglucanos, en tanto otros están implicados en el remodelamiento del colágeno. Los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (**TIMP**) suelen regular la función de metaloproteinasas específicas.

Si la ME no se remodela en forma apropiada y se alteran las dinámicas tisulares pueden existir consecuencias patológicas. La expresión excesiva de las MMP, así como las mutaciones que generan falta de función de estas enzimas o las ADAMT, pueden causar alteraciones del remodelamiento de la ME. Las consecuencias incluyen alteraciones de la diferenciación celular, proliferación celular y muerte celular, al igual que procesos patológicos como fibrosis tisular y cáncer. La destrucción patológica del cartílago y el hueso en las articulaciones en pacientes con osteoartritis y artritis reumatoide ocurre en parte por la expresión excesiva de metaloproteinasas.

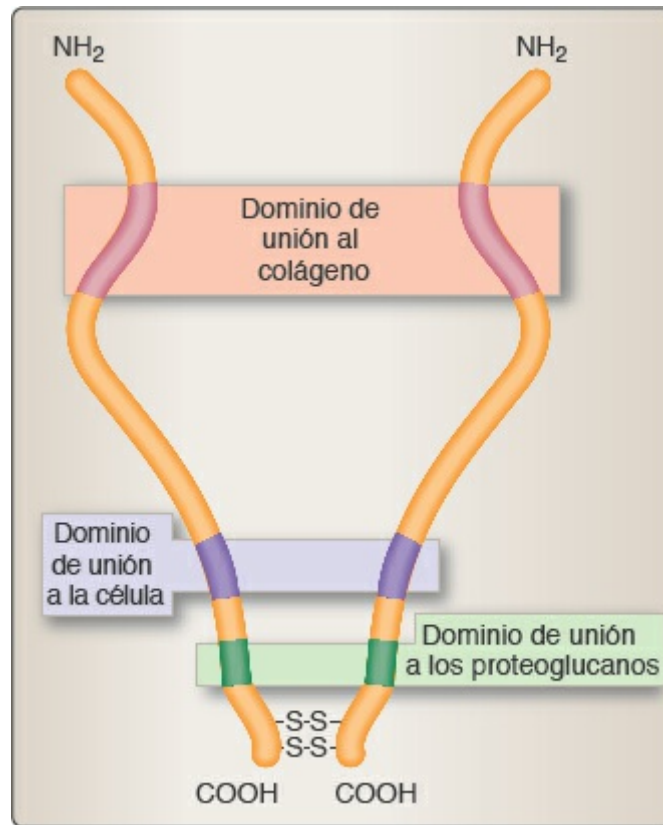


Figura 2.14
Estructura de un dímero de fibronectina.

III. ADHESIÓN CELULAR

Las adhesiones entre las células y la ME y de las células entre sí están mediadas por proteínas ancladas a la membrana plasmática denominadas **moléculas de adhesión celular**. Conjuntos de moléculas de adhesión forman **uniones celulares** que enlazan entre sí a las células en los tejidos. Existe un reconocimiento creciente en torno a que la adhesión está implicada en la patogenia de muchas enfermedades distintas, entre ellas infecciones virales, afección cardiovascular, así como enfermedad ósea y articular. Desarrollar un mayor conocimiento del proceso fundamental de adhesión celular permitirá un entendimiento más preciso de patologías tan diversas.

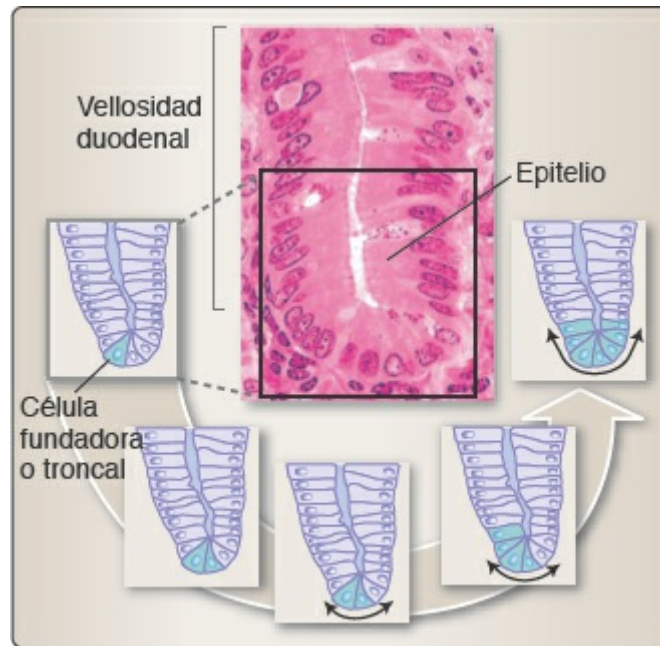


Figura 2.15
Adhesión celular durante el desarrollo del tejido epitelial.

A. Adhesión en los tejidos en desarrollo

Muchos tejidos, entre ellos casi todos los epiteliales, se desarrollan a partir de un precursor, la célula fundadora que se divide para producir copias de sí misma. Estas células de formación reciente permanecen unidas a la ME o a ambas, a otras células gracias a la adhesión celular (fig. 2-15). Un tejido en crecimiento puede formarse debido a que las células que lo constituyen permanecen unidas y no viajan a otro lado. La adhesión selectiva resulta esencial para el desarrollo de los tejidos con orígenes complejos. La migración de las células también es necesaria en estas situaciones. Una población de células invade a otra y se adhiere de manera selectiva a ella y, quizá, a otros tipos de células para integrar el tejido.

B. Uniones celulares

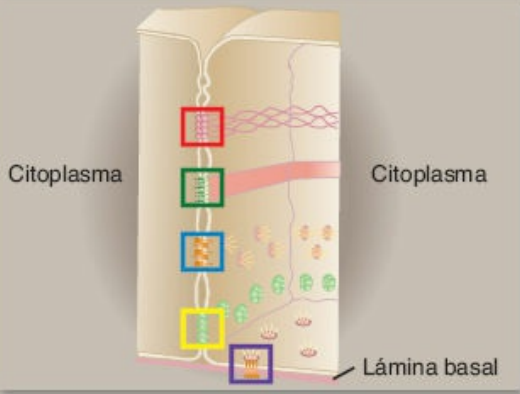
Incluso en los tejidos maduros la estructura y la estabilidad se mantienen en forma activa mediante adhesiones celulares selectivas. Estas adhesiones son formadas por las células, y sufren calibración fina y ajuste en forma constante. Las células en los tejidos se adhieren a otras mediante regiones especializadas conocidas como **uniones celulares**, que se clasifican con base en su función (fig. 2-16). Por ejemplo, las barreras físicas entre una célula y otra se forman mediante **uniones estrechas u ocluyentes** (también denominadas *zonulae occludentes*). Los **desmosomas o uniones de anclaje** (también denominados *maculae adherentes*) y las **uniones adherentes** (también denominadas *zonulae adherentes*) actúan para acoplar células vecinas entre sí al interactuar con componentes del citoesqueleto (filamentos intermedios y actina), el marco interno o andamiaje dentro de las células (véase el capítulo 4). Los **hemidesmosomas** vinculan a los filamentos intermedios del citoesqueleto con la lámina basal. Por último, las **uniones en brecha o comunicantes** (también denominadas nexos) permiten la transferencia de señales entre las células. Las uniones celulares son importantes

para mantener la estructura del tejido, así como su integridad. Están compuestas por una serie de moléculas de adhesión celular independientes.

C. Moléculas de adhesión celular

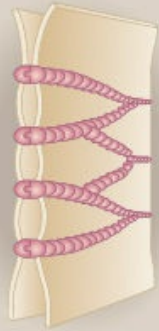
Las moléculas de adhesión celular median la adhesión selectiva entre células y entre éstas y la ME. En todos los casos son **proteínas transmembrana** incluidas en las membranas plasmáticas de las células. Se extienden desde el citoplasma y atraviesan la membrana plasmática hasta llegar al espacio extracelular. En el espacio extracelular se unen de manera específica a sus ligandos. Los ligandos pueden ser moléculas de adhesión celular en otras células, ciertas moléculas en la superficie de otras células o componentes de la ME. Las interacciones entre moléculas de adhesión específicas son importantes para la adhesión durante el desarrollo y también median la migración celular. En la adhesión entre células actúan cuatro familias de moléculas de adhesión: las **cadherinas**, las **selectinas**, **la superfamilia de las inmunoglobulinas** y las **integrinas** (tabla 2-3). Las integrinas también participan en la adhesión entre las células y la ME (véase *LIR. Inmunología*, capítulo 13).

- 1. Cadherinas:** las moléculas de adhesión celular que son importantes para sostener juntas las células con el fin de mantener la integridad del tejido son las cadherinas (fig. 2-17A). Estas proteínas transmembrana de enlace contienen dominios extracelulares que se unen a una cadherina en otra célula. Las cadherinas también cuentan con dominios intracelulares que se unen a proteínas de enlace de la familia de la catenina, que se unen al citoesqueleto de actina, el andamiaje interno del citoplasma (véase capítulo 4). De este modo, cuando dos células se enlazan mediante cadherinas sus citoesqueletos internos de actina también se vinculan en forma indirecta. Se requiere calcio para que una cadherina se una a otra. La adhesión mediada por cadherinas es duradera e importante para mantener la estructura celular.
- 2. Selectinas:** otras moléculas de adhesión median uniones más transitorias entre células. Por ejemplo, las selectinas son en particular importantes en el sistema inmunitario para la mediación de la migración leucocitaria hasta áreas de inflamación. Las selectinas se denominan con base en su “lectina” o dominio de unión a carbohidratos en la porción extracelular de su estructura (fig. 2-17B). Una selectina en una célula interactúa con un ligando que contiene carbohidratos en otra célula.



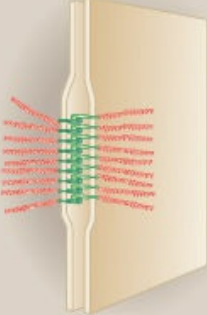
TIPOS DE UNIÓN

Estrecha



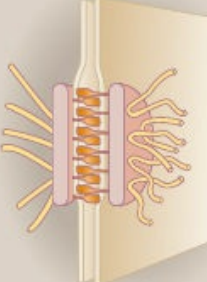
Sella en unión las células epiteliales adyacentes; impide la fuga entre las células.

Adherente



Une haces de actina entre células.

Desmosoma



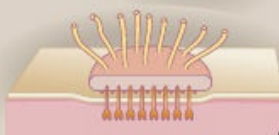
Ancla filamentos intermedios entre células.

En brecha



Permite el paso de moléculas hidrosolubles pequeñas entre células.

Hemidesmosoma



Ancla filamentos intermedios a la lámina basal.

Figura 2.16

Tipos de uniones celulares.

Tabla 2-3. Moléculas de adhesión y ligandos

Familia	Nombre	Sinónimo(s)	Expresadas en	Ligando(s)
Cadherinas	Clásicas			
	Cadherina E Cadherina N Cadherina P	CDH1 CDH2 CDH3	Tejido epitelial Neuronas Placenta	Cadherina E Cadherina N Cadherina P
	Desmosómicas			
	Desmocollinas Desmogleinas	DSC1, 2, 3 DSG1, 2, 3	Tejido epitelial Tejido epitelial	Desmocollinas Desmogleinas
Selectinas	Selectina E	CD62E	Endotelio activado	Sialil Lewis X
	Selectina L	CD62L	Leucocitos	CB34 GlyCAM-1 MadCAM-1 Sialil Lewis X sulfatado
	Selectina P	CD62P	Plaquetas, endotelio activado	Sialil Lewis X, PSGL-1
Superfamilia de las inmunoglobulinas	CD2	LFA-2	Células T	LFA-3
	ICAM-1	CD54	Endotelio activado, linfocitos, células dendríticas	LFA-1 Mac-1
	ICAM-2	CD102	Células dendríticas	LFA-1
	ICAM-3	CD50	Linfocitos	LFA-1
	LFA-3	CD58	Células presentadoras de antígeno, linfocitos	CD2
	VCAM-1	CD106	Endotelio activado	VLA-4
Integrinas	LFA-1	CD11a:CD18	Fagocitos, neutrófilos, células T	ICAM-1, -2, -3
	Mac-1	CD11b:CD18	Neutrófilos, macrófagos, monocitos	ICAM-1 iC3b Fibrinógeno
	CR4	CD11c:CD18	Células dendríticas, neutrófilos, macrófagos	iC3b
	VLA-4	CD49d:CD29	Linfocitos, macrófagos, monocitos	VCAM-1

3. Superfamilia de las inmunoglobulinas: otra familia de moléculas de adhesión entre células debe su nombre a que comparte características estructurales con las inmunoglobulinas (anticuerpos). Las moléculas de adhesión que pertenecen a la superfamilia de las inmunoglobulinas afinan y regulan las adhesiones entre células (fig. 2-17C). Algunos miembros de la superfamilia de las inmunoglobulinas facilitan la adhesión leucocitaria a las células endoteliales que cubren los vasos sanguíneos durante la lesión y el estrés. Los ligandos para esta familia de moléculas de adhesión incluyen a otros miembros de la superfamilia de las inmunoglobulinas, así como a las integrinas.

4. Integrinas: las integrinas son moléculas de adhesión capaces de mediar tanto la adhesión entre células como entre éstas y la ME. Los miembros de esta familia de proteínas heterodiméricas homólogas transmembrana se unen a sus ligandos con afinidad más bien baja; interacciones múltiples de adhesión débil caracterizan la unión y la función de las integrinas. Las integrinas están constituidas por dos cadenas transmembrana, α y β (fig. 2-17D). En la actualidad se conocen por lo menos 19 cadenas α y ocho β . Distintas cadenas α y β se combinan para producir integrinas con propiedades de enlace distintas.

La subunidad de tipo β_2 se expresa sólo en los leucocitos (células blancas de la sangre).

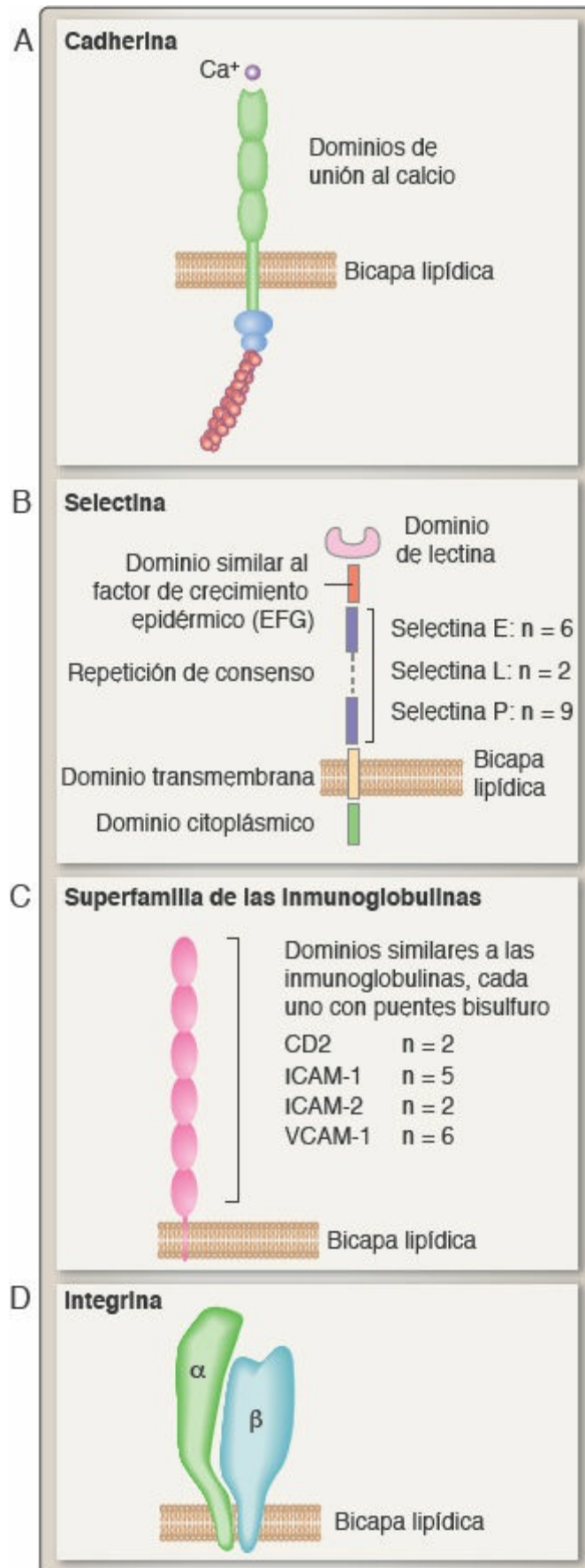


Figura 2.17

Estructura de una molécula de adhesión. **A.** Cadherina. **B.** Selectina. **C.** Superfamilia de las inmunoglobulinas. **D.** Integrina.

- a. Ligandos:** cuando las integrinas median las adhesiones entre células sus ligandos son miembros de la superfamilia de las inmunoglobulinas. Cuando las integrinas unen una célula a la ME es común que el colágeno y la fibronectina funjan como sus ligandos. El dominio de unión celular de una molécula de fibronectina es su sitio de unión a la integrina. Los dominios extracelulares de las integrinas se unen a los componentes de la ME por medio del reconocimiento de un grupo de tres residuos de aminoácidos, arginina, glicina y ácido aspártico, conocidos como **tripéptido RGD** (siglas que se integran a partir de las abreviaturas de una letra para cada uno de los tres aminoácidos). Esta unión desencadena cambios en los dominios citoplásmicos de las integrinas, lo que altera su interacción con las proteínas del citoesqueleto y/u otras que regulan la adhesión celular, el crecimiento y la migración. Las porciones intracelulares de casi todas las integrinas están unidas a haces de filamentos de actina del citoesqueleto. Así, las integrinas median las interacciones entre el citoesqueleto, al interior de la célula, y la ME que circunda a esta última.
- b. Señalización:** las señales que se generan dentro de la célula pueden modificar el estado de activación de ciertas integrinas, lo que altera su afinidad por sus ligandos extracelulares. Por lo tanto, las integrinas tienen una capacidad única para enviar señales a través de la membrana plasmática en ambas direcciones, un proceso denominado **señalización de salida y de entrada**.

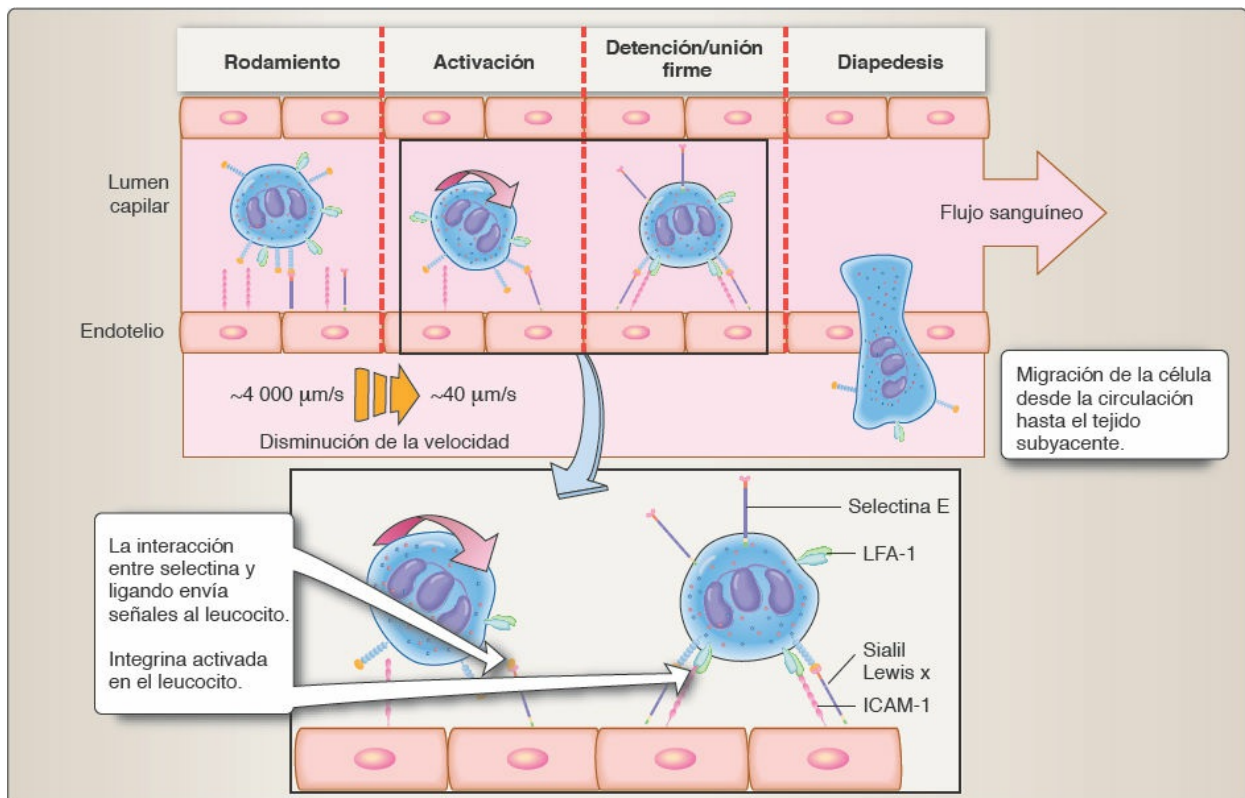
D. Adhesión y enfermedad

La expresión y la función normales de las moléculas de adhesión son necesarias para mantener la salud y la defensa contra la enfermedad. Cuando estas interacciones entre células, entre células y matriz, o ambas, se interrumpen o alteran pueden desencadenarse procesos patológicos. El tráfico o movimiento de las células inmunitarias hacia un sitio de inflamación en un tejido depende de las moléculas de adhesión en los leucocitos, al igual que en el endotelio. La expresión anómala de las moléculas de adhesión interrumpe este proceso. Sin embargo, las moléculas de adhesión también pueden ser explotadas por agentes infecciosos y procesos patológicos. El incremento de la expresión de moléculas de adhesión puede contribuir a trastornos inflamatorios, entre otros asma y artritis reumatoide.

- 1. Extravasación (migración celular desde el torrente sanguíneo hasta el tejido):** cuando un leucocito del sistema inmunitario responde a un agente infeccioso en el tejido, sus moléculas de adhesión deben encontrar sus ligandos y facilitar ese desplazamiento de la célula desde la sangre hasta el tejido (*véase también LIR. Inmunología, fig. 13-3*).
 - a. Pasos:** en este proceso una selectina en los leucocitos se une a su ligando, a

menudo un miembro de la superfamilia de las inmunoglobulinas en la superficie de una célula endotelial. Le sigue entonces el “**rodamiento**” del leucocito a lo largo del endotelio del vaso sanguíneo (fig. 2-18). La **activación** de una integrina en el mismo leucocito ocurre por un mecanismo de salida desencadenado por la señalización generada por la selectina que interactúa con su ligando. La integrina activada puede entonces unirse a su ligando en el endotelio, lo que genera una **detención firme** del leucocito. A esto le sigue la **diapedesis**, o paso por la capa endotelial, y la **extravasación**, o ingreso del leucocito al tejido. La comprensión de estos tres pasos tradicionales de rodamiento, activación y unión firme se enriqueció y refinó en fecha reciente. Rodamiento lento, fortalecimiento de la adhesión, arrastre intraluminal, así como migración paracelular y transcelular se reconocen ahora como pasos independientes adicionales.

- b. Formación de estrías lipídicas:** este mismo proceso general que permite a las células del sistema inmunitario alcanzar el sitio de infección tisular también permite la **formación de estrías lipídicas**, uno de los primeros cambios patológicos en la enfermedad cardiovascular. El proceso aterosclerótico inicia con una lesión en el recubrimiento interno del vaso sanguíneo, el endotelio. Los monocitos se unen al endotelio lesionado por un proceso dependiente de moléculas de adhesión, y luego sufren diapedesis y extravasación hacia el subendotelio. Ahí engloban los lípidos excesivos para convertirse en células espumosas. Las células espumosas se acumulan en la pared del vaso sanguíneo -y forman la placa que se calcifica. Como consecuencia puede ocurrir restricción del flujo sanguíneo (*véase también LIR. Bioquímica, p. 259*).



2. Defectos de las moléculas de adhesión: la expresión anómala de moléculas de adhesión específicas puede impedir el tráfico de los leucocitos hasta los sitios de infección. Las anomalías de la expresión de otras moléculas de adhesión puede tener como consecuencia la alteración de la estructura tisular normal. En ambas situaciones la salud del individuo se compromete.

- a. Transformación epitelio-mesénquimatosa (TEM):** la TEM ocurre cuando las células epiteliales sufren cambios en su adhesión y polaridad. Si bien esto se observa en la embriogénesis, también es una característica común en la evolución del cáncer. La TEM permite que los cánceres adquieran propiedades migratorias e invasivas. Se piensa que los cambios de la expresión o la función de las moléculas de adhesión están implicados en la progresión del cáncer. La mayor parte de los cánceres se origina a partir del tejido epitelial, y la cadherina E es de gran importancia para la organización del epitelio. La función de la cadherina E está alterada en casi todos los tumores epiteliales. Los estudios han demostrado que esta pérdida de adhesión entre células mediada por cadherina E ocurre durante el desarrollo del tumor y también se requiere para la diseminación tumoral subsecuente o metástasis. Debido a que la principal causa de muerte en personas con cáncer es la diseminación metastásica de las células tumorales hay una extensa investigación enfocada en comprender los mecanismos moleculares de adhesión celular y la señalización en este proceso.
- b. Deficiencia de adhesión leucocitaria:** la relevancia de las moléculas de adhesión funcionales en la salud se hace evidente en la **deficiencia de adhesión leucocitaria (DAL)** tipo I, una inmunodeficiencia rara pero relevante. En contraste con los cambios en las moléculas de adhesión en una fase posterior de la vida que pueden ocurrir en la progresión del cáncer, la DAL es un defecto hereditario de la **subunidad β_2 de las integrinas**, que por lo regular se expresa de manera exclusiva en los leucocitos. Por lo tanto, los leucocitos tienen una capacidad limitada para alcanzar los sitios de infección, lo que trae consigo infecciones bacterianas recurrentes. Las personas con DAL no suelen sobrevivir más allá de los 2 años de edad.
- c. Pénfigo:** otra enfermedad que implica defectos de las moléculas de adhesión es el pénfigo, en el que se desarrollan ampulas como consecuencia de una adhesión fallida entre células. El pénfigo es un trastorno autoinmunitario que se caracteriza por la destrucción de las adhesiones celulares mediadas por cadherina. Existen tres tipos de pénfigo que varían en gravedad. Todas las variantes son causadas por autoanticuerpos que se unen a proteínas de una subfamilia de las cadherinas, conocidas como **desmogleínas**. Los anticuerpos que se unen a las desmogleínas impiden su función en la adhesión celular. Así, las células epidérmicas adyacentes son incapaces de adherirse entre sí y se desarrollan ampulas (el **penfigoide** es un grupo de trastornos bulosos relacionados en que autoanticuerpos contra proteínas de

los hemidesmosomas comprometen la fijación de las células a la lámina basal subyacente).

Aplicación clínica 2-4: variantes del pénfigo

De las tres variantes del pénfigo, el pénfigo vulgar es la más común, y se caracteriza por la formación de ampulas orales. El pénfigo foliáceo es el menos grave. Éste se caracteriza por la formación de ampulas costrosas en piel cabelluda, pecho, espalda y cara, y a menudo se diagnostica en forma errónea como eccema o dermatitis. La variedad menos común y más grave de pénfigo es la maligna, conocida como pénfigo paraneoplásico. Éste suele identificarse a la par de otra afección maligna. Aparecen ampulas muy dolorosas en boca, labios y esófago. En esta variante también puede ocurrir una destrucción letal de los alveolos en el tejido pulmonar.

- 3. Incremento de la expresión de moléculas de adhesión e inflamación:** la expresión de un número mayor que el usual de moléculas de adhesión por célula puede tener derivar en una mayor migración de las células hacia una región e inducir una inflamación inapropiada.
 - a. Asma:** si una inflamación inapropiada se cronifica, como en el asma, descubrir el origen de la inflamación persistente es un paso importante para la prevención. En el asma las vías aéreas se contraen e inflaman. Las crisis son a menudo desencadenadas por infecciones virales. La ICAM-1, miembro de la superfamilia de las inmunoglobulinas que suelen facilitar la adhesión entre las células endoteliales y los leucocitos tras la lesión o el estrés, está implicada en la patogenia del asma. En las vías respiratorias de individuos con asma se observa incremento de la expresión de ICAM-1. Esto permite que un número alto inapropiado de células inmunitarias migre al sitio, lo que estimula la inflamación crónica.
 - b. Artritis reumatoide:** la patogenia de otro trastorno inflamatorio, la artritis reumatoide, también puede incluir una mayor expresión de moléculas de adhesión. En este trastorno autoinmunitario las células del hueso tienen una mayor expresión de moléculas de adhesión. En la artritis reumatoide la inflamación sinovial se asocia con una mayor adhesión leucocitaria. Se ha demostrado la implicación selectiva de la integrina LFA-1 y de ICAM-2. La inhibición de ciertas moléculas de adhesión es una terapia potencial para la artritis reumatoide.
- 4. Moléculas de adhesión como receptores de agentes infecciosos:** las moléculas de adhesión pueden facilitar la inflamación y la infección por otro mecanismo adicional. Debido a que las moléculas de adhesión tienen una amplia expresión en las células humanas, y puesto que los virus necesitan una proteína de unión en el hospedero para iniciar la infección, las moléculas de adhesión pueden en ocasiones desempeñar este papel. La misma molécula ICAM-1 que media la adhesión de los leucocitos a las células endoteliales también se utiliza como receptor por el grupo principal de rinovirus, el agente etiológico más importante del resfriado común. De igual manera las infecciones por rinovirus son una causa importante de exacerbaciones del asma. El bloqueo

de ICAM-1 puede ser una estrategia terapéutica para impedir las infecciones por rinovirus.

Resumen del capítulo

- Los tejidos están compuestos por células y macromoléculas extracelulares que son producidas por las células del tejido. Una porción sustancial del volumen tisular está ocupada por ME.
- La ME contiene proteoglicanos, proteínas fibrosas y proteínas de adhesión.
- Los proteoglicanos están compuestos por glucosaminoglicanos y proteínas de enlace pequeñas. Aportan resiliencia y resistencia ante las fuerzas de compresión.
- Las proteínas fibrosas incluyen el colágeno y la elastina. El colágeno forma fibras firmes que resisten las fuerzas de cizallamiento. La elastina permite a los tejidos estirarse y recuperar su forma sin desgarrarse. Las anomalías en las proteínas fibrosas generan:
 - Escorbuto—anomalías de la síntesis de colágeno secundarias a carencia de vitamina C en la dieta.
 - Osteogénesis imperfecta—trastornos hereditarios del colágeno que se caracterizan por huesos débiles.
 - Síndrome de Ehlers-Danlos—se caracteriza por articulaciones hiperlaxas y piel hiperextensible.
 - Síndrome de Marfan—la fibrina 1 defectuosa compromete el mantenimiento de la elastina y trae consigo defectos en aorta, ojo y esqueleto.
 - Deficiencia de antitripsina α_1 —predispone a los individuos al enfisema. Los efectos proteolíticos de la elastasa sobre la elastina carecen de restricción cuando existe una cantidad insuficiente de antitripsina α_1 .
- La ME se mantiene en remodelamiento continuo, regulado por la actividad de las metaloproteinasas de la matriz.
- La adhesión celular es necesaria para una estructura tisular normal.
- Las uniones celulares están compuestas por moléculas de adhesión que median la unión entre células y entre éstas y la ME. Las **familias de células de adhesión** incluyen las siguientes:
 - Cadherinas—se unen a las cadherinas de otras células para proveer una adhesión duradera entre las células en los tejidos.
 - Selectinas—se unen a ligandos que contienen carbohidratos en otras células y median el movimiento de los leucocitos.
 - Miembros de la superfamilia de las inmunoglobulinas—afinan y regulan las adhesiones entre células.
 - Integrinas—median las adhesiones tanto entre células como entre éstas y la ME.
- El compromiso de la adhesión celular puede inducir enfermedad.
- Extravasación—el proceso normal de desplazamiento de un leucocito hacia el interior de un área tisular de infección también puede ser utilizado por los monocitos en la formación de las estrías lipídicas.
- Los cambios en la expresión de las moléculas de adhesión pueden estar implicados en la progresión del cáncer.
- La deficiencia de las subunidades β_2 de la integrina determina la falta de adhesión leucocitaria y la muerte por infección a edad temprana.
- Un incremento de la expresión de moléculas de adhesión puede fomentar la inflamación y participar en la patogenia de la artritis reumatoide.
- Las moléculas de adhesión pueden ser explotadas por virus, entre ellos el rinovirus, que las utilizan como receptores para dar inicio a infecciones en el humano.

Preguntas de estudio

Elija la **RESPUESTA** correcta.

- 2.1 ¿Cuál de las siguientes es un componente de la matriz extracelular relacionado de manera correcta con su función?
- A. La elastina forma fibras de glucoproteína duras que son resistentes a las fuerzas de cizallamiento.
 - B. La laminina es la glucoproteína de adhesión principal en el tejido conectivo.
 - C. Los glucosaminoglucanos forman un gel hidratado que ayuda a resistir las fuerzas de compresión.
 - D. La fibronectina permite que la piel y los pulmones se estiren sin desgarrarse.
 - E. El colágeno confiere resiliencia a tejidos como el cartílago.

Respuesta correcta = C. Los glucosaminoglucanos forman un gel hidratado que ayuda a resistir las fuerzas de compresión. El colágeno es una glucoproteína que ayuda a los tejidos a resistir las fuerzas de cizallamiento. La elastina es una proteína fibrosa (no glucosilada) que imparte a los tejidos propiedades similares al hule. La fibronectina es una proteína de adhesión multifuncional. Los glucosaminoglucanos forman geles hidratados e imparten resiliencia a los tejidos. La laminina, similar en estructura a la fibronectina, es una proteína de adhesión.

- 2.2 A un hombre de 78 años de edad se le diagnostica escorbuto. Los defectos de su colágeno se deben a
- A. Un defecto genético que impide la formación de hélices triples estables de colágeno.
 - B. Compromiso de la capacidad para hidroxilar residuos de Pro y Lys.
 - C. Incapacidad para formar enlaces cruzados entre residuos de Lys para formar enlaces cruzados de desmosina.
 - D. Mutaciones que sustituyen la Gly por otros aminoácidos más largos.
 - E. Destrucción de las moléculas de tropocolágeno mediada por vitamina C.

Respuesta correcta = B. Compromiso de la capacidad para hidroxilar residuos de Pro y Lys. El escorbuto no es una deficiencia genética, sino adquirida, de vitamina C. La vitamina C es necesaria para la hidroxilación de los residuos de Pro y Lys. El escorbuto no implica mutaciones, destrucción del colágeno ya sintetizado, o capacidad para formar enlaces cruzados de desmosina. La vitamina C no media la degradación del colágeno.

- 2.3 ¿Cuál de las siguientes propiedades es única en las adhesiones celulares mediadas por cadherinas?
- A. Las cadherinas son proteínas transmembrana; otras moléculas de adhesión son intracelulares.
 - B. Las cadherinas median la adherencia entre las células y la matriz, no entre células.
 - C. Las cadherinas tienen una unión homofílica, y otras cadherinas funcionan como sus ligandos.
 - D. Las cadherinas median la señalización bidireccional entre el citoesqueleto y la ME.
 - E. Las cadherinas en una célula se unen a ligandos glucosilados en otra célula.

Respuesta correcta = C. Las cadherinas tienen unión homofílica, en la que otras cadherinas funcionan como sus ligandos. La característica única de las selectinas, no de las cadherinas, es que se unen a ligandos que contienen carbohidratos. Todas las moléculas de adhesión son proteínas transmembrana capaces de mediar la adhesión entre células. Las integrinas facilitan la adhesión entre células y entre éstas y la ME, y tienen señalización de entrada y salida.

- 2.4 Una glucoproteína en la superficie de una célula es el ligando de una molécula de adhesión específica. Por tanto, ¿a qué familia tiene más probabilidad de pertenecer esa molécula de adhesión?
- A. Cadherinas.
 - B. Colágenos.
 - C. Superfamilia de las inmunoglobulinas.
 - D. Integrinas.
 - E. Selectinas.

Respuesta correcta = E. Las selectinas son moléculas de adhesión que se unen a ligandos que contienen carbohidratos. Las cadherinas se unen a otras cadherinas. Los miembros de la superfamilia de las inmunoglobulinas a menudo tienen integrinas como ligandos. Además, las integrinas pueden mediar las interacciones entre la célula y la matriz, por lo que tienen a los componentes de la ME, entre otros la fibronectina, como ligandos. Los colágenos son proteínas fibrosas de la ME, no una familia de moléculas de adhesión.

- 2.5 En un individuo con deficiencia de antitripsina α_1 el enfisema puede derivar de la degradación extensa de
- A. Colágeno.
 - B. Elastina.
 - C. Glucosaminoglucano.
 - D. Laminina.
 - E. Proteoglucano.

Respuesta correcta = B. La elastina en los pulmones puede degradarse en abundancia cuando existe deficiencia de antitripsina α_1 , el inhibidor principal de la elastasa. Otros componentes de la ME, como colágeno, glucosaminoglucanos, proteoglucanos y laminina, no son degradados por la elastasa. (Obsérvese que si bien el nombre antitripsina α_1 enfatiza el papel inhibitorio de esta enzima sobre la proteasa tripsina en situaciones fisiológicas, es el regulador principal de la enzima proteolítica elastasa. La elastasa degrada a la elastina, en particular de no ser limitada por la antitripsina α_1).

- 2.6 ¿Cuál de los siguientes es un componente de la matriz extracelular relacionado en forma correcta con su función?
- A. El colágeno forma fibras de proteína firmes que son resistentes a las fuerzas de cizallamiento.
 - B. La elastina es la glucoproteína de adhesión principal en el tejido conectivo.
 - C. La fibronectina forma un gel hidratado para permitir a la ME resistir las fuerzas de compresión.
 - D. Los glucosaminoglucanos permiten a la piel y los pulmones estirarse sin romperse.
 - E. La laminina imparte resiliencia a tejidos como el cartílago.

Respuesta correcta = A. El colágeno forma fibras firmes que imparten fuerza y resistencia contra las fuerzas de cizallamiento en los tejidos que la contienen. La elastina es una proteína fibrosa que confiere a los tejidos propiedades similares al hule. La fibronectina es una proteína de adhesión multifuncional. Los glucosaminoglucanos forman geles hidratados e imparten resiliencia a los tejidos. La laminina, similar en estructura a la fibronectina, es una proteína de adhesión.

- 2.7 Una mujer de 32 años de edad con lupus eritematoso sistémico (LES) presenta dolor e inflamación articular, acompañados de compromiso de la capacidad para la compresión/deformación del cartílago. ¿Cuál de las siguientes describe mejor al componente anómalo de la matriz extracelular y el impacto que tiene sobre el cartílago en esta paciente con LES?
- A. El colágeno en el cartílago con LES carece de hidroxilisina y es menos estable.
 - B. La elastina del cartílago en el LES es incapaz de estirarse, de modo que éste no puede expandirse.
 - C. El exceso de colágeno en el cartílago en el LES produce rigidez articular.
 - D. La adhesión mediada por laminina se interrumpe, lo que hace que el cartílago en el LES sea más difuso.
 - E. La disminución de proteoglucanos genera anomalías de la resiliencia del cartílago en el LES.

Respuesta correcta = E. La menor cantidad de proteoglucanos en el cartílago comprometería la resiliencia del mismo. Colágeno, elastina y laminina no contribuyen en gran medida a la propiedad conocida como resiliencia del cartílago, que depende de los geles hidratados formados por los proteoglucanos.

- 2.8 ¿Cuál de las propiedades siguientes es única a la adhesión celular mediada por selectinas?
- A. Las selectinas son proteínas transmembrana; otras moléculas de adhesión son intracelulares.
 - B. Las selectinas median la adhesión entre células y matriz, no entre células.
 - C. Las selectinas tienen unión homofílica, y otras selectinas actúan como sus ligandos.
 - D. Las selectinas median la señalización bidireccional entre el citoesqueleto y la ME.
 - E. Las selectinas de una célula se unen a ligandos glucosilados en otra célula.

Respuesta correcta = E. La característica única a las selectinas es que se unen a ligandos que contienen carbohidratos. Todas las moléculas de adhesión son proteínas transmembrana capaces de mediar la adhesión entre células. Las integrinas facilitan la adhesión entre células y entre éstas y la ME, y permiten la señalización de salida y entrada. Las cadherinas tienen unión homofílica y utilizan otras cadherinas como ligandos.

- 2.9 La fibronectina es el ligando de una molécula de adhesión específica. Por lo tanto, ¿a qué familia tiene más probabilidad de pertenecer esa molécula de adhesión?

- A. Cadherinas.
- B. Colágenos.
- C. Superfamilia de las inmunoglobulinas.
- D. Integrinas.
- E. Selectinas.

Respuesta correcta = D. La fibronectina es un componente de la ME y las integrinas son un tipo de molécula de adhesión capaz de mediar la unión entre células y ME. Las cadherinas, los miembros de la superfamilia de las inmunoglobulinas y las selectinas median tan solo la adhesión entre células. El colágeno no es una molécula de adhesión, sino una proteína fibrosa en la matriz extracelular.

2.10 ¿La unión con cuál de los tipos de moléculas de adhesión siguientes bloquea los tratamientos con potencial de beneficiar la prevención de la infección por rinovirus?

- A. ICAM-1.
- B. ICAM-2.
- C. Selectina L.
- D. Cadherina P.
- E. VLA-4.

Respuesta correcta = A. El rinovirus utiliza moléculas de adhesión ICAM-1 en las células endoteliales de las vías respiratorias del hospedero. Ninguna de las otras moléculas de adhesión mencionadas es utilizada por el rinovirus con este fin.

Membranas biológicas

3

I. GENERALIDADES

Las membranas constituyen el límite externo de cada célula y ciertos organelos. Las **membranas plasmáticas** son estructuras celulares con permeabilidad selectiva que separan el interior del medio extracelular. Se permite que ciertas moléculas ingresen y egresen de la célula al ser transportadas a través de la membrana plasmática.

Las membranas plasmáticas están compuestas por lípidos y proteínas que constituyen su estructura y también facilitan la función celular. Por ejemplo, la adhesión y la señalización son procesos celulares que se inician en la membrana plasmática. Las membranas plasmáticas también funcionan como puntos de anclaje para las proteínas del citoesqueleto intracelular y para los componentes de la matriz extracelular fuera de las células.

La estructura básica de una membrana biológica corresponde a una **bicapa fosfolipídica** (fig. 3-1). Dos láminas antiparalelas de fosfolípidos forman la membrana que circunda los contenidos internos de la célula. La capa de la membrana fosfolipídica más cercana al citosol es la **lámina interna**, en tanto la que se ubica más cerca del ambiente externo es la **lámina externa**. Moléculas de colesterol se intercalan o acomodan entre las moléculas de fosfolípidos. Las proteínas también se asocian con la membrana para habilitar funciones biológicas con base en la necesidad de cada célula en particular, lo que incluye el transporte de moléculas de señalización específicas o la respuesta a las mismas. Todos estos componentes de la membrana son importantes para su integración y para establecer una barrera estable, no obstante dinámica, a fin de mantener el ambiente interno de la célula al tiempo que se facilita su función biológica.

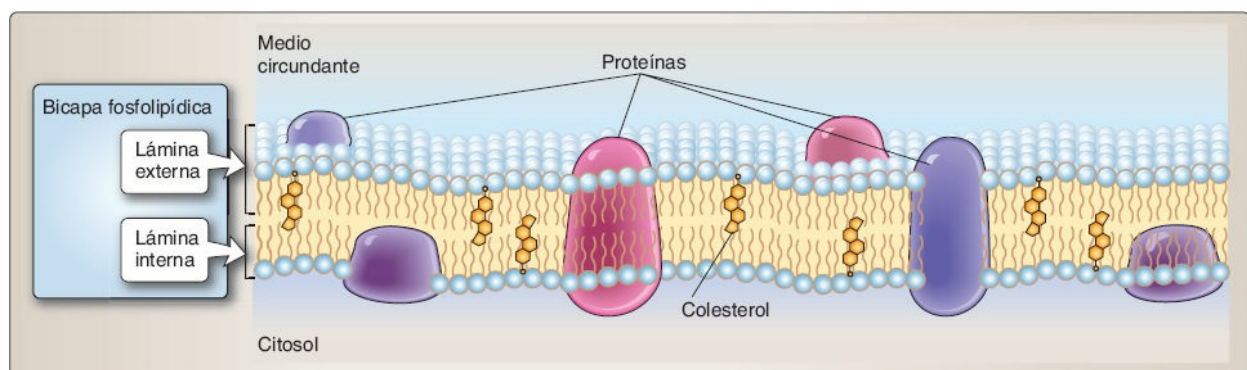


Figura 3-1
Estructura de la membrana plasmática.

II. COMPONENTES

Todas las membranas de la célula, incluidas las plasmáticas, las de los organelos y las vesículas intracelulares (estructuras limitadas por membrana por dentro de la membrana plasmática), están compuestas por los mismos materiales. Los componentes principales de todas las membranas biológicas son lípidos y proteínas. Existen varios tipos de lípidos para dar estructura, soporte y función a la membrana. Las proteínas de la membrana también desempeñan papeles tanto estructurales como funcionales.

A. Lípidos

En la mayor parte de las membranas celulares los lípidos son el tipo de macromolécula presente más abundante. Las membranas plasmáticas y de los organelos contienen entre 40 y 80% de lípidos. Estos lípidos aportan tanto la estructura básica como el marco de soporte de la membrana, y también regulan su función. En las membranas celulares se identifican tres tipos de lípidos: fosfolípidos, colesterol y glucolípidos.

- 1. Fosfolípidos:** los más abundantes entre los lípidos de membrana son los fosfolípidos. Se trata de compuestos iónicos polares con naturaleza **anfipática**. Esto es, tienen componentes tanto hidrofílicos como hidrofóbicos. La porción hidrofílica o polar está en el “grupo de la cabeza” (fig. 3-2). En el grupo de la cabeza se ubican el fosfato y un alcohol unido al mismo. El alcohol puede ser de serina, etanolamina, inositol o colina. Así, entre los nombres de los fosfolípidos figuran **fosfatidilserina**, **fosfatidiletanolamina**, **fosfatidilinositol** y **fosfatidilcolina**. Si bien todos estos fosfolípidos contienen una molécula denominada glicerol, el fosfolípido de membrana **esfingomielina** tiene el alcohol colina en su grupo de cabeza y contiene esfingosina en vez de glicerol (fig. 3-3).

La porción hidrofóbica del fosfolípido es una cola hidrocarbonada larga de ácidos grasos. Mientras los grupos de cabeza polares de la lámina externa se extienden hacia el exterior en dirección al medio circundante, las colas de ácidos grasos se extienden hacia el interior de la bicapa fosfolipídica. Los ácidos grasos pueden ser saturados y contener el número máximo de átomos de hidrógeno unidos a sus átomos de carbono, o insaturados con uno o más enlaces dobles entre dos carbonos (*véase también LIR. Bioquímica, cap. 18*). La longitud de las cadenas de ácidos grasos y su grado de saturación afectan la estructura de la membrana. Las cadenas de ácidos grasos en las membranas suelen presentar movimientos como flexión (inclinación o flexión), rotación y desplazamiento lateral (fig. 3-4). Cuando existe un doble enlace entre carbonos se forma un recodo en la cadena, lo que limita ciertos tipos de movimiento e impide que los ácidos grasos se acerquen demasiado uno a otro. Los fosfolípidos en las membranas plasmáticas de las células saludables no migran o se transponen de una lámina a otra. (Sin embargo, durante el proceso de muerte celular programada las enzimas catalizan el movimiento de la fosfatidilserina desde la lámina interna hasta la externa [*véase también el*

capítulo 23].)

- Colesterol:** otro componente principal de las membranas celulares es el colesterol. Una molécula anfipática, el colesterol, contiene un grupo hidroxilo polar y también un anillo esteroide hidrofóbico con un carbohidrato enlazado (fig. 3-5). El colesterol se encuentra disperso en las membranas celulares, intercalado entre fosfolípidos. Su grupo hidroxilo polar se ubica cerca de los grupos de cabeza polares de los fosfolípidos, en tanto el anillo esteroide y las colas hidrocarbonadas del colesterol se orientan en paralelo a las de los fosfolípidos (fig. 3-6). El colesterol se acomoda en los espacios generados por los recodos en las colas de los ácidos grasos insaturados, lo que disminuye la capacidad de esos ácidos grasos de entrar en movimiento y, por ende, provoca estabilización y reforzamiento de la membrana.

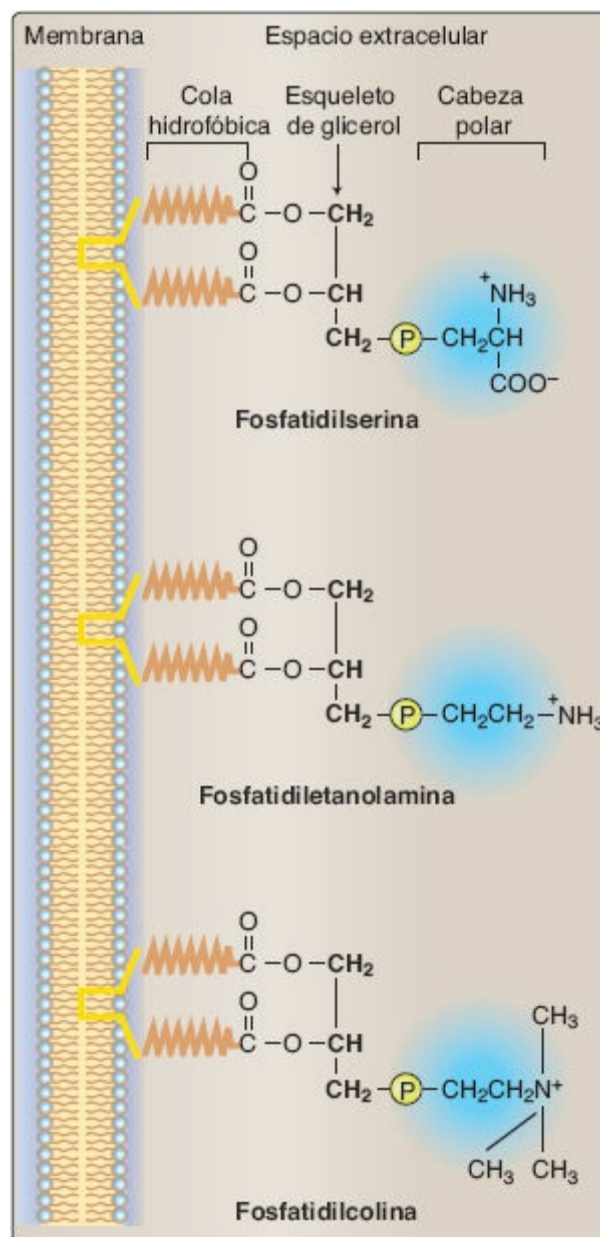


Figura 3-2
Estructuras de algunos fosfolípidos.

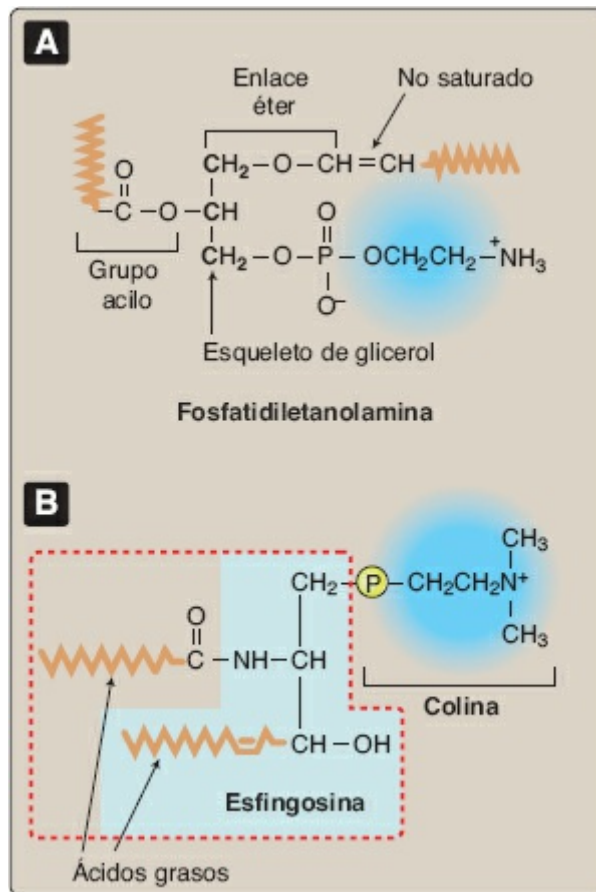


Figura 3-3
Esqueletos de glicerol (A) y esfingosina (B) en los fosfolípidos.

- 3. Glucolípidos:** los glucolípidos son lípidos con un carbohidrato enlazado que se identifican en las membranas celulares en concentración menor que los fosfolípidos y el colesterol. La estructura del carbohidrato de un glucolípidos siempre se orienta hacia el exterior de la célula, y se proyecta al ambiente. Los glucolípidos ayudan a formar la cubierta de carbohidratos que se observa en las células y participa en las interacciones entre éstas. Son una fuente de antígenos de grupos sanguíneos y también actúan como receptores para toxinas, como las del cólera y el tétanos.

B. Proteínas

Mientras los lípidos forman la estructura principal de la membrana, las proteínas son en gran medida responsables de muchas de las funciones biológicas de esta estructura. Por ejemplo, algunas proteínas de la membrana participan en el transporte de materiales hacia el interior y el exterior de las células (véase la [unidad III](#)). Otras funcionan como receptores para hormonas o factores de crecimiento (véase la [unidad IV](#)). Los tipos de proteínas en la membrana plasmática varían según el tipo de célula. Sin embargo, todas las proteínas de membrana se relacionan con ésta por uno de tres mecanismos básicos.

- 1. Asociaciones de las proteínas de membrana:** mientras algunas proteínas atraviesan la membrana con estructuras que pasan por ambas láminas y se extienden desde el ambiente hasta el citoplasma, otras están ancladas a los

lípidos de la membrana y otras más sólo forman un vínculo periférico con la cara citosólica de la membrana plasmática (fig. 3-7).

- a. Proteínas transmembrana:** las proteínas transmembrana están incluidas en la bicapa lipídica de la membrana y se extienden desde el medio circundante hasta el citosol. Algunas proteínas transmembrana tienen una región transmembrana, en tanto otras cuentan con varias. Algunos receptores de hormonas son proteínas con siete regiones diferenciadas que atraviesan la membrana (receptores transmembrana de 7 pasos o 7 asas). Todas las proteínas transmembrana tienen componentes hidrofílicos e hidrofóbicos, según la naturaleza química de los aminoácidos que las constituyen. Estas proteínas se orientan con sus porciones hidrofílicas en contacto con el ambiente exterior acuoso y el citosol, y sus porciones hidrofóbicas en contacto con las colas de ácidos grasos de los fosfolípidos. Suele ocurrir que las proteínas atraviesan las membranas celulares al adoptar una estructura que contiene una o más **hélices α** (véase *LIR. Bioquímica*, caps. 2 y 3, en que se presenta un análisis sobre la estructura de los aminoácidos y las proteínas).
- b. Proteínas ancladas a lípidos:** los miembros de la segunda categoría de proteínas de membrana son las **proteínas ancladas a lípidos** que están unidas mediante enlaces covalentes a una porción de un lípido, sin ingresar a la zona central de la bicapa de la membrana. Tanto las proteínas transmembrana como las ancladas a lípidos son **proteínas integrales de la membrana**, toda vez que sólo pueden eliminarse de la membrana al destruir toda su estructura.

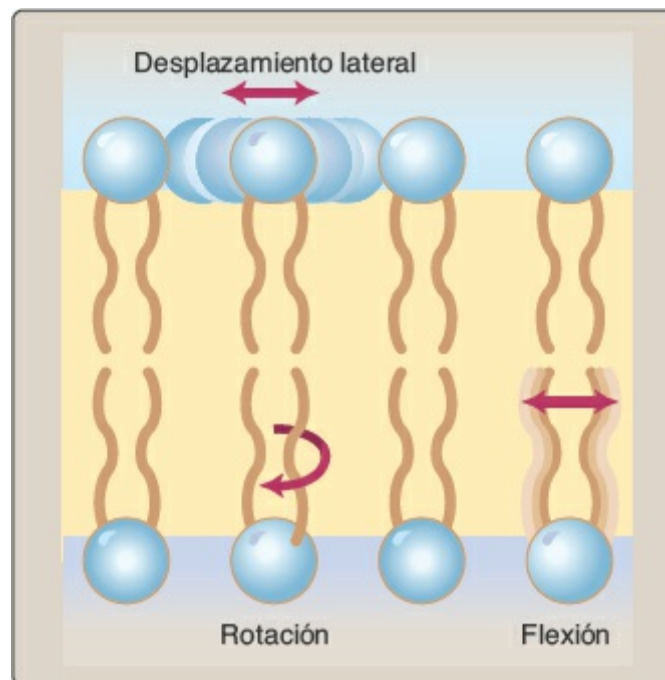


Figura 3-4

Tipos de movimiento de los fosfolípidos de membrana.

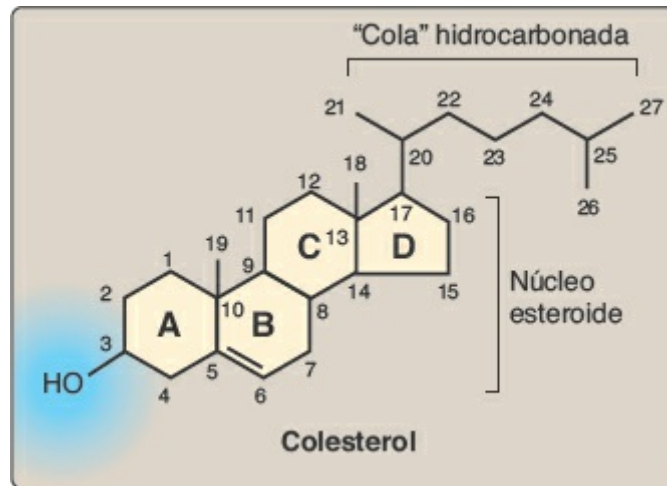


Figura 3-5
Estructura del colesterol.

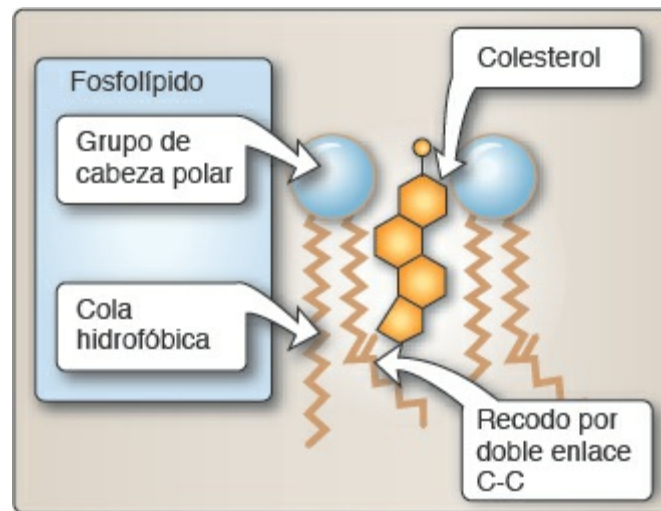


Figura 3-6
Colesterol y fosfolípidos en las membranas.

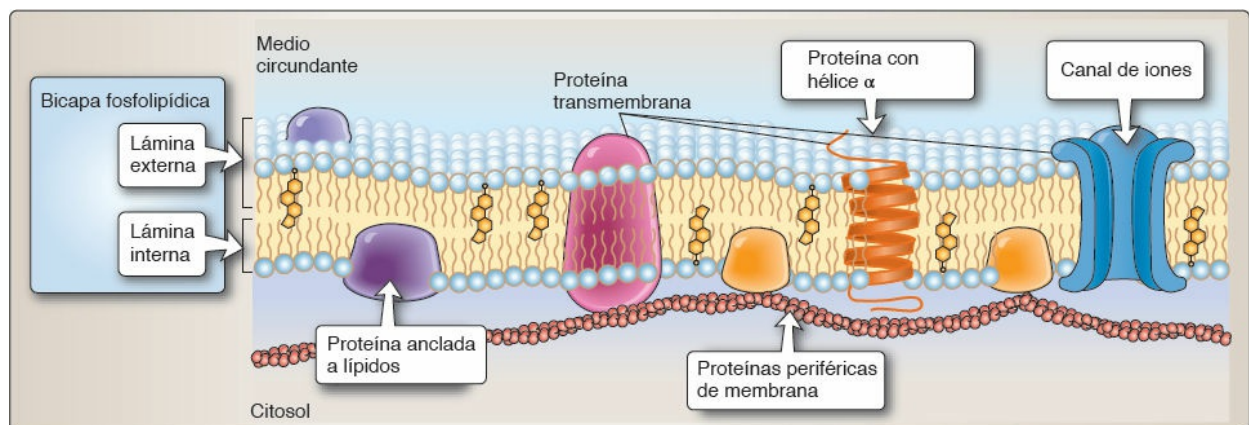


Figura 3-7
Relaciones de las proteínas con las membranas.

- c. **Proteínas periféricas de membrana:** son las proteínas en la tercera categoría; se localizan en el lado citosólico de la membrana y sólo se unen

de manera indirecta a los lípidos de la misma. Estas proteínas se unen a otras proteínas de membrana que tienen anclaje directo en los lípidos. Las proteínas del citoesqueleto, incluidas las implicadas en la formación del esqueleto de membrana de espectrina de los eritrocitos, son ejemplos de proteínas periféricas de membrana (véase el capítulo 4).

2. **Funciones de las proteínas de membrana:** las proteínas de membrana permiten a las células desempeñarse como miembros de un tejido (fig. 3-8). Por ejemplo, las **moléculas de adhesión celular** son proteínas que se extienden a la superficie celular y facilitan el contacto entre células (véase el capítulo 2). Otras proteínas de membrana actúan como **canales iónicos** y **proteínas transportadoras** para permitir a las moléculas entrar y salir de una célula (véase la unidad III). Las proteínas de membrana que son **receptores de ligandos** permiten a las células responder a hormonas y otras moléculas de señalización (véase la unidad IV). Los ejemplos precedentes de proteínas de membrana corresponden a proteínas transmembrana integrales, cuyas estructuras atraviesan la bicapa. Entre las proteínas de membrana ancladas a lípidos están las **proteínas G**, que participan en la señalización celular en respuesta a ciertos ligandos (véase el capítulo 17). Las proteínas periféricas de membrana incluyen las **proteínas del citoesqueleto** que se anclan a la membrana, regulan su configuración y estabilizan su estructura (véase el capítulo 4). Otras proteínas periféricas de membrana también están implicadas en la señalización celular e incluyen enzimas ancladas a la lámina interna de la membrana, que se activan una vez que una hormona se une a un receptor proteico (véase el capítulo 17).

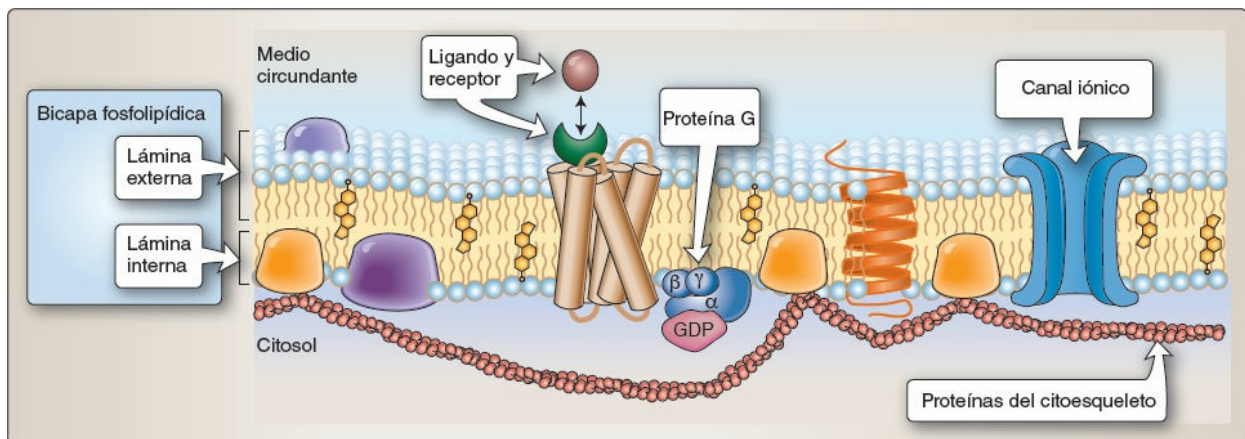


Figura 3-8
Funciones de las proteínas de membrana.

III. ESTRUCTURA

Las proteínas y los lípidos de una membrana celular están dispuestos de modo tal que forman una estructura externa estable para la célula. Los componentes de la membrana, incluidos lípidos y proteínas, carecen de una fijación rígida en un sitio específico. Ambos pueden mostrar varios tipos de movimiento, como se describió

para los fosfolípidos (véase fig. 3-4). Las proteínas de membrana también pueden desplazarse en sentido lateral y rotar. Por efecto de la composición y la naturaleza dinámica de los componentes de la membrana, ésta es en gran medida de naturaleza fluida, lo opuesto a lo sólido o lo rígido. A pesar de su fluidez la estructura de la membrana es muy estable y da gran soporte a la célula. La disposición de los fosfolípidos provee la estructura primaria, que es enriquecida entonces por el colesterol, y en la que las proteínas desempeñan papeles funcionales.

A. Disposición de la bicapa

Los fosfolípidos de la membrana están orientados con sus colas de ácidos grasos hidrofóbicas en sentido contrario a los fluidos acuosos polares tanto del citosol como del medio circundante (como la sangre u otros fluidos celulares, entre ellos la linfa). Las porciones hidrofílicas de los fosfolípidos están orientadas hacia el ambiente polar. Se requieren dos capas de fosfolípidos para establecer esta estructura (fig. 3-9). Los fosfolípidos de cada capa adoptan una orientación opuesta entre sí. Mientras los grupos de cabeza polares de una capa (lámina externa) de los fosfolípidos se orientan hacia el exterior, los de la otra capa (lámina interna) lo hacen hacia el interior. Se forma así una región central no polar o hidrofóbica, en el que las colas de los ácidos grasos de las dos láminas tienen contacto entre sí.

B. Asimetría

Las colas de ácidos grasos de todos los fosfolípidos presentan estructuras muy similares, y la identidad de una molécula específica de fosfolípido se determina a partir del alcohol ubicado en su grupo de la cabeza, como se menciona antes (sección II.A.1). Algunos fosfolípidos se ubican en la lámina externa, en tanto otros se observan con más frecuencia en la lámina interna. En las membranas plasmáticas de casi todas las células humanas la fosfatidilcolina y la esfingomiélin se encuentran en la lámina externa, orientadas hacia el medio circundante, en tanto fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina y fosfatidilinositol se ubican en la lámina interna orientadas hacia el citosol (fig. 3-10). Como también se menciona antes (sección II.A.1), durante el proceso de apoptosis, o muerte celular programada, la fosfatidilserina se transfiere por medios enzimáticos de la lámina interna a la lámina externa de la membrana. La presencia de fosfatidilserina en la lámina externa desencadena entonces la remoción fagocítica de las células en proceso de muerte, lo que hace aún más énfasis en que el mantenimiento de la asimetría de la membrana es importante para el funcionamiento normal de la célula.

Además de una distribución asimétrica de los fosfolípidos entre las láminas de la membrana, los glucolípidos tienen de igual modo una disposición diferencial y siempre se encuentran en la lámina externa, al tiempo que su carbohidrato se proyecta alejándose de la célula. Las glucoproteínas tienen orientación similar en la lámina externa con sus carbohidratos proyectados hacia el ambiente. Las proteínas periféricas de membrana sólo están unidas a la lámina interna de la membrana, de frente al citoplasma. Así, las láminas interna y externa de la membrana cuentan con una composición diferente y cada una tiene funciones

distintas. Sin embargo, el colesterol puede transponerse o moverse con facilidad de una lámina a la otra, y se distribuye a ambos lados de la bicapa lipídica.

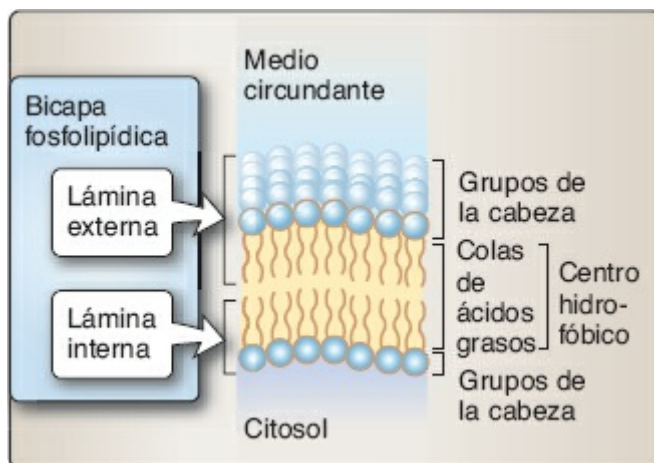


Figura 3-9
Disposición de los fosfolípidos de membrana en una bicapa.

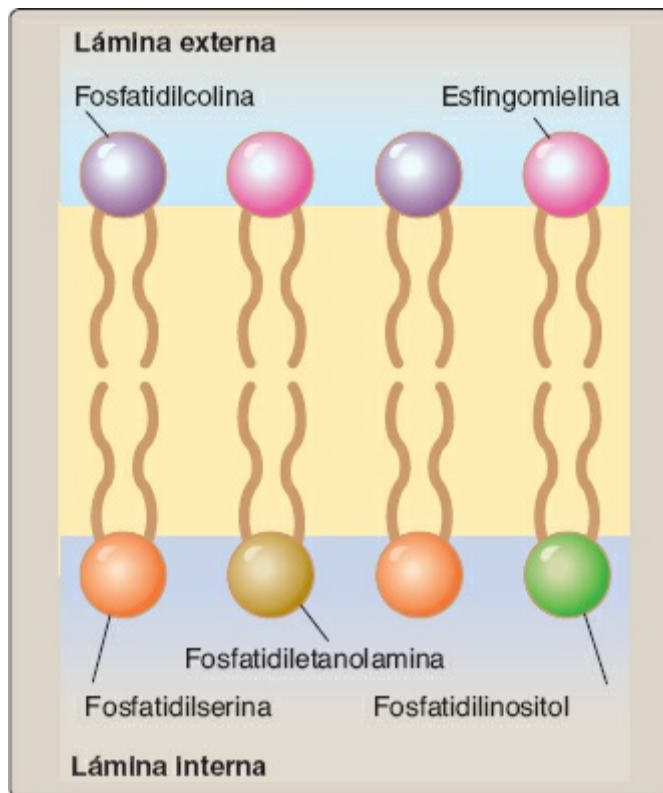


Figura 3-10
Asimetría de las membranas.

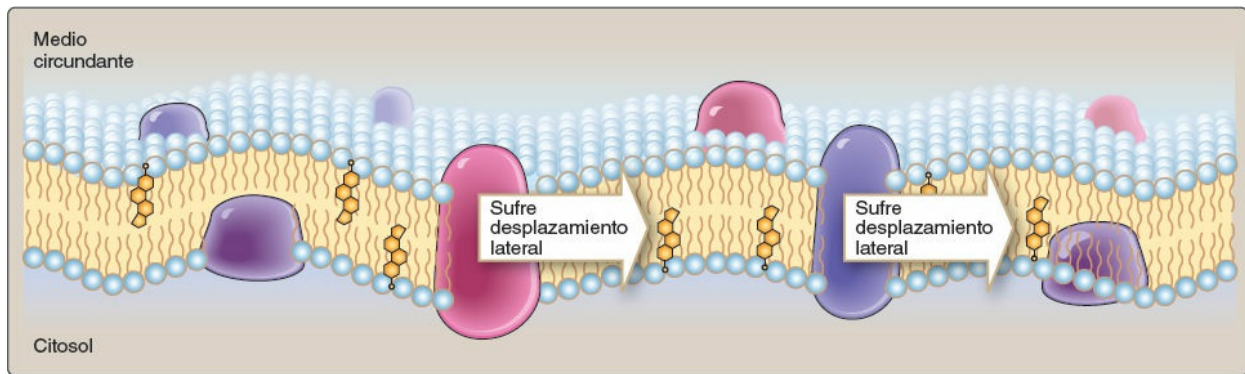


Figura 3-11
Modelo del mosaico fluido.

C. Modelo del mosaico fluido

Durante varias décadas el modelo de membrana propuesto por Singer y Nicholson en 1972 se ha utilizado para describir a las membranas plasmáticas. La membrana se describe como un fluido por efecto de la capacidad de los lípidos para difundirse en sentido lateral en el plano de la membrana. La estructura entera se compara con un mar que fluye. Y, como un mosaico, las proteínas de membrana están dispersas por toda la estructura. Muchas de las proteínas de membrana conservan la capacidad para desplazarse en sentido lateral y se les compara con témpanos que flotan en un mar de lípidos (fig. 3-11).

D. Cúmulos lipídicos

Los **cúmulos lipídicos (o balsas lipídicas)** son microdominios especializados de las membranas celulares, ricos en esfingolípidos y colesterol (fig. 3-12). Las funciones de los cúmulos lipídicos incluyen el transporte del colesterol, la endocitosis y la transducción de señales. La hipótesis de los cúmulos lipídicos asume que el colesterol se combina con los glucoesfingolípidos (fosfolípidos que cuentan con cadenas acilo rectas) para formar estructuras transitorias que se aprecian como “balsas” que flotan en un mar de fosfolípidos creado por los lípidos poco ordenados de las porciones circundantes de la membrana. Las cadenas de ácidos grasos de los fosfolípidos en los cúmulos se notan extendidas y más compactadas. El tamaño promedio, la distribución y el periodo de vida de los cúmulos lipídicos no están bien definidos, y las fuerzas que inducen su formación no se comprenden en su totalidad. Parece existir una atracción intensa entre los esfingolípidos y el colesterol, y repulsión entre los fosfolípidos y los esfingolípidos. Es posible que las fuerzas de repulsión desempeñen un papel importante en la formación de los cúmulos. Es difícil estudiar los cúmulos lipídicos en las células vivas y las estructuras son demasiado pequeñas para observarse mediante microscopia de luz; sin embargo, se describen tipos específicos de estructuras en los cúmulos lipídicos.

Los tipos de cúmulos lipídicos incluyen el plano, las membranas ricas en glucoesfingolípidos (MRG) y las **caveolas**. Los cúmulos planos se hallan en continuidad con el plano de la membrana plasmática y carecen de características morfológicas distintivas. Las caveolas, por su parte, son invaginaciones de la

membrana plasmática con configuración en matraz que contienen la proteína **caveolina**. La presencia de caveolina produce un cambio local en la morfología de la membrana (fig. 3-13). Las caveolas se identifican en distintos tejidos, en particular en las células endoteliales, pero no existen en los tejidos neuronales. Muchos lípidos y proteínas se encuentran en concentración alta en las caveolas, entre otros el ácido araquidónico, un ácido graso implicado en la señalización celular, ciertos receptores de factores de crecimiento, integrinas y receptores de insulina.

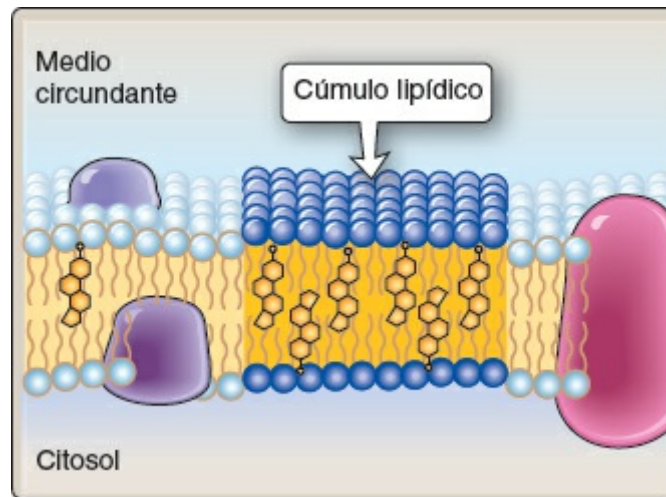


Figura 3-12
Cúmulo lipídico.

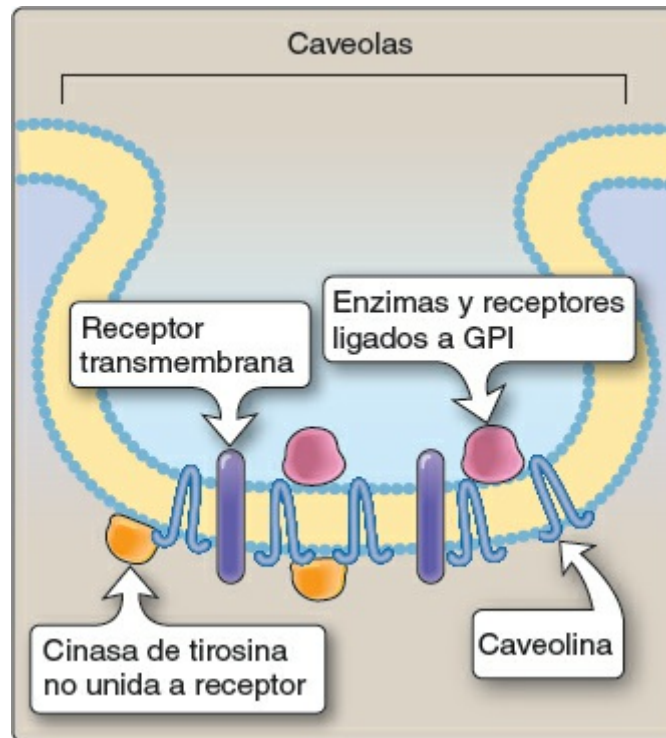


Figura 3-13
Caveolas.

Resumen del capítulo

- Las membranas plasmáticas son las estructuras más externas de las células eucariotas y tienen permeabilidad selectiva.
- Todas las membranas biológicas tienen la misma estructura básica.
- Los lípidos suelen ser el tipo de macromolécula más abundante en las membranas celulares.
- Los fosfolípidos y el colesterol son lípidos anfipáticos que forman la estructura básica de las membranas celulares.
- Las proteínas asociadas con las membranas pueden ser transmembrana, ancladas a lípidos o periféricas.
- Las proteínas de membrana actúan como canales de iones, proteínas de transporte, receptores de ligandos y componentes del citoesqueleto.
- La estructura básica de la membrana corresponde a una bicapa fosfolipídica.
- Una distribución asimétrica de los fosfolípidos hace que cada lado, o lámina, de la membrana tenga características distintas.
- Los lípidos y las proteínas de la membrana no están estáticos, sino que retienen la capacidad para desplazarse por esta estructura.
- El modelo del mosaico fluido describe al “mar” fluido de fosfolípidos, en que las proteínas parecen estar distribuidas con un patrón en mosaico y flotar en el mar de lípidos.
- Microdominios de la membrana conocidos como cúmulos lipídicos corresponden a regiones enriquecidas con lípidos especializados que participan en el transporte del colesterol, la endocitosis y la transducción de señales.

Preguntas de estudio

Elija la RESPUESTA correcta.

- 3.1 La esfingomielina se identifica en la membrana plasmática de una célula viva saludable. ¿Cuál de las siguientes describe su ubicación en esa membrana?
- A. La laminilla externa de la membrana.
 - B. Una disposición transmembrana.
 - C. Intercalada entre fosfolípidos.
 - D. Anclada a los lípidos de frente al citosol.
 - E. Se extiende hacia el medio circundante.

Respuesta correcta = A. La esfingomielina es un fosfolípido que se identifica en la lámina externa de la membrana lipídica. Puesto que los fosfolípidos constituyen la estructura bicapa, no puede tener una disposición transmembrana o intercalarse entre fosfolípidos. La esfingomielina es un fosfolípido, de modo que no está anclada a los lípidos y no se extiende hacia el medio circundante.

- 3.2 Se estudia una molécula específica de fosfatidilcolina en una membrana plasmática de una célula viva. ¿Cuál de las siguientes características es probable que posea esta molécula?
- A. Una disposición estable fija de sus componentes estructurales.
 - B. Transposición continua de una lámina a otra.
 - C. Colas de ácidos grasos que sufren flexión.
 - D. Sitios de unión a componentes del citoesqueleto.
 - E. Distribución idéntica a ambos lados de la bicapa.

Respuesta correcta = C. La fosfatidilcolina es un fosfolípido, y las colas de ácidos grasos de los fosfolípidos ubicadas al interior de la membrana plasmática sufren flexión al igual que rotación en torno a la cabeza fosfolipídica, además de tener la habilidad para desplazarse en sentido lateral en el plano de la membrana. Los fosfolípidos de membrana no están fijos en un sitio, más bien describen los movimientos indicados. Sin embargo, no se transponen de una lámina de la membrana a la otra. La fosfatidilcolina se identifica sólo en la lámina externa, no a ambos lados de la membrana bicapa. Se orienta hacia el ambiente y no se localiza en

la lámina interna hacia el citosol, donde se ubican los componentes del citoesqueleto.

- 3.3 La disposición de un receptor de ligandos en la membrana plasmática se describe mejor como
- A. Una proteína periférica.
 - B. Una proteína anclada a lípidos.
 - C. Una proteína integral de membrana.
 - D. Un cúmulo lipídico.
 - E. Un glucolípido.

Respuesta correcta = C. Los receptores de ligandos son proteínas transmembrana, por lo que son proteínas integrales de membrana. No son proteínas periféricas de membrana o ancladas a lípidos. Debido a que los receptores de ligandos son proteínas, no son glucolípidos ni tampoco cúmulos lipídicos.

- 3.4 ¿Con cuál de las características siguientes cuenta una glucoproteína en la membrana plasmática?
- A. Se ancla a las proteínas del citoesqueleto.
 - B. Se orienta hacia el ambiente.
 - C. Muestra anclaje periférico a la membrana.
 - D. Se ubica en las dos láminas de la membrana.
 - E. Tiene capacidad para sufrir flexión.

Respuesta correcta = B. Las cadenas de carbohidratos de las glucoproteínas (y los glucolípidos) están orientadas hacia el medio circundante. Se ubican en la lámina externa, por lo que no se distribuyen en ambas láminas o se relacionan con proteínas del citoesqueleto. Las proteínas periféricas de membrana se anclan a la lámina interna. Las proteínas de membrana pueden desplazarse en sentido lateral y rotar, pero no poseen estructuras como las colas de los ácidos grasos, que pueden flexionarse respecto de las otras.

- 3.5 Se observa que en una membrana plasmática de una célula saludable existe una caveola. Estas estructuras
- A. Son componentes de los fosfolípidos.
 - B. Están intercaladas entre moléculas de colesterol.
 - C. Están compuestas por fosfolípidos desordenados.
 - D. Son regiones con alto contenido de carbohidratos.
 - E. Son invaginaciones de la membrana ricas en colesterol.

Respuesta correcta = E. Las caveolas son tipos de cúmulos lipídicos, que corresponden a microdominios ordenados ricos en colesterol y esfingolípidos. Las caveolas se aprecian como invaginaciones de la membrana o pliegues dirigidos hacia el interior celular, producidos por la presencia de caveolina. No son componentes de los fosfolípidos ni están compuestas por fosfolípidos desordenados. Las caveolas no se intercalan entre las moléculas de colesterol, más bien corresponden a regiones de la membrana con un contenido alto del mismo.

- 3.6 ¿Cuál de las siguientes describe al modelo de mosaico fluido de las membranas plasmáticas?
- A. Una monocapa de glucolípidos con glucoproteínas en la lámina interna.
 - B. Microdominios ricos en colesterol y carentes de proteínas.
 - C. Una bicapa fosfolipídica de naturaleza fluida y proteínas incrustadas.
 - D. Una bicapa lipídica con componentes que se transponen con libertad entre láminas.
 - E. Capas de fosfolípidos y colesterol de disposición estática, con proteínas en el exterior.

Respuesta correcta = C. El modelo del mosaico fluido describe al mar de la bicapa fosfolipídica con proteínas incluidas, que se comparan con témpanos flotantes. Una membrana plasmática cuenta con glucoproteínas sólo como componentes menores, y no forman monocapas. Los microdominios ricos en colesterol constituyen cúmulos lipídicos, no obstante no carecen de proteínas, y de hecho concentran ciertas proteínas en sus estructuras. Las bicapas fosfolipídicas tienen configuración asimétrica, y ciertos fosfolípidos se ubican en la lámina interna y otros en la externa. No existe transposición entre láminas en las membranas de las células vivas y saludables. Los componentes de las membranas celulares tienen naturaleza dinámica, lo que se contrapone a una disposición estática inmutable. Se identifican proteínas en toda la membrana plasmática, y no se limitan a una sola región.

- 3.7 Una proteína periférica de membrana se describe mejor como una proteína
- A. Incrustada en la bicapa de fosfolípidos.
 - B. De naturaleza transmembrana.
 - C. Que atraviesa el citosol de una célula viviente.
 - D. Incluida en las invaginaciones de la membrana en las caveolas.
 - E. Con anclaje laxo a la lámina interna de la membrana.

Respuesta correcta = E. Las proteínas periféricas de membrana tienen un anclaje laxo a la lámina interna de la membrana y no son un elemento integral de la estructura de esta última. Las proteínas incluidas en la bicapa fosfolipídica y las de naturaleza transmembrana, en contraste, son proteínas integrales de la membrana. Las proteínas que atraviesan el citosol de una célula constituyen el citoesqueleto y no necesariamente son por definición proteínas periféricas de membrana. Las proteínas en las caveolas pueden tener vínculos periféricos o integrales con la membrana, y no por fuerza son de naturaleza periférica.

- 3.8 La proteína Y tiene un enlace covalente con una cadena de ácidos grasos de un fosfolípido de la lámina interna de la membrana plasmática de una célula, pero su estructura no se extiende hacia el centro hidrofóbico de la bicapa fosfolipídica. Por ende, la proteína Y
- A. Tiene regiones glucosiladas que se orientan hacia el citosol.
 - B. Actúa como un receptor de ligandos.
 - C. Es una proteína transmembrana de un solo paso.
 - D. Se orienta hacia el compartimiento citosólico.
 - E. No puede tener algún tipo de movimiento en la membrana.

Respuesta correcta = D. Una proteína anclada a la lámina interna de la membrana se orienta hacia el componente citosólico de la célula. Las glucoproteínas se ubican en la lámina externa, con sus carbohidratos orientados hacia el medio circundante. Los receptores de ligandos son transmembrana, y no están anclados a la lámina interna, donde no encontrarían ligandos. Un receptor transmembrana de un solo paso atraviesa de un lado a otro la membrana en una ocasión. Debido a que esa proteína no ingresa al centro hidrofóbico de la membrana, no es transmembrana. Las proteínas dentro de las membranas tienen movimiento. No hay algo en la descripción de esta proteína específica que indique que no pueda rotar, flexionarse o moverse en dirección lateral en el plano de la membrana.

- 3.9 Se detecta que un paciente con anemia secundaria a la destrucción prematura de sus eritrocitos presenta un mayor contenido de colesterol en sus membranas eritrocitarias. Estas membranas eritrocitarias
- A. Muestran disminución de su fluidez.
 - B. Exhiben fosfatidilserina en su lámina externa.
 - C. También contienen concentraciones excesivas de colágeno.
 - D. Carecen de glucoproteínas en su superficie.
 - E. Sólo tienen una capa de fosfolípidos que forma sus estructuras.

Respuesta correcta = A. El contenido de colesterol tiene gran impacto sobre la fluidez de la membrana y una mayor cantidad de esta molécula la disminuye ante la mayor compactación de los fosfolípidos por la intercalación de una mayor cantidad de colesterol entre ellos. La fosfatidilserina se identifica en la lámina interna de la membrana en las células vivientes saludables, y su posición no se ve afectada por el contenido de colesterol de la membrana. Las glucoproteínas se identifican en las láminas externas de la membrana, de manera independiente al contenido de colesterol de las mismas. Las membranas plasmáticas son bicapas fosfolipídicas, no monocapas. El colesterol se intercala entre los fosfolípidos, pero el contenido de aquél no modifica la estructura bicapa básica de la membrana.

- 3.10 Al estudiar las glucoproteínas de membrana se determinó que la eliminación de una *N*-acetilgalactosamina terminal de un carbohidrato grande unido a una proteína de membrana eritrocitaria permitió que las células se clasificaran como de tipo sanguíneo O y no de tipo sanguíneo A. Estos hallazgos indican que los residuos de carbohidrato, como la *N*-acetilgalactosamina, unidos a las proteínas eritrocitarias
- A. Se entierran y alejan del medio exterior acuoso.
 - B. Se orientan de frente al medio externo de la célula e interactúan con el mismo.
 - C. Se transponen de la lámina externa a la interna de la membrana.
 - D. Incrementan la cualidad hidrofóbica de los lípidos en las membranas.

E. Se intercalan entre los fosfolípidos para aumentar su compactación.

Respuesta correcta = B. Las cadenas de carbohidrato se orientan hacia el exterior de la célula e interactúan con el ambiente. Esto se demuestra en esta situación mediante la remoción del carbohidrato, lo que determina la reclasificación de las células en otro tipo sanguíneo. Las glucoproteínas en la superficie celular se reconocen por medio de anticuerpos para llevar a cabo la tipificación sanguínea. Los carbohidratos no se entierran y alejan del ambiente ni se transfieren hacia la lámina interna. Las glucoproteínas no son del todo hidrofóbicas; incluso si contienen residuos hidrofóbicos de aminoácidos su cadena de carbohidratos es hidrofílica. Las glucoproteínas contribuyen en mayor grado a la función celular que a la estructura de la membrana. Es el colesterol el que se intercala entre los fosfolípidos para incrementar su compactación.

4

Citoesqueleto

I. Generalidades

El **citoesqueleto** es una red compleja de filamentos proteicos que crea un sistema de andamiaje de soporte dentro de la célula (fig. 4-1). Las proteínas del citoesqueleto están ancladas a la membrana plasmática y distribuidas en todo el **citoplasma** (interior de la célula), con lo que proveen un marco en el cual residen los organelos.

El citoesqueleto no es tan solo un esqueleto interno pasivo, sino una estructura reguladora dinámica de la célula. Los **microtúbulos** son un tipo de proteína del citoesqueleto. Organizan el citoplasma e interactúan con los organelos para inducir su movimiento. Además de los microtúbulos, los **filamentos de actina** y **filamentos intermedios** constituyen el citoesqueleto. Todos estos componentes del citoesqueleto trabajan en conjunto como una red integrada de sostén dentro del citoplasma.

Cada tipo de filamento del citoesqueleto está formado por una agrupación específica de subunidades de monómeros proteicos. Los filamentos de actina y los microtúbulos se integran a partir de subunidades de proteínas globulares compactas, en tanto los filamentos intermedios contienen subunidades de proteínas fibrosas extendidas. Proteínas accesorias regulan la longitud, posición y asociación de los filamentos con los organelos y la membrana plasmática.

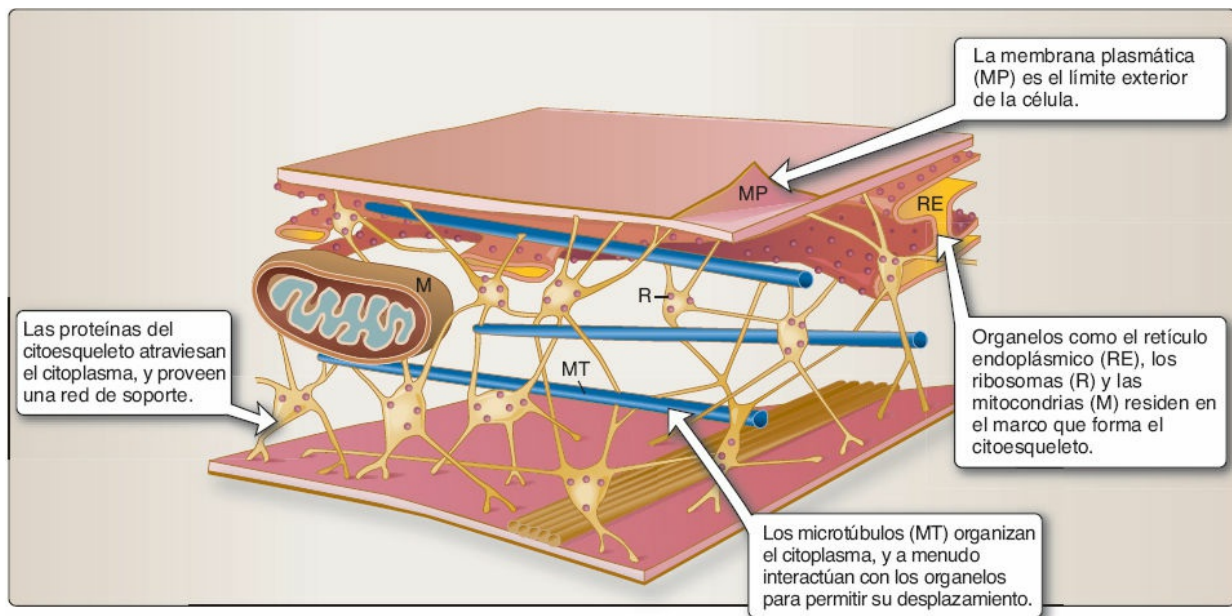


Figura 4-1

II. Actina

Aislada por vez primera a partir del músculo esquelético, la actina fue considerada al inicio como una proteína que se encontraba de manera exclusiva en los tejidos musculares. Cuatro de las seis formas de actina se hallan sólo en las células musculares, pero las otras formas se identifican en el citoplasma de casi todos los tipos celulares. En la actualidad también se piensa que existe actina en el núcleo de casi todas las células. La actina tiene un diámetro aproximado de 8 nm y forma estructuras conocidas como microfilamentos. Junto con los microtúbulos la actina ayuda a establecer un marco de proteínas citoplásmicas que pueden visualizarse irradiando a partir del núcleo en dirección de la bicapa fosfolipídica de la membrana plasmática (fig. 4-2). La actina a menudo se localiza en regiones cercanas a la membrana plasmática denominadas **corteza celular**.

La actina es importante para inducir la contracción de las células musculares. Las funciones de la actina en el citoplasma de las células no musculares incluyen la regulación del estado físico del **citósol** (porción fluida del citoplasma carente de organelos), el movimiento celular y la formación de anillos contráctiles durante la división de la célula. Los cambios en la complejidad de la estructura de la actina a partir de subunidades globulares pequeñas hasta constituir estructuras elongadas de microfilamentos poliméricos regulan esas funciones en la célula. En el núcleo la actina es importante para estabilizar la cromatina y la estructura del núcleo, y se piensa que participa en la regulación de la transcripción genética.

A. Polimerización

Los microfilamentos de actina en el citoplasma son estructuras filamentosas, o actina F, polímeros formados a partir de monómeros independientes de actina G (globular). La polimerización de las subunidades de actina G para constituir una molécula de actina F es un proceso dependiente de energía.

- 1. Generalidades:** se requiere energía en forma de trifosfato de adenosina (ATP) para agregar cada monómero de actina G a la molécula de actina F en crecimiento. Cada monómero de actina G que se agrega a la molécula creciente de actina F está unido a una molécula de ATP. Una vez que el monómero de actina G se polimeriza y se integra al polímero de actina F, el ATP se hidroliza y convierte en difosfato de adenosina (ADP) con la liberación de fosfato inorgánico (P_i ; fig. 4-3). El ADP permanece unido a cada monómero de actina G en los polímeros de actina F. Un filamento de actina F está compuesto por dos cadenas idénticas de monómeros de actina G, con una estructura que recuerda a dos hilos de cuentas enredados uno sobre otro con un patrón regular (fig. 4-4). Los extremos de los filamentos de actina F no son idénticos entre sí. El extremo más (+) corresponde al sitio en que los monómeros de actina G unidos a ATP se juntan al filamento de actina F, en tanto el extremo menos (-) corresponde al sitio del microfilamento de actina F a partir del cual se eliminan

monómeros de actina G unidos a ADP.

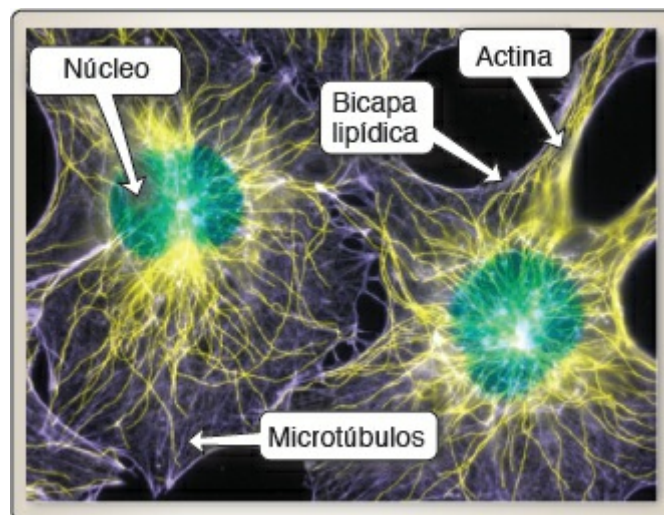


Figura 4-2

Localización de los componentes del citoesqueleto.

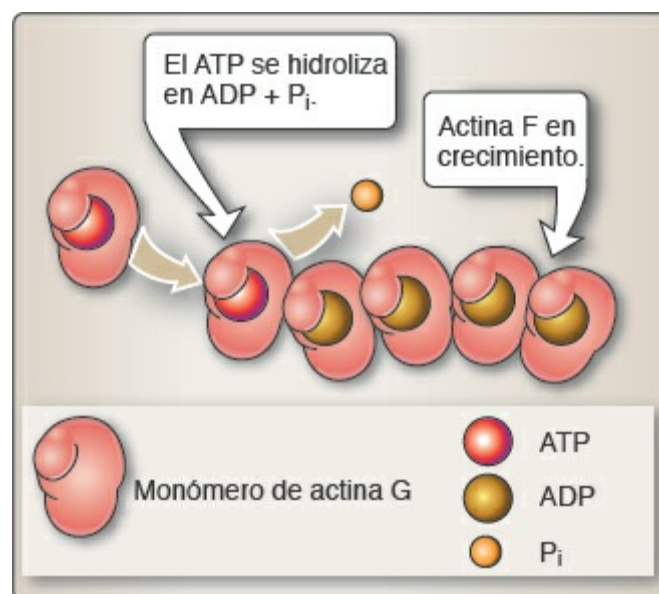


Figura 4-3

Hidrólisis del trifosfato de adenosina (ATP) en la polimerización de la actina. ADP, difosfato de adenosina; P_i, fósforo inorgánico.

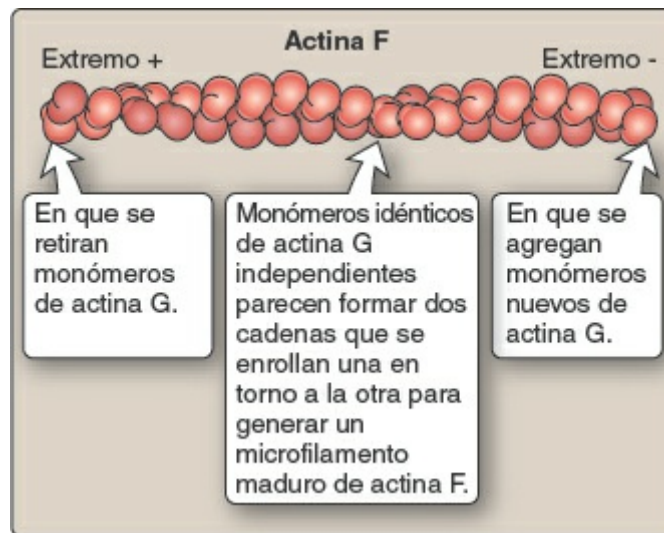


Figura 4-4
Estructura de la actina F.

2. Pasos: la estructura de un microfilamento de actina F se genera en tres fases: (1) rezago, (2) polimerización, y (3) estado estable (fig. 4-5). Para la fase de rezago tres monómeros de actina G unidos a ATP se juntan para dar origen al sitio de nucleación sobre el que se construye el filamento creciente de actina F. Durante la fase de polimerización se agregan monómeros nuevos de actina G a la cadena creciente, casi siempre en el extremo +. El ATP se hidroliza para obtener ADP y P_i . Y el estado estable se alcanza cuando la adición de monómeros de actina G al extremo + ocurre a la misma velocidad que su eliminación a partir del extremo -.

En estado estable la longitud del polímero de actina F se mantiene. Los monómeros de actina G que dejan un polímero de actina F vuelven a formar parte de la reserva citoplásmica de actina G no polimerizada. El proceso de adición y eliminación de monómeros de actina G se describe como “**repolimerización continua**”, debido a que si se sigue a un monómero específico de actina G durante el proceso de polimerización parece desplazarse a todo lo largo del polímero de actina F (fig. 4-6) después de agregarse al mismo. Cuando los monómeros de actina G siguientes se agregan al polímero tras el monómero de interés parecen empujarlo para que avance a lo largo del polímero. Con el tiempo el monómero de actina G observado parece desplazarse cada vez más adelante sobre el polímero de actina F, antes de caer por el otro extremo.

Aplicación clínica 4-1: productos micóticos y actina

Se sabe que algunos productos de los hongos influyen sobre la polimerización de la actina. La *faloidina* es la toxina de los hongos venenosos *Amanita phalloides*. Estos hongos a menudo se denominan “hongos de la muerte” por sus efectos tóxicos en las personas que los consumen. Los síntomas tempranos son de naturaleza gastrointestinal, y les sigue un periodo de latencia durante el cual el individuo se siente mejor. Sin embargo, entre el cuarto y el octavo día tras el consumo de un hongo de este tipo la persona desarrolla insuficiencia hepática y renal, y muere. La intervención temprana y la desintoxicación en ocasiones son

útiles, no obstante puede requerirse un trasplante hepático. La faloidina actúa al interrumpir la función normal de la actina. Se une a los polímeros de actina F con mucha mayor estabilidad que los monómeros de actina G y promueve una polimerización excesiva, al tiempo que impide la despolimerización del filamento. También inhibe la hidrólisis del ATP unido a los monómeros de actina G que se juntan al polímero de actina F. Se sabe que la faloidina impide el movimiento celular debido a su inhibición de la actina. La faloidina puede utilizarse en el laboratorio como herramienta de imagen para identificar a la actina (véase fig. 4-2). Las **citocalasinas** son otros productos micóticos útiles como instrumentos de laboratorio. Debido a que se sabe que bloquean la polimerización de la actina y generan cambios en la morfología celular, pueden usarse para inhibir el movimiento de la célula y su división e inducir la muerte celular programada.

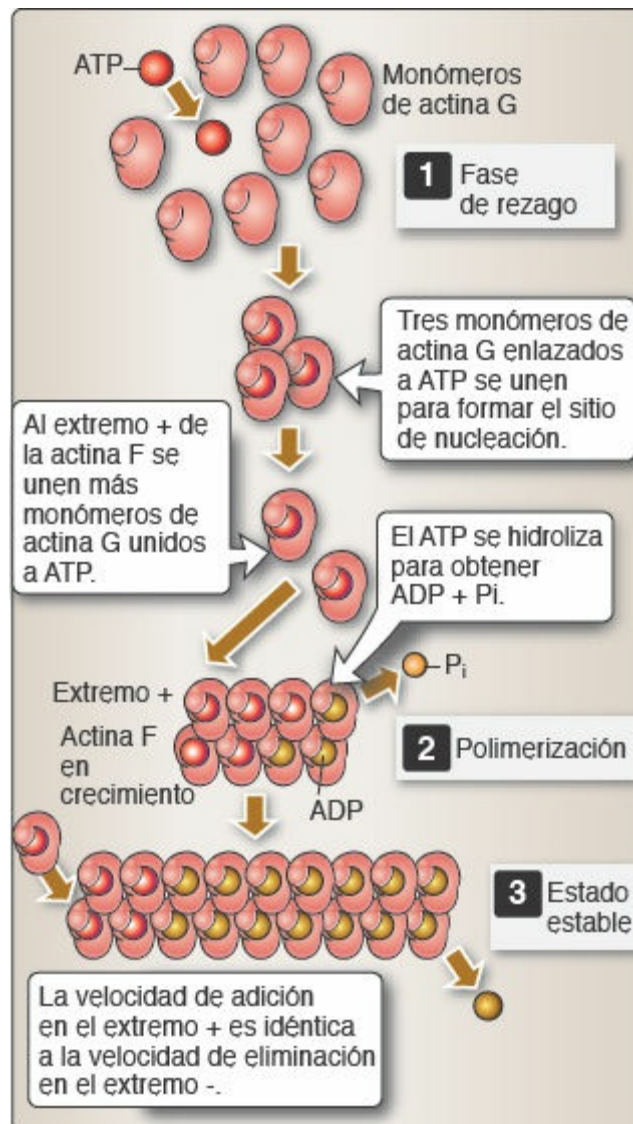


Figura 4-5 Polimerización de la actina. ADP, difosfato de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina; P_i, fósforo inorgánico.

B. Proteínas de unión a la actina

Las **proteínas de unión a la actina** regulan la estructura de esta proteína en la célula y controlan la polimerización de los monómeros de actina G, la integración de haces de microfilamentos, y su degradación en fragmentos menores según lo requiera la célula. Algunas proteínas de unión a la actina interactúan con

monómeros independientes de actina G e impiden su polimerización para constituir actina F. Otras se unen a los microfilamentos ensamblados y les inducen a formar haces o enlaces cruzados con otras cadenas de microfilamentos, o bien fragmentarse y desensamblarse. La complejidad de las estructuras del citoplasma que tienen a la actina como base regula ciertas características celulares.

1. **Reguladores del gel-sol del citosol:** una característica de una célula es la naturaleza física de su citosol. Este puede describirse como **gel**, un estado más sólido, o como **sol**, un estado más soluble. Mientras más estructurada se encuentre la actina, más firme (gel) es el citosol. Mientras menos estructurada (más fragmentada) esté la actina, más soluble (sol) será el citosol. La actina está en repolimerización continua tanto en el estado de gel como de sol, lo que contribuye al carácter del citoplasma. Además, las proteínas de unión a la actina regulan las estructuras de actina y, por lo tanto, el estado del citosol (fig. 4-7).

Una reserva de monómeros de actina G está en equilibrio con los polímeros de actina F, y de igual modo con los monómeros de actina G unidos a una proteína secuestradora que inhibe la capacidad de los monómeros de actina G para polimerizarse. La actina F puede degradarse en fragmentos de menor tamaño mediante la acción de torsión de la proteína **cofilina** que también impide su elongación adicional. Asimismo los polímeros de actina F pueden convertirse en estructuras más complejas mediante la acción de proteínas de empaquetamiento y de enlazamiento cruzado. Estas estructuras complejas pueden fragmentarse cuando es necesario, mediante la acción de proteínas de escisión de la actina, como la **gelsolina**, lo que determina un estado más sol en el citosol. El calcio es necesario para la función de las proteínas de unión a la actina que fragmentan sus polímeros; en el citosol en que se está desarrollando un estado sol existen concentraciones más altas de calcio. Por ejemplo, tal vez se requiera que el citosol de una célula fagocítica, como un macrófago, sea menos estructurado y cuente con más actina cortical solubilizada para poder engullir a un organismo invasor. De igual modo, una célula en migración, como un fibroblasto que se desplaza a lo largo de un sustrato, debe polimerizar la actina en el extremo conductor para hacer avanzar la célula. Al mismo tiempo debe solubilizar su actina cortical para permitir el flujo de su contenido por detrás del extremo conductor (fig. 4-8).

2. **Espectrina:** las proteínas de unión a la actina de la familia de la espectrina confieren estabilidad, fuerza y sostén a las células. De particular importancia en los eritrocitos (células rojas de la sangre), la espectrina cuenta con una configuración de bastón elongado y flexible, y se encuentra en los dímeros. En la cara citosólica de la membrana plasmática los dímeros de espectrina se unen a los filamentos de actina F asociados con los fosfolípidos de la lámina interna por un mecanismo dependiente de ATP para fortalecer y dar sostén a la membrana eritrocitaria. La actina y la espectrina adoptan una disposición similar a un entramado junto con otras proteínas como la anquirina y la

proteína 4.1, lo que facilita su interacción.

La asociación espectrina-actina es importante para mantener la configuración de disco bicóncavo característica de los eritrocitos, que puede ser importante para maximizar la cantidad de hemoglobina y oxígeno que porta cada célula roja de la sangre (fig. 4-9; véase *LIR. Bioquímica*, cap. 4) y parece maximizar el flujo laminar de la sangre. Los eritrocitos también deben contar con membranas plasmáticas flexibles capaces de modificar y distorsionar su forma al navegar por la microvasculatura. Las alteraciones de la unión espectrina-actina facilitan estos cambios en los eritrocitos saludables. Deficiencias hereditarias que determinan la ausencia de espectrina o la presencia de una espectrina anormal inducen **esferocitosis hereditaria** (fig. 4-10). Los individuos afectados por esta última tienen eritrocitos esféricos frágiles, con una membrana menos flexible, susceptibilidad de la lisis y que determinan el desarrollo de anemia hemolítica, lo que contrasta con los eritrocitos usuales con configuración de disco bicóncavo. Los eritrocitos de estas personas se identifican mediante microscopia de luz por la falta de la palidez central vista en eritrocitos bicóncavos que tienen una depresión, causando la coloración pálida normalmente observada dentro de los eritrocitos.

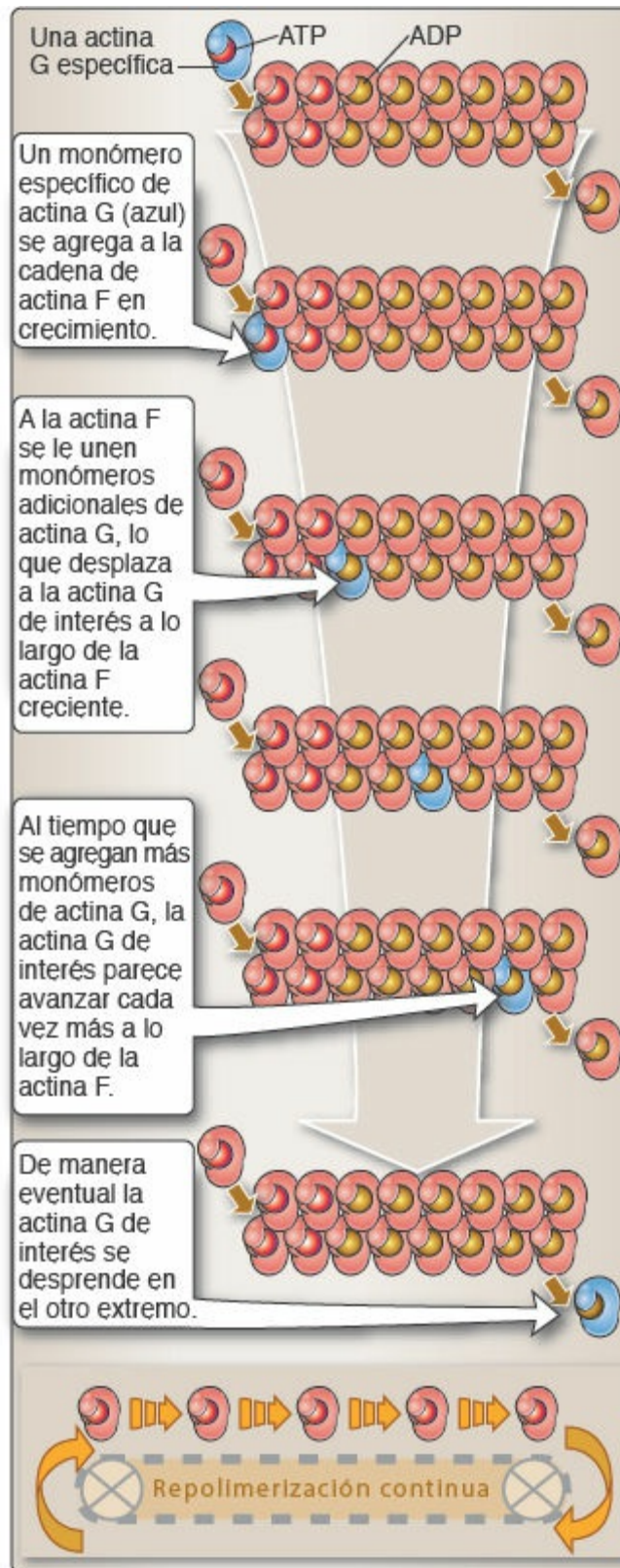


Figura 4-6

Repollimerización continua de la actina F. ADP, difosfato de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina.

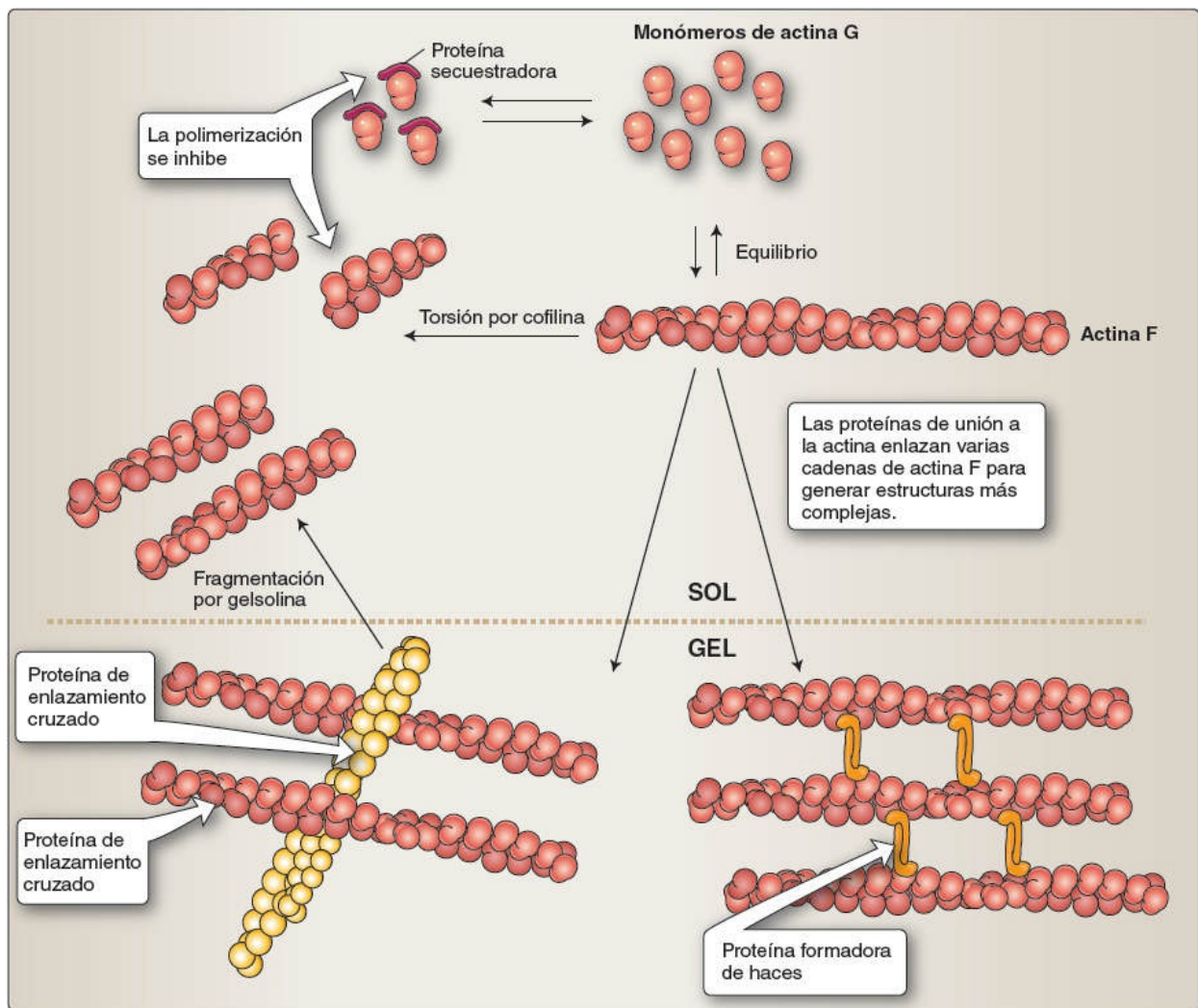


Figura 4-7
Actina y la transición gel-sol.

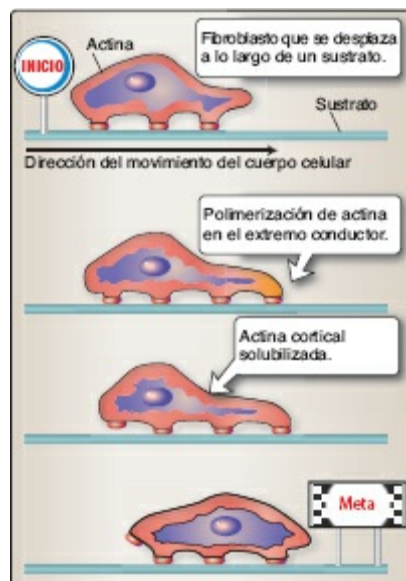


Figura 4-8
Polimerización de la actina y movimiento celular.

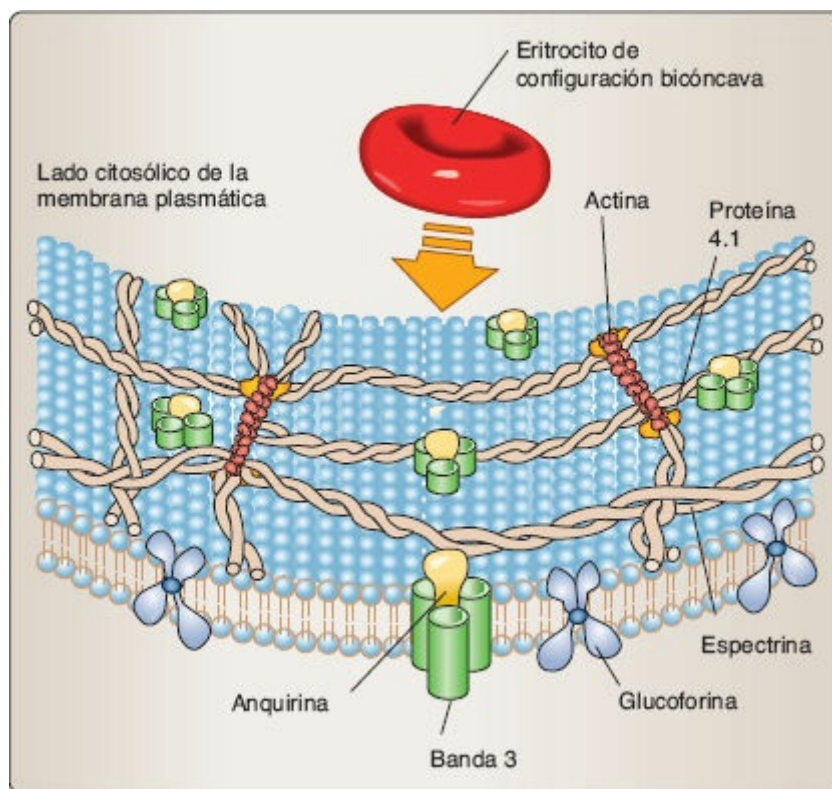


Figura 4-9
Esqueleto de espectrina de la membrana en un eritrocito.

Aplicación clínica 4-2: esferocitosis hereditaria

Se calcula que la prevalencia de la esferocitosis hereditaria es de 1 por 2 000 individuos con ascendencia de Europa del Norte. Su transmisión sigue un patrón autosómico dominante en casi todos los casos, aunque se han documentado algunos en que la herencia es autosómica recesiva. Los individuos afectados suelen sufrir anemia, acompañada por ictericia y crecimiento del bazo. La anemia se presenta cuando los eritrocitos sufren lisis prematura; la ictericia es una consecuencia del procesamiento de concentraciones de hemoglobina superiores a las normales, derivada de las células rojas destruidas.

Se han descrito cuatro formas de esferocitosis hereditaria que se definen con base en sus signos y síntomas: leve, moderada, moderada a grave, y grave. La mayor parte de los individuos afectados padece la forma moderada de la enfermedad. Si bien aquellos con la forma leve en ocasiones carecen de síntomas, en la forma moderada suele existir anemia con ictericia y esplenomegalia desde la niñez. Los bazos de los individuos afectados crecen como consecuencia de la acumulación local de eritrocitos anormales. Los individuos con afectación grave presentan estos síntomas, además de una anemia que amenaza la vida y hace necesarias transfusiones de sangre frecuentes. A menudo también se observan anomalías esqueléticas en los individuos con afectación grave.

Mutaciones en por lo menos cinco genes pueden causar esferocitosis hereditaria y trastornos relacionados: *ANK1*, que codifica la anquirina-1; *EPB42*, que codifica la banda 4.2; *SLC4A1*, que codifica un intercambiador de aniones; y *SPTA1* y *SPTB*, que codifican la espectrina. Las mutaciones del *ANK1* son la causa más frecuente de esferocitosis hereditaria y explican más de la mitad de los casos. Las mutaciones de *SPTB* y *SPTA1* también dan origen a eritrocitos de configuración esférica, en tanto las mutaciones de *EPB42* y *SLC4A1* causan una condición relacionada con eritrocitos de configuración elíptica.

El gen *ANK1* se localiza en el brazo corto (p) del cromosoma 8. Por lo menos 55 mutaciones en el gen *ANK1*, algunas de pérdida de sentido y otras por delección, se relacionan con la esferocitosis hereditaria. El resultado de las mutaciones es una proteína anquirina-1 que no se une a la membrana eritrocitaria y, por ende, no está disponible para la unión de la espectrina. Por lo tanto, hay una deficiencia completa de espectrina en la membrana, lo que altera la configuración y la flexibilidad de la membrana eritrocitaria.

El *SPTB* (*spectrin beta, erythrocytic*) es un miembro de la familia de genes de la espectrina y se ubica en el brazo largo (q) del cromosoma 14. Varias mutaciones de este gen se relacionan con la esferocitosis autosómica dominante o con la eliptocitosis autosómica dominante. La espectrina anormal que se sintetiza a partir del gen mutante no puede asociarse en forma apropiada con la banda 4.1 y la actina en la membrana eritrocitaria para generar y mantener la morfología de disco bicóncavo flexible.

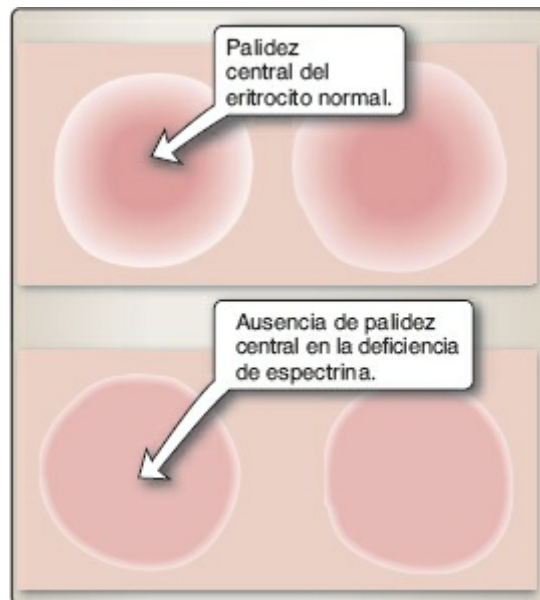


Figura 4-10
Espectrina y configuración eritrocitaria.

- 3. Distrofina:** las alteraciones de otras proteínas de unión a la actina, como la distrofina, también pueden causar enfermedad. En las células del músculo esquelético la distrofina y las proteínas relacionadas forman el complejo distrofina-glucoproteína que enlaza la actina con la lámina basal (véase el capítulo 2). Esta asociación entre la distrofina y la actina aporta la fuerza tensil a las fibras musculares y también parece actuar como marco para las moléculas de señalización. Los defectos de la distrofina determinan la distrofia muscular (DM), un grupo de trastornos genéticos cuyo síntoma principal es el desgaste del músculo.

Aplicación clínica 4-3: formas de distrofia muscular

Cuando la proteína distrofina está ausente o existe en una forma no funcional el resultado es la degeneración del tejido muscular. Le sigue el desgaste del músculo una vez que la capacidad para regenerarlo se agota. La **DM de Duchenne** (DMD) y la **DM de Becker** derivan de mutaciones del gen de la distrofina (*dys*), un gen grande (2.6 Mbp) con 97 exones. Además, ambas se heredan como rasgos recesivos ligados al X, en que los individuos varones expresan la enfermedad debido a que su único cromosoma X contiene el *dys* mutado. Estas formas de DM difieren en cuanto a edad de inicio y gravedad. Los síntomas de la DMD pueden observarse en la niñez temprana y generar debilitamiento con rapidez. La DM de Becker se caracteriza por una debilidad muscular con progresión lenta en pelvis y piernas. Tiene una edad de inicio posterior en comparación con la DMD y síntomas menos graves. En los individuos con DM de Becker se identifican varias deleciones extensas en el gen *dys*. Sin embargo, estas deleciones no provocan un desplazamiento del marco de lectura (véase el capítulo 9). En vez de ello faltan porciones internas del gen, pero la transcripción y la traducción del gen remanente son posibles. Por lo tanto, se sintetiza una distrofina parcialmente funcional, lo que determina un desgaste muscular menos intenso. En

contraste, en la DMD se identifican varias deleciones más cortas en el gen *dys*. Sin embargo en la DMD sí hay desplazamiento del marco de lectura, lo que da origen a una terminación temprana de la proteína (véase el capítulo 9). No se sintetiza distrofina funcional y ocurre una degeneración más intensa del músculo.

C. Funciones contráctiles en las células no musculares

Si bien la polimerización de la actina ayuda a impulsar a la célula hacia adelante (véase fig. 4-8), se requiere la contracción para tirar de la membrana plasmática en el extremo rezagado para separarla del sustrato y permitir el avance. De hecho se necesita la contracción, o tensión y acortamiento, para producir una fuerza de tracción a fin de mantener la estructura de la célula y realizar funciones celulares normales. La actina participa en estas contracciones gracias a los efectos de una proteína motora de la familia de la **miosina** que hidroliza el ATP.

- 1. Miosina:** tal como ocurrió con la actina, la miosina se descubrió primero en el músculo, pero se distribuye en todos los tipos celulares. Las interacciones entre actina y miosina en el músculo están bien estudiadas (véase *LIR. Fisiología, cap. 12*). Se piensa que mecanismos similares actúan para producir contracciones en las células no musculares. Las moléculas de miosina tienen un dominio de cabeza que interactúa con la actina F, y una cola que contiene un sitio de unión al ATP. Hidrolizan el ATP cuando se unen a la actina. Las interacciones de la miosina con la actina son cíclicas. La miosina se une a la actina, se desprende y luego vuelve a unirse. La cola de miosina también puede unirse a estructuras celulares y tirar de ellas a lo largo del filamento de actina. Existen varias formas de miosina. En las células no musculares la miosina II es importante para muchos ejemplos de contracción, puesto que desliza los filamentos de actina sobre sí misma para mediar contracciones locales (fig. 4-11A). Las miosinas I y V están implicadas en el desplazamiento de la carga celular a lo largo de rieles provistos por la actina F.
- 2. Requerimientos estructurales y funcionales para la contracción:** proveer estabilidad a la estructura celular es una razón importante por la que ocurren contracciones dependientes de actina y miosina. La miosina II interactúa con la actina F en la corteza celular para darle rigidez y ayudar a impedir la deformación de la membrana plasmática. Además, los haces de actina que circundan la porción interna de las células epiteliales forman un cable de tensión, conocido como cinturón perimetral, que puede regular la configuración de la célula. Este tipo de contracción es importante para la cicatrización de las heridas debido a que el defecto existente en la herida puede sellarse por medio de la contracción de las células existentes. La división de cualquier tipo de célula también depende de la contracción. Las estructuras de actina-miosina son importantes durante las citocinesis, o división citoplásmica tras la división nuclear en la mitosis (véase el capítulo 20). En este caso se forma una estructura formada por actina y miosina denominada anillo contráctil. El diámetro del *anillo contráctil* disminuye de manera progresiva, lo que profundiza cada vez más el surco de segmentación a fin de dividir la célula en dos células hijas. La hidrólisis del ATP por la miosina unida a la actina genera la retracción de esta última, además de la constricción y separación de la

membrana (fig. 4-11B).

III. FILAMENTOS INTERMEDIOS

Con un diámetro de 10 nm los bien denominados filamentos intermedios son de mayor tamaño que los microfilamentos de actina y menores que los microtúbulos. Casi todos los filamentos intermedios están ubicados en el citosol, entre la cubierta nuclear y la membrana plasmática. Estos proveen estabilidad estructural al citoplasma, lo que de algún modo recuerda la forma en que las varillas de acero refuerzan el concreto. Algunos otros filamentos intermedios, las láminas nucleares, dan fuerza y soporte al núcleo. Existen seis categorías de filamentos intermedios que se agrupan según su localización. Todos tienen características estructurales en común (tabla 4-1).

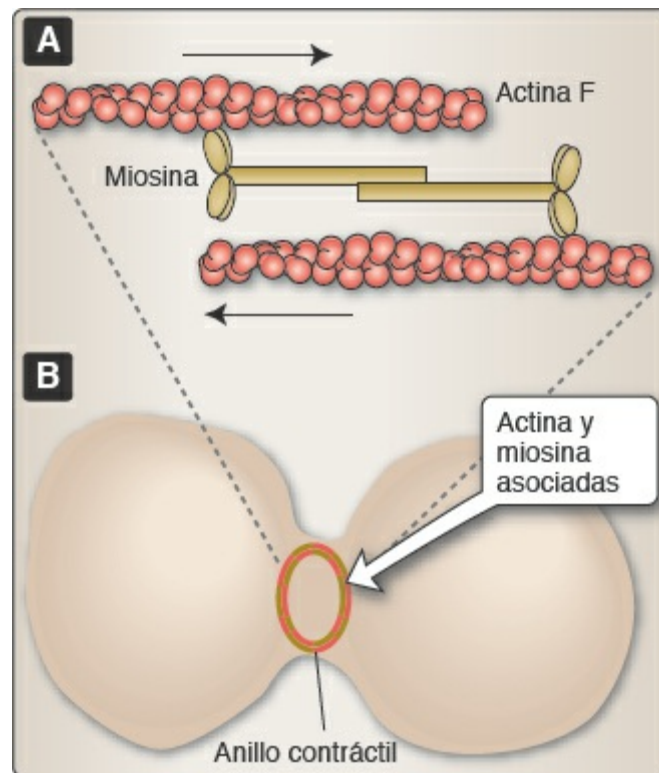


Figura 4-11

Funciones contráctiles de la actina en las células no musculares. **A.** La miosina II desliza a los filamentos de actina uno sobre otro para mediar las contracciones locales. **B.** Un anillo contráctil separa a una célula en división para obtener dos células hijas.

Tabla 4-1: tipos de filamentos intermedios

Tipo	Nombres	Funciones
I y II	Queratinas ácidas (I) y básicas (II)	Forman una red compleja entre el núcleo y la membrana plasmática en las células epiteliales
III	Desmina, vimentina	Dan soporte y estructura
IV	Neurofilamentos, sinemina, sincoilina	Protegen del esfuerzo mecánico y mantienen la integridad estructural en varios tipos de células
V	Lámina nuclear	Papel estructural en el núcleo de todas las células
VI	Nestina	Se expresa ante todo en las células nerviosas y está implicada en su crecimiento

A. Estructura

Los filamentos intermedios están constituidos por subunidades proteicas en hélice α similares a bastoncillos, que cuentan con dominios globulares en sus extremos aminoterminal y carboxiterminal. Dos subunidades similares a bastoncillos se combinan para formar dímeros, conocidos como **dímeros entrelazados** (*coiled coils*; fig. 4-12). Un dímero entrelazado se asocia con otro del mismo tipo, en un patrón escalonado, para formar un tetrámero. Debido a que el extremo carboxiterminal de un dímero entrelazado se ubica en proximidad estrecha con el extremo aminoterminal del otro dímero entrelazado, los tetrámeros tienen una orientación antiparalela. Ocho tetrámeros se anclan entre sí al disponerse lado a lado en forma escalonada, y se enroscan juntos para formar la estructura similar a una cuerda del filamento intermedio maduro. No se requiere energía para el ensamblaje de los filamentos intermedios. Las subunidades de filamentos intermedios siempre están incorporadas a estructuras estables. Carecen de polaridad, por lo que no tienen extremos + y -. Las regiones aminoterminal y carboxiterminal son específicas de cada clase de filamentos intermedios.

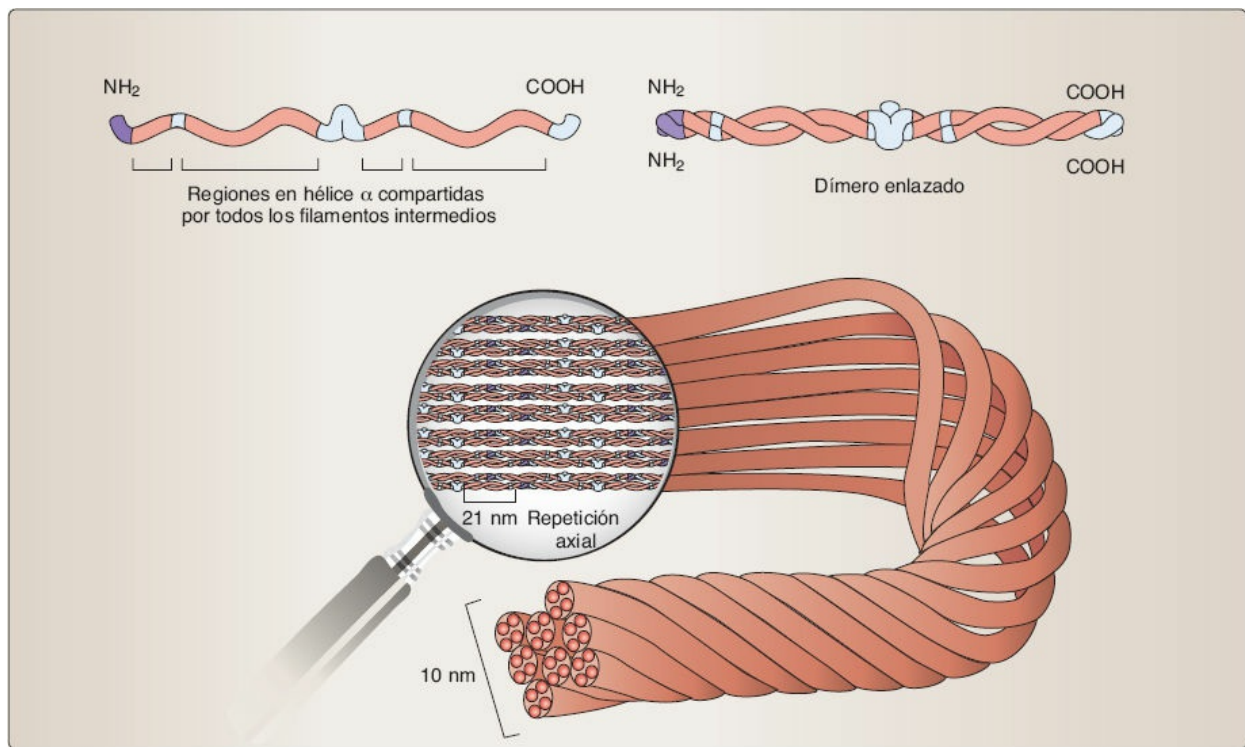


Figura 4-12
Estructura de los filamentos intermedios.

B. Tipos de filamentos intermedios

Se han definido seis categorías de filamentos intermedios, con base en las similitudes de su estructura y el sitio en que actúan. Los tipos I y II son **queratinas**, las del primero queratinas ácidas y las del segundo queratinas básicas. Las queratinas ácidas y las básicas se unen entre sí para constituir queratinas funcionales que se identifican en las células epiteliales. El tipo III tiene cuatro miembros, entre ellos la **vimentina**, el filamento proteico inter-medio con distribución más amplia. El tipo IV se identifica en las neuronas y el tipo V es la lámina nuclear que contienen todas las células nucleadas para dar soporte estructural en el núcleo.

IV. MICROTÚBULOS

Los microtúbulos son el último tipo de estructura predominante observada en el citoesqueleto. Participan en los movimientos cromosómicos durante las divisiones nucleares (mitosis y meiosis), en la formación de cilios y flagelos en ciertos tipos de células, y en el transporte intracelular. Se aprecian similitudes entre la actina y los microtúbulos en cuanto a que requieren energía para ensamblarse, y por su capacidad para sufrir cambios estructurales según las necesidades de la célula.

Para coordinar y regular los microtúbulos según los requerimientos celulares, las células contienen una estructura denominada **centrosoma**. Presentes en uno de los lados del núcleo cuando la célula no se encuentra en mitosis, los centrosomas organizan microtúbulos al regular su número, ubicación y orientación en el

citoplasma. Los microtúbulos irradian hacia el exterior a partir del centrosoma, mientras algunos crecen y otros se acortan o desaparecen del todo. Si bien cada microtúbulo funciona de manera independiente, todos tienen la misma estructura básica.

A. Estructura

La estructura de un microtúbulo se asemeja a un tubo cilíndrico hueco. Su componente estructural básico es una proteína, compuesta por un dímero de **tubulina** con subunidades α y β . Las cadenas lineales de los heterodímeros de tubulina $\alpha\beta$ se autoensamblan en estructuras denominadas **protofilamentos**. Un anillo de 13 moléculas de tubulina, con 24 nm de diámetro e incrustado en el centrosoma, constituye el sitio de nucleación sobre el cual se construye el microtúbulo. El extremo de la tubulina β del heterodímero de tubulina $\alpha\beta$ parece orientarse en dirección opuesta al centrosoma. Trece protofilamentos forman entonces la pared externa de la estructura microtubular cilíndrica, que tendrá una longitud muy variable con base en la condición de polimerización y la función del microtúbulo (fig. 4-13).

B. Ensamblaje

La polimerización o el ensamblaje de cada microtúbulo es un proceso complejo debido a que estas estructuras cambian de manera continua entre las fases de crecimiento y acortamiento. Ante su siempre cambiante estado de crecimiento se habla de la “**Inestabilidad dinámica**” de los microtúbulos. En el proceso de ensamblaje los heterodímeros de tubulina unidos a trifosfato de guanosina (**GTP**) pueden interactuar con otros heterodímeros de tubulina unidos a GTP para formar protofilamentos. Poco después de su polimerización en un microtúbulo en crecimiento, el GTP de la tubulina se hidroliza, con lo que se obtiene difosfato de guanosina (GDP), de manera similar a la hidrólisis de ATP en ADP que se detecta en los protofilamentos de actina. En el extremo + o conductor del microtúbulo (en el extremo opuesto al anclado en el centrosoma) se describe una **cubierta de GTP**, que representa a los heterodímeros de tubulina recién agregados en los que el GTP no se ha hidrolizado para constituir GDP. El microtúbulo aumenta su longitud en búsqueda de estructuras celulares, como organelos o cromosomas, a los cuales pueda enlazarse. El crecimiento del microtúbulo continúa hasta que se une a una estructura de este tipo o pierde una masa crítica de tubulinas unidas a GTP a partir del extremo conductor.

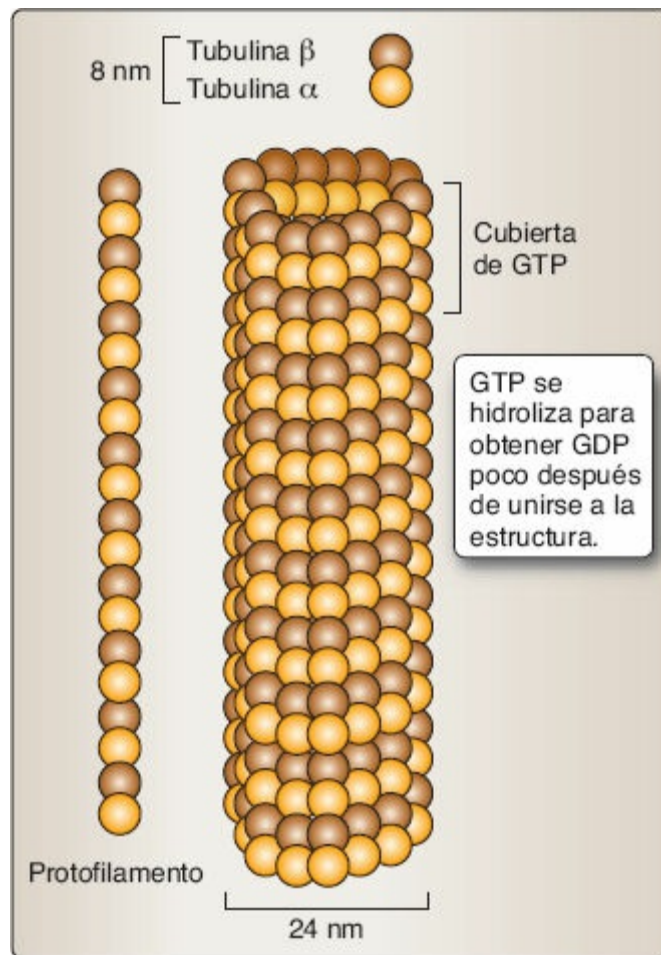


Figura 4-13
Estructura de los microtúbulos.

C. Desensamblaje

Cuando la adición de tubulinas unidas a GTP en los protofilamentos pierde velocidad, la hidrólisis del GTP para obtener GDP avanza y se pierde la cubierta de GTP. La unión de heterodímeros de tubulina nuevos a los heterodímeros de tubulina que contienen GDP deja de ser posible. Además de detener el crecimiento de los microtúbulos, la ausencia de una cubierta de GTP desestabiliza la estructura. Los protofilamentos se desprenden uno a uno y se tuercen para alejarse del centro del tubo cilíndrico (fig. 4-14). Los heterodímeros de tubulina que contienen GDP se disocian del protofilamento, y el microtúbulo se desensambla con gran rapidez. Este puede desaparecer por completo o comenzar a crecer de nuevo si el GDP unido a los heterodímeros de tubulina es sustituido por GTP. Se forman microtúbulos nuevos con rapidez para sustituir a los desensamblados.

D. Funciones

Mientras los microtúbulos nuevos que se generan irradian de su centrosoma, otros se desensamblan o despolimerizan. Sin embargo, si un microtúbulo en crecimiento establece una unión constante con una estructura celular su despolimerización se evita. Las proteínas pueden unirse a los microtúbulos y

estabilizarlos, e inhibir así su desensamblaje. Los microtúbulos estabilizados pueden respaldar así la organización del citosol y facilitar los desplazamientos de los cromosomas además del transporte a lo largo de la red que forman.

- 1. Movimientos cromosómicos:** los microtúbulos jalan y empujan a los cromosomas de las células en división para permitir la segregación del material genético en las células hijas recién formadas (véase el [capítulo 20](#)). En la mitosis, en que una célula progenitora se duplica para dar origen a dos células hijas idénticas, la cubierta nuclear que circunda al núcleo debe degradarse. Los microtúbulos citoplásmicos se desensamblan. Entonces, los microtúbulos vuelven a ensamblarse y configuran una estructura organizada llamada **huso mitótico** (fig. 4-15). Esta estructura es estable pero dinámica, ya que existe un intercambio continuo entre heterodímeros de tubulina libres y moléculas de tubulina polimerizadas en los microtúbulos. Debido a que la barrera de la cubierta nuclear desaparece, los microtúbulos pueden acceder a los cromosomas. Los microtúbulos se estabilizan mediante esta unión, y su ensamblaje y desensamblaje cesan a fin de que desempeñen esta función.

Los microtúbulos alinean los cromosomas en la metafase, tiran de ellos para separarlos en la anafase, y los mueven hacia polos opuestos de la célula en la telofase. Los microtúbulos en un huso mitótico tienen papeles específicos. Los microtúbulos polares empujan el huso para separarlo, en tanto los microtúbulos del cinetocoro se anclan a las estructuras del cinetocoro de los cromosomas duplicados (véase el [capítulo 20](#)). Se piensa que los microtúbulos del áster que irradian de los centrosomas mantienen al huso en posición.

- 2. Formación de cilios y flagelos:** algunos microtúbulos forman estructuras estables de cilios y flagelos, según las necesidades específicas de la célula. Los cilios son importantes para el movimiento de los fluidos, como el moco, sobre las células epiteliales del aparato respiratorio. Tienen un movimiento cíclico y se baten en el líquido. Los flagelos suelen ser más largos que los cilios y son importantes para desplazar a toda la célula, como al espermatozoide, por los fluidos. Tanto los cilios como los flagelos tienen estructuras que dependen de microtúbulos. Nueve pares especializados de microtúbulos constituyen un anillo y circundan a dos microtúbulos adicionales (fig. 4-16). Los microtúbulos de estas estructuras se flexionan y deslizan uno contra otro, lo que genera movimiento. La **dineína** es una proteína de unión a los microtúbulos que genera las fuerzas de deslizamiento entre los microtúbulos de los cilios y cataliza su movimiento.



Figura 4-14
Desensamblaje de los microtúbulos.

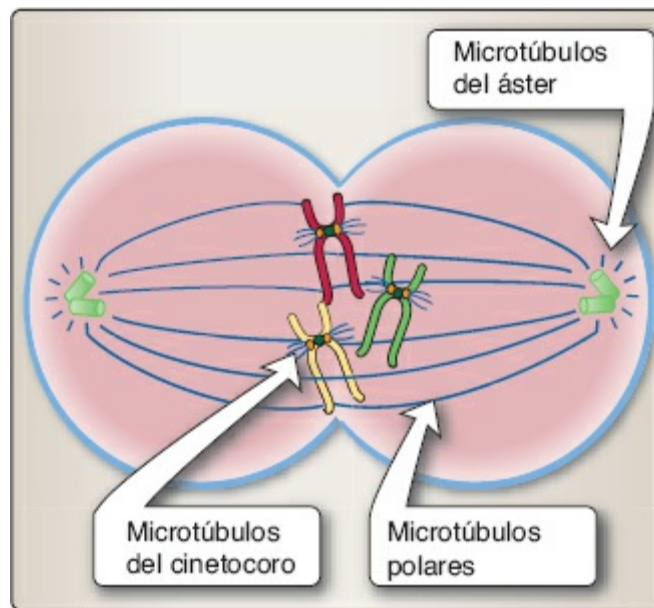


Figura 4-15
Huso mitótico.

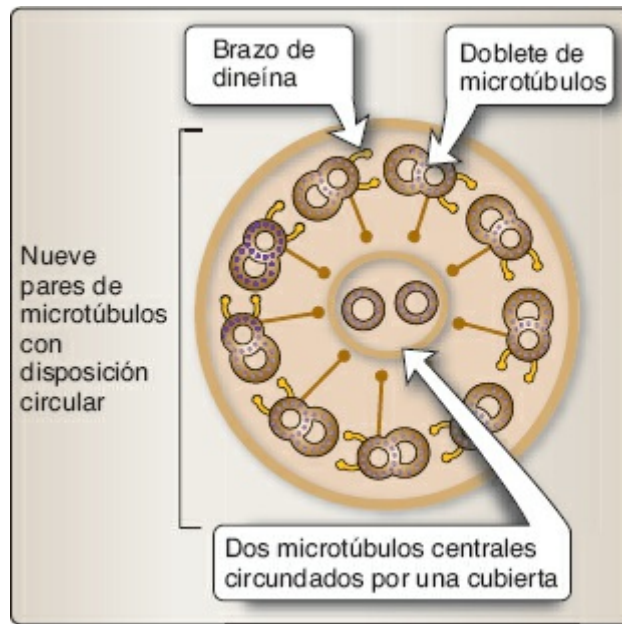


Figura 4-16
Disposición 9 + 2 de los microtúbulos en cilios y flagelos.

Tóxicos para el huso mitótico

Ciertos compuestos pueden inhibir o detener la división celular al interferir con los microtúbulos. Por ejemplo, la **colchicina** se une a las moléculas de tubulina libres e impide su polimerización en un microtúbulo creciente. Si se administra colchicina a las células que se encuentran en división su huso mitótico se degrada. Las células con anomalías de la división no pueden sobrevivir. Por lo tanto, los compuestos relacionados con las colchicinas, como los alcaloides de la vinca vinblastina y vincristina, se utilizan a menudo para controlar el crecimiento celular en el cáncer (véase el [capítulo 23](#)). Otro fármaco antineoplásico, el **paclitaxel**, también se une a la tubulina. Sin embargo se une de manera preferencial a la tubulina ensamblada en microtúbulos e impide su desensamblaje. La incapacidad de los microtúbulos para sufrir cambios estructurales en el huso mitótico determina la detención de las células en división en la mitosis.

E. Proteínas motoras de los microtúbulos

Otros tipos de movimiento en las células también dependen de los microtúbulos. Por ejemplo, puede observarse que tanto los organelos como las vesículas viajan a lo largo de los microtúbulos dentro de las células. La **dineína** y otra proteína de unión a los microtúbulos, la **cinesina**, facilitan el movimiento de las cargas intracelulares, que pueden incluir organelos unidos a membrana y vesículas de transporte. La dineína y la cinesina son de hecho familias de proteínas denominadas proteínas motoras de los microtúbulos, que tienen cabezas de unión al ATP y colas que se enlazan en forma estable con su carga intracelular. Las dineínas se mueven a lo largo de los microtúbulos en dirección al centrosoma (hacia el extremo – de los microtúbulos), en tanto las cinesinas viajan a lo largo de los microtúbulos y se alejan del centrosoma (hacia el extremo + de los microtúbulos). Los dos tipos de proteínas hidrolizan al ATP para catalizar su propio movimiento a lo largo de los microtúbulos al tiempo que tiran de su carga al seguir la red que estos les proveen ([fig. 4-17](#)).

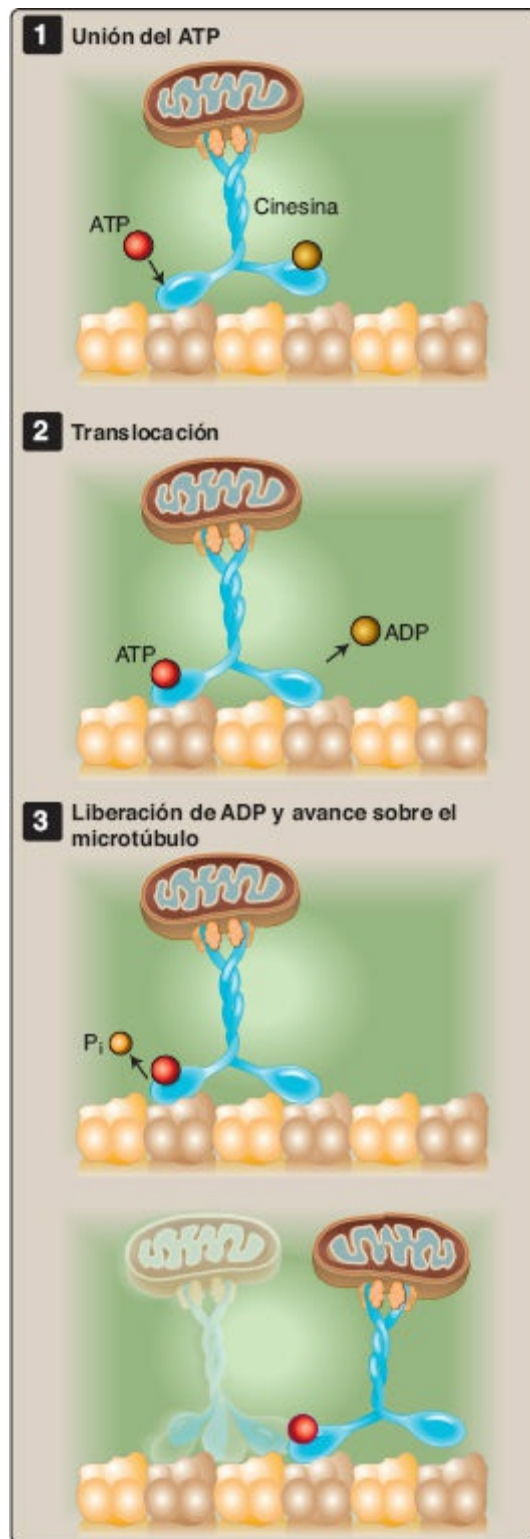


Figura 4-17

Motores de microtúbulos y transporte de organelos. ADP, difosfato de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina; P_i , fósforo inorgánico.

Resumen del capítulo

- El **citoesqueleto** es una red compleja de filamentos proteicos que se distribuye en todo el interior de las células.

- Los tres tipos principales de filamentos proteicos del citoesqueleto son filamentos de **actina**, **microtúbulos** y **filamentos intermedios**.
- Las proteínas accesorias se unen a las proteínas del citoesqueleto y regulan su función.

Actina:

- Las funciones de la actina en las células no musculares incluyen la regulación del estado físico del **citósol**, el movimiento de la célula y la formación de anillos contráctiles durante la división celular.
- La polimerización de la actina ocurre mediante la adición de monómeros de actina G a los polímeros de actina F, en un proceso dependiente de ATP.
- El movimiento de “**repolimerización continua**” es el proceso dinámico de la adición de un monómero de actina G nuevo a una cadena creciente, seguido por su desplazamiento a lo largo del polímero de actina F y su eliminación de la cadena, al tiempo que monómeros de actina G nuevos se unen a ella por detrás de él.

Los **filamentos intermedios** son estructuras estables del citoesqueleto similares a cuerdas, que proveen fuerza y sostén.

Microtúbulos:

- Los microtúbulos están implicados en los movimientos cromosómicos durante la división nuclear, la formación de cilios y flagelos, y el transporte intracelular.
- Compuestos por heterodímeros de **tubulina**, los microtúbulos tienen **inestabilidad dinámica** y siguen su ensamble y desensamble según las necesidades de la célula.

Preguntas de estudio

Elija la RESPUESTA correcta.

- 4.1 Un componente del citoesqueleto requiere ATP para polimerizarse y contiene subunidades que parecen someterse a repolimerización continua. Ese componente del citoesqueleto es
- Un filamento de actina.
 - Un filamento intermedio.
 - Queratina.
 - Un microtúbulo.
 - Tubulina.

Respuesta correcta = A. Los filamentos de actina requieren ATP para su polimerización, y las subunidades se someten a repolimerización continua al tiempo que avanzan por un polímero de actina F. Los filamentos intermedios tienen estructuras estables y no sufren procesos dinámicos de ensamblaje o desensamblaje. La queratina es un tipo de filamento intermedio. Los microtúbulos están compuestos por heterodímeros de tubulina. Requieren GTP para polimerizarse. La adición y la eliminación de tubulinas en los microtúbulos ocurren a partir del mismo extremo de la estructura.

- 4.2 Un niño de 4 años de edad es llevado a la clínica con signos y síntomas de distrofia muscular. Las pruebas revelan una delección pequeña en el gen *dys*, sin proteína distrofina funcional. Debido a este defecto, ¿cuál de los siguientes componentes del citoesqueleto es incapaz de unirse de manera estable a la lámina basal en las células del músculo esquelético?
- Filamentos de actina.
 - Filamentos intermedios.
 - Microtúbulos.
 - Miosina.
 - Vimentina.

Respuesta correcta = A. La distrofina facilita la unión de la actina a la lámina basal de las células del músculo esquelético. Ni los filamentos intermedios ni los microtúbulos se unen de este modo. La miosina es otra proteína de unión a la actina que facilita la contracción de la actina F. La vimentina es un tipo de

filamento intermedio.

- 4.3 Se observa que un microtúbulo se desensambla con rapidez tras un periodo de crecimiento rápido. ¿Cuál de los siguientes es más probable que haya ocurrido a este microtúbulo específico para estimular su degradación?
- A. Unión de dineína.
 - B. Formación de cubierta de ATP.
 - C. Pérdida de su cubierta de GTP.
 - D. Escisión por gelsolina.
 - E. Torsión por cofilina.

Respuesta correcta = C. La pérdida de la cubierta de GTP permite el desensamblaje rápido de los microtúbulos. La dineína es una proteína motora de los microtúbulos que les permite facilitar el movimiento de los cilios y flagelos, y de su carga intracelular. El ATP no forma parte de una estructura de microtúbulos. La gelsolina y la cofilina son proteínas de unión a la actina que estimulan la degradación de las estructuras complejas de actina.

- 4.4 Se induce el crecimiento de células en división rápida en el laboratorio con paclitaxel. ¿Cuál de los siguientes efectos se observa en el citoesqueleto de estas células?
- A. Crecimiento continuo de los microtúbulos.
 - B. Conversión del estado gel a sol del citosol.
 - C. Detención del desplazamiento en banda sin fin en la actina F.
 - D. Desensamblaje de filamentos intermedios.
 - E. Despolimerización de la tubulina.

Respuesta correcta = A. En presencia del paclitaxel se impide el desensamblaje de los microtúbulos, y estos siguen ganando longitud. El estado de la actina cortical regula la transición de gel a sol en las células. El paclitaxel se une a las tubulinas de los microtúbulos y no afecta a la actina o los filamentos intermedios. La despolimerización de los microtúbulos es impedida por la unión del paclitaxel.

- 4.5 Una vesícula dentro de la célula debe transportarse a otra región de la misma a lo largo de los microtúbulos. ¿Cuál de las proteínas siguientes está implicada en catalizar este transporte?
- A. Distrofina.
 - B. Cinesina.
 - C. Miosina.
 - D. Espectrina.
 - E. Vimentina.

Respuesta correcta = B. La cinesina y la dineína son familias de proteínas motoras de microtúbulos que facilitan el transporte intracelular a lo largo de estas últimas estructuras. Distrofina, miosina y espectrina son proteínas de unión a la actina. La vimentina es un tipo de filamento intermedio.

- 4.6 La polimerización de la actina puede servir para controlar o regular
- A. Cambios en el estado físico del citosol.
 - B. El movimiento cromosómico durante la división celular.
 - C. La estabilidad estructural rígida del citoplasma.
 - D. La resiliencia del tejido, como el cartílago.
 - E. La fuerza en los tejidos conectivos.

Respuesta correcta = A. La polimerización de la actina controla el estado físico del citosol y la transición de gel a sol. Los microtúbulos, compuestos por tubulina, regulan los movimientos cromosómicos en la división celular. Los filamentos intermedios aportan estabilidad estructural al citoplasma. A diferencia de la actina y los microtúbulos que sufren cambios dinámicos de su estructura, los filamentos intermedios son estructuras más permanentes con una vida más prolongada y pueden compararse con soportes rígidos. La resiliencia es una propiedad que se atribuye a los proteoglicanos en la matriz extracelular (ME), y no a los componentes del citoesqueleto, como la actina. El colágeno y elastina confieren resistencia a la ME en el tejido conectivo.

- 4.7 Una paciente de 8 meses de edad presenta con ictericia y esplenomegalia. Su hemoglobina está por debajo del intervalo de referencia, y existe elevación marcada de la deshidrogenasa láctica en suero, lo que indica lisis celular. Un frotis de sangre periférica revela eritrocitos globulares pequeños que carecen de palidez central. Estos hallazgos se explican mejor a partir de la deficiencia eritrocitaria de
- A. Actina.
 - B. Colágeno.
 - C. Elastina.
 - D. Glucosaminoglucanos.
 - E. Espectrina.

Respuesta correcta = E. La deficiencia de espectrina en las membranas eritrocitarias les genera cambios y da origen a eritrocitos de configuración esférica que se lisan con facilidad. La espectrina es una proteína de unión a la actina, pero esta última no muestra deficiencia en los individuos con esferocitosis hereditaria. Colágeno, elastina y glucosaminoglucanos son componentes de la ME y no de células independientes.

- 4.8 Un joven de 17 años de edad es valorado por debilidad muscular de progresión gradual en pelvis y piernas. Se identifican varias delecciones grandes en un gen que codifica una proteína de unión a la actina, lo que permite obtener una proteína con función parcial. Este paciente tiene más probabilidad de estar afectado por
- A. Distrofia muscular de Becker.
 - B. Síndrome de Ehlers-Danlos.
 - C. Esferocitosis hereditaria.
 - D. Síndrome de Marfan.
 - E. Pénfigo vulgar.

Respuesta correcta = A. La proteína de unión a la actina que se describe es la distrofina. El síndrome de Ehlers-Danlos se debe a defectos hereditarios del colágeno fibrilar, y la mayor parte de sus variantes se caracterizan por piel muy elástica y articulaciones hiperextensibles. La esferocitosis hereditaria se debe a la carencia de espectrina eritrocitaria, lo que impide la adopción de la configuración usual en disco bicóncavo de la membrana eritrocitaria. El síndrome de Marfan implica una mutación de la fibrina-1, una proteína esencial para el mantenimiento de las fibras elásticas, por lo que se identifica patología en ojos, sistema esquelético y aorta. El pénfigo vulgar, que se caracteriza por úlceras orales, deriva de una alteración de las uniones celulares mediadas por cadherina.

- 4.9 Un hombre de 28 años de edad consume hongos venenosos de la especie *Amanita phalloides*. La toxina faloidina de estos hongos interrumpe la función celular normal al unirse con firmeza a
- A. Queratinas ácidas.
 - B. Cadherinas.
 - C. Desmosomas.
 - D. Polímeros de actina F.
 - E. Heterodímeros de tubulina.

Respuesta correcta = D. La faloidina es una toxina micótica que se une a la actina y compromete su función. No interfiere con la estructura de las queratinas, la adhesión celular de las cadherinas o los desmosomas, y no afecta a los heterodímeros de tubulina o a los microtúbulos que integran.

- 4.10 Una mujer de 24 años de edad es diagnosticada con enfermedad de Hodgkin y es tratada con quimioterapia combinada. Su régimen farmacológico incluye sulfato de vinblastina, conocido por inhibir la formación de microtúbulos. Por ende, ¿cuál de los procesos siguientes se verá alterado/comprometido al usar el sulfato de vinblastina?
- A. Formación del uso mitótico con detención de las células malignas en mitosis.
 - B. Producción de actina filamentosa partir de monómeros de actina G en las células malignas.
 - C. Estabilización de las membranas de las células malignas y protección de las fuerzas de estiramiento.
 - D. Transformación del citosol en las células malignas, del estado de gel al sol.
 - E. Repolimerización continua de los monómeros de tubulina filamentosos en un proceso que depende de ATP.

Respuesta correcta = A. Los inhibidores de la formación de microtúbulos, como el sulfato de vinblastina, impiden la formación del uso mitótico, con detención de las células malignas en la mitosis. La actina no se afecta, de modo que la formación de actina F continúa y la transformación del estado de gel a sol, regulado por la actina, también persiste en presencia del fármaco. Los monómeros de tubulina son heterodímeros globulares, no filamentosos. Y el GTP, no el ATP, se utiliza para la formación de microtúbulos. La repolimerización continua suele describirse para la actina, no para los microtúbulos.

Organelos

5

I. GENERALIDADES

Los organelos son estructuras intracelulares complejas en las que ocurren los procesos necesarios para la vida celular eucariota. Casi todos los organelos están circundados por membranas compuestas por los mismos elementos que las membranas plasmáticas que forman los límites externos de la célula (véase el [capítulo 3](#)). Junto con el **citósol** (contenido intracelular similar al gel) los organelos ayudan a formar el **citoplasma**, integrado por todos los materiales contenidos dentro de los límites de la membrana plasmática. Los organelos no flotan libres en el citósol, más bien se encuentran interconectados y unidos por un marco establecido por las proteínas del citoesqueleto (véase el [capítulo 4](#)).

Cada organelo desempeña una función específica, no obstante sus actividades en ocasiones también pueden conjuntarse. La cooperación entre organelos es necesaria para la expresión de los genes codificados en el ADN nuclear a manera de proteínas que actúan en varios sitios intracelulares y extracelulares. Los organelos de este grupo incluyen el **núcleo**, los **ribosomas**, el **retículo endoplásmico (RE)** y el **complejo de Golgi**. Los miembros de este conjunto de organelos tienen una disposición característica dentro de la célula, y la proximidad entre uno y otro les permite llevar a cabo su función en el procesamiento de las proteínas ([fig. 5-1](#)). Si se parte del núcleo y se avanza hacia el exterior en dirección a la membrana plasmática, se encuentra a continuación el RE con ribosomas unidos, seguido por el complejo de Golgi, en gran cercanía a la membrana plasmática.

En otras ubicaciones del citoplasma se identifican más organelos que cuentan con funciones diferentes, pero con la misma importancia que los implicados en el procesamiento de proteínas. La función principal de las mitocondrias es obtener energía para impulsar los procesos metabólicos de las células. Otros organelos participan en la digestión y la desintoxicación. Los **lisosomas** contienen enzimas potentes que degradan macromoléculas que llegan al final de su periodo de vida, en tanto los **peroxisomas** tienen funciones que incluyen la eliminación de los peróxidos que de otro modo dañarían la célula.

II. ORGANELOS EN EL PROCESAMIENTO DE LAS PROTEÍNAS

Los procesos implicados en la expresión del ADN a manera de proteínas funcionales requieren acciones conjuntas del núcleo, los ribosomas, el RE y el complejo de Golgi.

Los detalles del procesamiento y el tráfico de proteínas o su desplazamiento entre organelos se analizan en el [capítulo 11](#). Las estructuras y funciones de cada uno de estos organelos son el objetivo de esta sección.

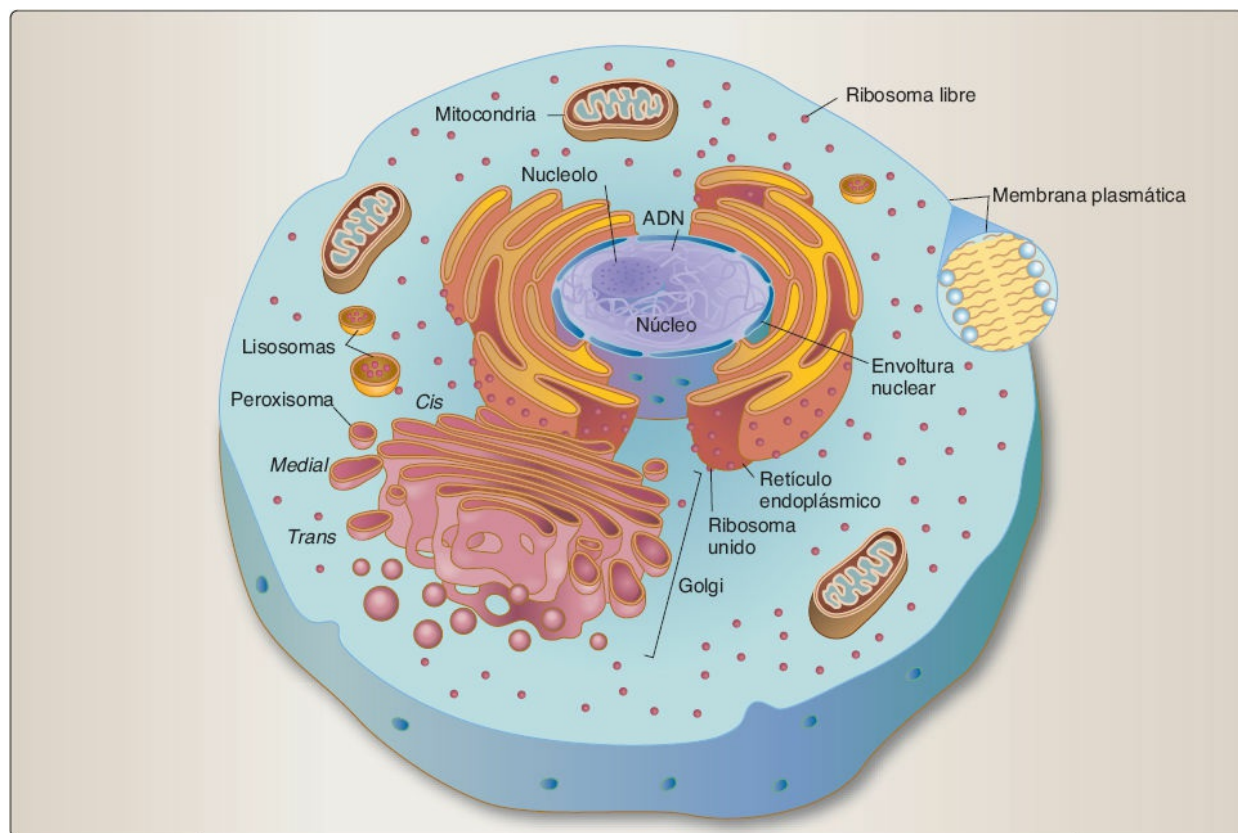


Figura 5-1

Diagrama de una célula eucariota que muestra las características y la disposición peculiar de los organelos.

A. Núcleo

Todas las células eucariotas, excepto los eritrocitos maduros (células rojas de la sangre), contienen un núcleo en el cual reside el ADN genómico de la célula. En las células que no están en división activa, el ADN se encuentra en los cromosomas (*véase también* el [capítulo 22](#)). Cada célula humana normal contiene 23 pares de cromosomas dentro del núcleo. La estructura más superficial del núcleo es la **envoltura nuclear** (*fig. 5-2*). Esta es una membrana fosfolipídica de doble capa con **poros nucleares** para permitir la transferencia de materiales entre el núcleo y el citosol. El interior del núcleo contiene el **nucleoplasma**, el fluido en que se ubican los cromosomas. Este está organizado por la **lámina nuclear**, el andamiaje proteico del nucleoplasma compuesto sobre todo por filamentos intermedios (*véase también* el [capítulo 4](#)). La lámina nuclear forma vínculos entre el ADN y la membrana nuclear interna. Una estructura prominente dentro del núcleo es un organelo denominado **nucleolo**, el sitio de la producción de **ribosomas**.

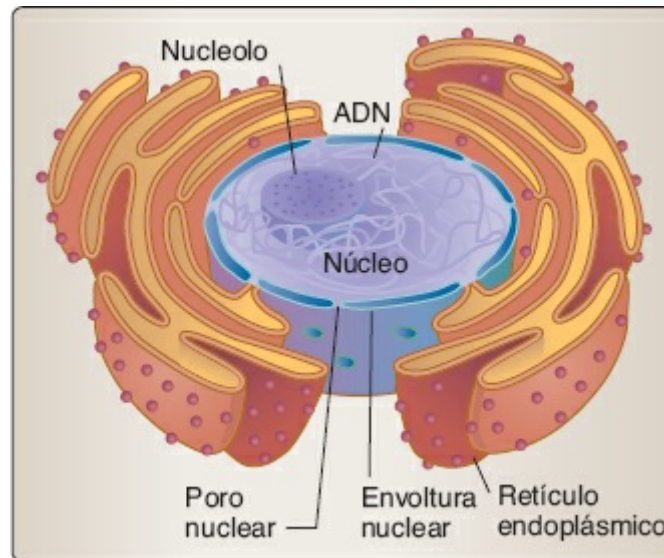


Figura 5-2
Estructura del núcleo de una célula.

B. Ribosomas

Los ribosomas son la maquinaria celular para la síntesis de proteínas (*véase también el capítulo 9*) y están compuestos por proteínas y ARN ribosómico (ARNr; *fig. 5-3*), con alrededor de 40% de proteínas y 60% de ARNr. Los ribosomas se identifican en el citosol, ya sea libres o unidos al RE. Un ribosoma completo tiene dos subunidades, una mayor y otra menor. La subunidad mayor contiene tres moléculas de ARNr y cerca de 50 proteínas, en tanto la subunidad menor tiene un ARNr y alrededor de 30 proteínas. Los ribosomas se ensamblan cuando se requieren para la traducción (síntesis de proteínas) de proteínas a partir del ARN mensajero (ARNm). Las subunidades ribosómicas se desensamblan una vez que la traducción de un ARNm específico termina.

C. Retículo endoplásmico

Con aspecto de una serie de tubos aplanados interconectados, el **RE** se observa a menudo circundando al núcleo (*fig. 5-4*). De hecho la capa externa de la envoltura nuclear está adyacente al RE. En las células musculares este organelo se conoce como retículo sarcoplásmico. El RE forma un laberinto de espacios interconectados limitados por membrana, que constituyen el **lumen** del RE y en ocasiones se expanden para formar sacos o **cisternas**. Las regiones del RE donde los ribosomas se unen con la membrana externa se denominan **retículo endoplásmico rugoso** (RE rugoso o RER). Los ribosomas unidos y el RE asociado están implicados en la síntesis y modificación de las proteínas que se insertan en la membrana plasmática; actúan dentro de los lisosomas, el complejo de Golgi o el RE; o bien son secretadas hacia el exterior de la célula (*véase también el capítulo 11*). El **retículo endoplásmico liso** (REL) se refiere a las regiones del RE que carecen de ribosomas unidos. Tanto el RER como el REL participan en la glucosilación (adición de carbohidratos) de las proteínas y la síntesis de lípidos.

D. Complejo de Golgi

Si se avanza a hacia el exterior desde el núcleo y el RE, el organelo que se identifica a continuación es el complejo de Golgi. Este organelo se aprecia como sacos sobrepuestos, aplanados y membranosos (fig. 5-5). En el complejo de Golgi se describen tres regiones: la **cis**, en la mayor cercanía al RE, la **medial** en el centro, y la **trans**, que es la más inmediata a la membrana plasmática. Cada región es responsable de realizar distintas modificaciones, como glucosilaciones, fosforilaciones (adición de fosfato) o proteólisis (degradación de proteínas mediada por enzimas) a los polipéptidos recién sintetizados que se están convirtiendo en proteínas maduras funcionales. La red del Golgi trans selecciona y empaqueta las proteínas recién sintetizadas y modificadas en diferentes regiones del mismo organelo. Estas regiones se desprenden del cuerpo principal del complejo de Golgi y constituyen estructuras denominadas vesículas de transporte. De este modo se facilita el movimiento de estas proteínas nuevas hacia su destino celular o extracelular final.

III. MITOCONDRIAS

Las mitocondrias son organelos complejos con varias funciones importantes en las células eucariotas. Sus membranas únicas se utilizan para generar ATP, lo que incrementa en gran medida el rendimiento energético de la degradación de carbohidratos y lípidos. Las mitocondrias pueden autorreplicarse (reproducirse en forma autónoma) y también contienen su propio ADN. Por estas propiedades se piensa que las mitocondrias tuvieron su origen en organismos procariotas unicelulares. La supervivencia misma de cada célula eucariota depende de la integridad de sus mitocondrias. La muerte celular programada, o apoptosis, ocurre cuando se forman poros en la membrana mitocondrial, lo que permite la liberación de proteínas que facilitan el proceso de muerte apoptótica (véase también el capítulo 23). La estructura singular de las mitocondrias es importante para permitirles realizar estas funciones celulares necesarias.

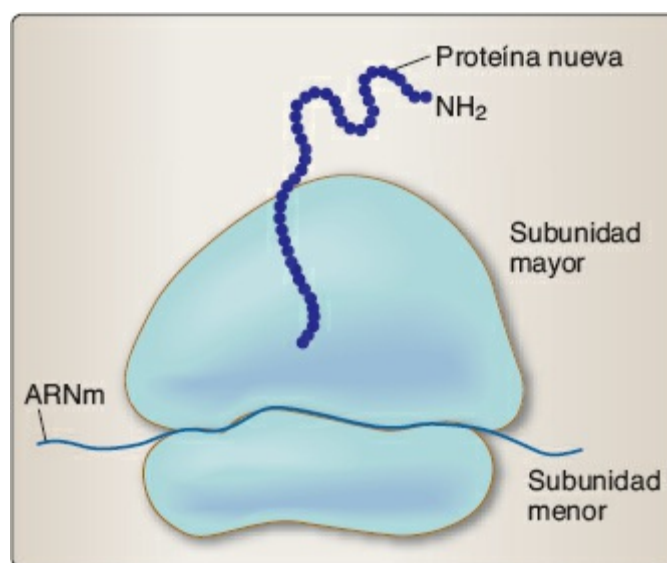


Figura 5-3

Un ribosoma que sintetiza una proteína a partir del ARNm.

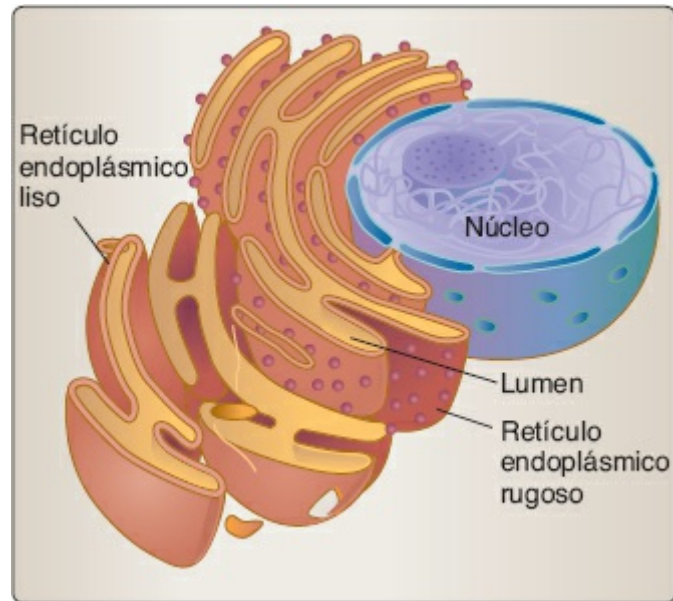


Figura 5-4

Retículo endoplásmico que forma una estructura con membrana adyacente al núcleo.

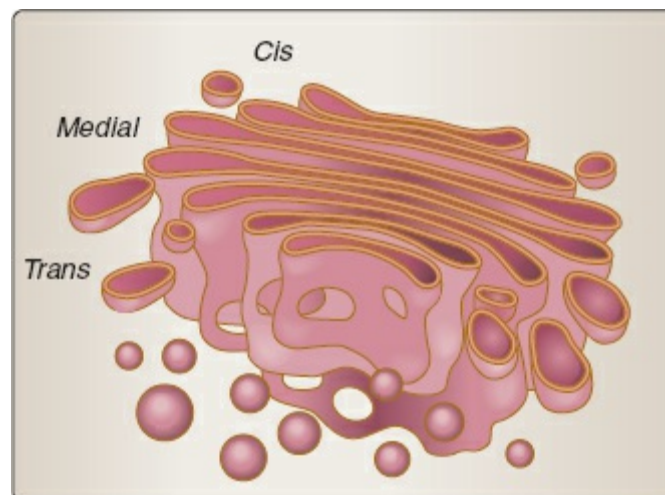


Figura 5-5

Complejo de Golgi.

A. Función en la producción de energía

Una característica de las mitocondrias es la doble membrana con bicapa fosfolipídica que constituye su límite externo (fig. 5-6). La membrana mitocondrial interna forma estructuras plegadas denominadas **crestas**, que protruyen hacia el lumen (espacio) mitocondrial, conocido como **matriz** mitocondrial. Los protones (H^+) son bombeados para expulsarse de la matriz mitocondrial, lo que genera un gradiente electroquímico de protones. El flujo de protones que reingresa a la matriz conduce la formación de ATP de carbohidratos y lípidos en el proceso de **fosforilación oxidativa** (véase también *LIR. Bioquímica*, pp. 101-104). La presencia de mitocondrias en una célula incrementa

la cantidad de ATP que se obtiene a partir de cada molécula de glucosa degradada, lo que se hace evidente en los eritrocitos que carecen de mitocondrias. En los eritrocitos sólo se obtienen dos moléculas de ATP por cada molécula de glucosa. En contraste, en las células humanas con mitocondrias la producción de ATP es de hasta 32 por molécula de glucosa.

B. Papel como unidades independientes en las células eucariotas

Las mitocondrias también contienen ADN (ADNmt) y ribosomas para la síntesis de ARN y algunas proteínas mitocondriales. El ADNmt corresponde a cerca de 1% del ADN celular total, y tiene una disposición circular dentro de la matriz mitocondrial. Las mutaciones o los errores de ciertos genes mitocondriales pueden causar enfermedad. No obstante, casi todas las proteínas mitocondriales están codificadas en el ADN genómico del núcleo celular. Las mitocondrias se dividen mediante fisión, al igual que las bacterias, y de hecho se piensa que derivaron de bacterias que fueron engullidas por células eucariotas ancestrales.

C. Función en la supervivencia celular

La supervivencia de las células eucariotas depende de la integridad de las mitocondrias. En ocasiones la muerte de una célula independiente es importante para el bienestar del organismo. Durante el desarrollo algunas células deben morir para permitir una formación apropiada de tejidos y órganos. La muerte de las células anormales, como las infectadas por virus o cancerosas, también es conveniente para el organismo. En todos estos casos la participación mitocondrial es relevante para asegurar la supervivencia de la célula cuando resulta apropiada, y también para facilitar la muerte celular programada cuando es necesaria. Cuando el proceso de muerte celular programada, o apoptosis, se estimula en la célula se insertan en la membrana mitocondrial proteínas proapoptóticas que forman poros. Una proteína conocida como **citocromo c** puede entonces escapar del espacio intermembranoso de la mitocondria por los poros e ingresar al citosol (fig. 5-7). La citocromo c en el citosol estimula una cascada de eventos bioquímicos, cuya consecuencia es la muerte apoptótica de la célula (véase también el capítulo 23).

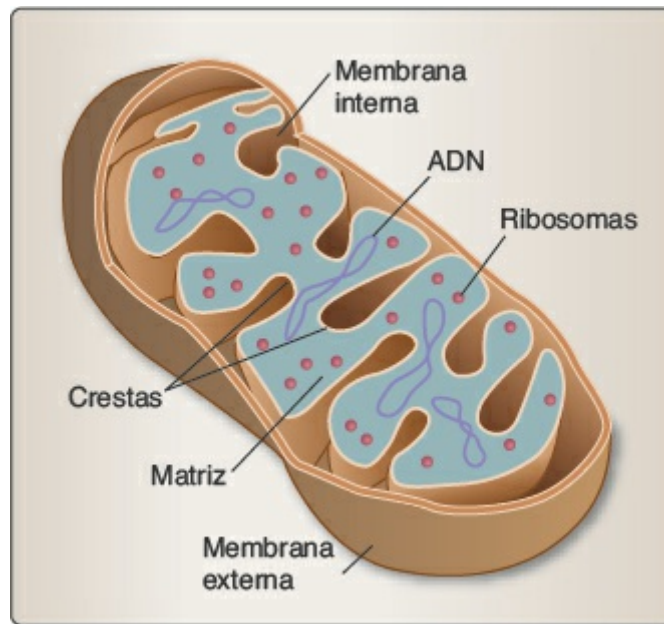


Figura 5-6
Una mitocondria.

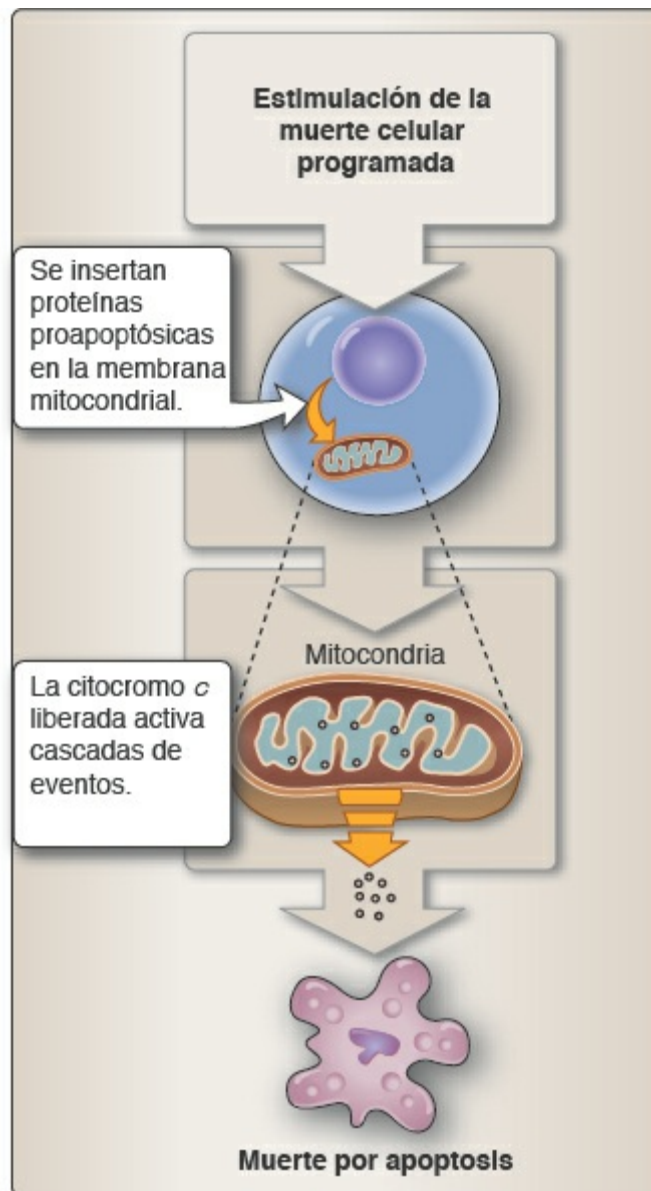


Figura 5-7
Mitocondrias en la apoptosis.

Aplicación clínica 5-1: trastornos mitocondriales

Las citopatías mitocondriales son trastornos que derivan de la incapacidad de las mitocondrias para producir ATP en forma apropiada. Estos trastornos pueden derivar de mutaciones en el ADNmt o los genes del genoma que codifican proteínas y enzimas mitocondriales. Debido a que las mitocondrias de los espermatozoides no ingresan al óvulo fertilizado, estas se heredan de modo exclusivo de la madre. Así, los trastornos del ADNmt también se heredan sólo a partir de la madre. Los hijos y la madre comparten las mitocondrias, lo que hace que los trastornos que derivan del ADNmt sólo ocurran en familias. Algunos individuos pueden afectarse con mayor o menor gravedad, incluso en una misma familia. Se calcula que 1 de cada 4 000 niños en Estados Unidos habrá desarrollado un trastorno mitocondrial antes de los 10 años de edad. Algunas enfermedades del envejecimiento (diabetes tipo 2, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, aterosclerosis, etc.) también pueden deberse en parte a la disminución de la función mitocondrial.

Se han descrito más de 40 trastornos mitocondriales. Estos comparten la característica común de una menor capacidad mitocondrial para oxidar o degradar por completo fuentes energéticas, como los carbohidratos. La acumulación de productos intermedios puede dañar aún más las mitocondrias y el ADNmt, que no

cuenta con un mecanismo de reparación eficiente. Las enfermedades mitocondriales se clasifican según el órgano afectado. Los defectos de la fosforilación oxidativa dañan los tejidos con la mayor necesidad de ATP. Cerebro, corazón, hígado, músculo esquelético y ojos son ejemplos de órganos que a menudo se afectan en algunas citopatías mitocondriales. Retraso del desarrollo, crecimiento deficiente, pérdida de la coordinación muscular y de la visión son algunas manifestaciones de estos trastornos.

El síndrome de Kearns–Sayre es un ejemplo de un trastorno mitocondrial causado por defectos del ADNmt; este es muy raro e induce parálisis de los músculos oculares y degeneración de la retina. Una sola deleción grande en el ADNmt es responsable del desarrollo de este síndrome. La neuropatía óptica hereditaria de Leber provoca ceguera, sobre todo en hombres jóvenes. Un solo cambio (mutación puntual) en el ADNmt causa este trastorno. Las deleciones en el ADNmt pueden desencadenar síndrome de Pearson, en que existe disfunción de la médula ósea y el páncreas. En la actualidad las citopatías mitocondriales no tienen curación, y los tratamientos están diseñados para aliviar la sintomatología o impedir el avance de la enfermedad.

IV. LISOSOMAS

Los lisosomas son organelos circundados por membrana con tamaños diversos y un pH interno ácido (pH 5; [fig. 5-8](#)). Se forman a partir de regiones del complejo de Golgi que se desprenden cuando las proteínas destinadas al lisosoma llegan al trans Golgi (*véase también* el [capítulo 11](#)). Los lisosomas contienen enzimas potentes conocidas de manera colectiva como **hidrolasas ácidas**. Estas enzimas se sintetizan en los ribosomas unidos al RE, y actúan en el ambiente ácido de los lisosomas para hidrolizar o degradar macromoléculas (proteínas, ácidos nucleicos, carbohidratos y lípidos). Los lisosomas desempeñan un papel crítico en el recambio normal de las macromoléculas que han alcanzado el final de su vida funcional. Las macromoléculas no funcionales se acumulan hasta concentraciones tóxicas si no se degradan en los lisosomas y se reciclan de manera apropiada para ser reutilizadas por la célula. Esto puede ejemplificarse con las enfermedades conocidas como trastornos del almacenamiento lisosómico. Estas afecciones se deben a hidrolasas ácidas defectuosas que permiten la acumulación de sustratos. Casi todas son letales a edad temprana. En la enfermedad de Tay-Sachs infantil los gangliósidos se acumulan en el cerebro y la muerte ocurre antes de los 4 años de edad. Además de degradar macromoléculas celulares al final de su vida útil, las enzimas lisosómicas también degradan materiales que fueron atrapados por la célula mediante endocitosis o fagocitosis.

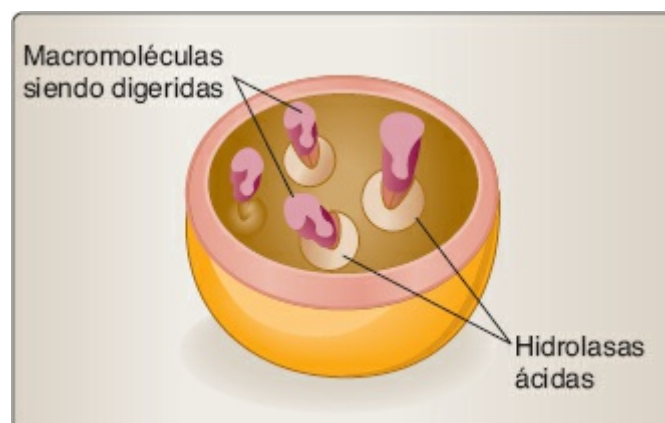


Figura 5-8

Estructura y función del lisosoma.

Aplicación clínica 5-2: trastornos por almacenamiento lisosómico

Los trastornos por almacenamiento lisosómico se deben a defectos en las hidrolasas ácidas (una excepción es la mucopolipidosis tipo II, en la que las hidrolasas ácidas no se distribuyen en forma apropiada hacia los lisosomas). Existen más de 40 hidrolasas ácidas distintas en los lisosomas saludables normales. La ausencia de hidrolasas ácidas específicas puede permitir la acumulación de ciertos sustratos macromoleculares dentro de los lisosomas. Así, estas sustancias se acumulan en los lisosomas en vez de degradarse y reciclarse. Los trastornos por almacenamiento lisosómico se catalogan a partir del tipo de compuesto que se acumula hasta niveles tóxicos dentro del lisosoma. Por ejemplo, en la enfermedad de Tay-Sachs se acumulan gangliósidos y en las “mucopolisacaridosis”, los glucosaminoglucanos (también conocidos como mucopolisacáridos), como en el síndrome de Hurler y el síndrome de Hunter. Tanto el síndrome de Hunter como el de Hurler pueden ser graves, con pérdida auditiva y daño al sistema nervioso central. Los niños con síndrome de Hurler suelen dejar de desarrollarse entre los 2 y 4 años de edad. Por lo regular los individuos con síndrome de Hunter de inicio temprano tienen una esperanza de vida de 10 a 20 años. En la enfermedad de Farber la ceramida se acumula como consecuencia de la deficiencia de ceramidasa ácida y genera la muerte en el primer año de vida. Otros trastornos del almacenamiento lisosómico se manifiestan hasta mucho más tarde en la vida. La forma de inicio en el adulto del síndrome de Gaucher (tipo I) es el trastorno por almacenamiento lisosómico más frecuente. Este deriva de la deficiencia de glucosilceramidasa e induce lipidosis por glucosilceramida (exceso de este tipo de lípido). Sus características son esplenomegalia (crecimiento del bazo) y dolor óseo. La forma infantil del síndrome de Gaucher (tipo II) es mucho más grave, con disfunción neurológica y muerte antes de los 3 años de edad.

Aplicación clínica 5-3: enfermedad de Tay-Sachs

Se reconocen tres variantes de enfermedad de Tay-Sachs: infantil, juvenil y del adulto/inicio tardío. La afección se caracteriza por la acumulación de gangliósidos en el cerebro debida a la actividad escasa o la deficiencia completa de la hidrolasa ácida lisosómica hexosaminidasa β tipo A. La acumulación ocurre en forma temprana o tardía en la vida según el grado de actividad enzimática que la persona afectada conserva. Los individuos con la variante infantil suelen morir por la enfermedad entre los 2 y los 4 años, en tanto aquellos con la forma juvenil viven entre 5 y 15 años con deterioro progresivo de las habilidades motoras. Las personas con la variedad del adulto/inicio tardío tienen problemas del lenguaje y la deglución, declinación cognitiva y deterioro neurológico progresivos, enfermedad psiquiátrica y trastornos de la marcha, pero a menudo no mueren como consecuencia de la enfermedad.

La variedad infantil de la enfermedad de Tay-Sachs es la más común y se hereda con un patrón autosómico recesivo. Ocurre cuando mutaciones graves del gen *HEXA* en el cromosoma humano 15 se heredan de ambos padres, lo que origina la ausencia de actividad de la enzima hexosaminidasa β tipo A (en otras formas de enfermedad de Tay-Sachs las mutaciones pueden inducir disminución de la actividad, pero no ausencia total de hexosaminidasa β tipo A). Se conocen más de 100 mutaciones distintas en este gen, y estas varían en las distintas poblaciones. Los individuos también pueden heredar mutaciones diferentes de cada padre (heterocigosis compuesta). Menos de 30 niños nacen cada año en Estados Unidos con enfermedad de Tay-Sachs infantil. Los niños con este trastorno son normales al nacer, pero desarrollan signos de enfermedad alrededor de los 6 meses de edad. Los individuos afectados tienen una respuesta en particular intensa a los ruidos súbitos (“respuesta de sobresalto”) y pueden mostrar hipertonía. Se desarrollan signos y síntomas en respuesta a la distensión neuronal por gangliósidos, que se acumulan en forma anormal. El deterioro de las habilidades mentales y físicas ocurre con rapidez, lo que puede implicar incapacidad para deglutir, ceguera, sordera y parálisis; la muerte ocurre a menudo antes de los 2 años de edad, y por lo general antes de los 4 años.

En general la variedad infantil de la enfermedad se identifica en aproximadamente de 1/320 000 nacimientos en Estados Unidos, pero en 1/3 600 nacimientos en parejas con ascendencia judía Ashkenazi. Estas cifras implican que cerca de 1/250 personas saludables de la población general de Estados Unidos es portadora, así como entre 1/27 y 1/30 personas saludables de ascendencia Ashkenazi. Los cajún en el sur de Luisiana tienen un riesgo alto similar al de la población Ashkenazi de ser portadores. Los canadienses

franceses del sureste de Quebec tienen un riesgo alto similar de ser portadores, cercano a 1/27, pero muestran mutaciones distintas del *HEXA* respecto de las identificadas con frecuencia en las poblaciones Ashkenazi y cajún. Cálculos recientes indican que hasta 1/50 estadounidenses de ascendencia irlandesa también puede ser portadores de mutaciones del *HEXA*.

V. PEROXISOMAS

Los peroxisomas se asemejan a los lisosomas en tamaño y estructura. Tienen membranas únicas que les circundan y contienen enzimas hidrolíticas. Sin embargo, se forman a partir de regiones del RE y no del complejo de Golgi. Las enzimas que actúan en los peroxisomas se sintetizan en ribosomas libres y no son modificadas en el RE o el complejo de Golgi. Dentro de los peroxisomas se degradan los ácidos grasos y las purinas (AMP y GMP; véase también el capítulo 7, y *LIR. Bioquímica*, p. 219). El peróxido de hidrógeno, un producto colateral de muchas reacciones metabólicas, se elimina en los peroxisomas. Dentro de las células hepáticas (hepatocitos) los peroxisomas participan en la síntesis de colesterol y ácidos biliares (véase también *LIR. Bioquímica*, pp. 244-248). Los peroxisomas también están implicados en la síntesis de **mielina**, la sustancia que forma una capa protectora en torno a muchas neuronas.

Algunas enfermedades hereditarias raras se deben a una función deficiente del peroxisoma. Estas se manifiestan desde el nacimiento y la esperanza de vida es baja. Por ejemplo, la adrenoleucodistrofia ligada al X (la enfermedad del niño pequeño de la película de 1992, *Un milagro para Lorenzo*) se caracteriza por el deterioro de las cubiertas de mielina de las neuronas por un metabolismo inapropiado de los ácidos grasos. El síndrome de Zellweger se debe a un defecto del transporte de enzimas peroxisómicas hacia los peroxisomas en hígado, riñones y cerebro. Los individuos afectados no suelen sobrevivir más allá de los 6 meses de edad.

Resumen del capítulo

- Los organelos son estructuras intracelulares contenidas en las células eucariotas, responsables de llevar a cabo funciones específicas necesarias para la vida celular normal.
- El núcleo, los ribosomas y el retículo endoplásmico (RE) actúan en conjunto en el procesamiento de proteínas que desempeñarán su función fuera de la célula o en los lisosomas.
- El núcleo está circundado por una doble membrana y alberga al ADN genómico de la célula en los cromosomas.
- El nucleolo dentro del núcleo es el sitio en donde se forman los ribosomas.
- Los ribosomas participan en la traducción de proteínas y pueden ser libres o estar unidos al RE.
- El RE tiene continuidad con la cubierta nuclear y una serie de espacios limitados por membrana en los que puede ocurrir el procesamiento de las proteínas.
- El retículo endoplásmico rugoso cuenta con ribosomas unidos, en tanto el retículo endoplásmico liso carece de ellos.
- El complejo de Golgi se aprecia como una serie de sacos aplanados limitados por membrana con tres regiones distintas (cis, medial y trans). Está implicado en la modificación y el empaquetamiento de proteínas nuevas.
- Las mitocondrias tienen una doble membrana que forma crestas plegadas y circunda la matriz.
- El ATP se obtiene por medio de un gradiente electroquímico que se genera en la matriz.
- Las mitocondrias pueden autorreplicarse y contienen su propio ADN y ribosomas. Se piensa que derivaron de bacterias englobadas por células eucariotas ancestrales.

- La supervivencia de la célula depende de la integridad de la membrana mitocondrial. Cuando se integran poros a la membrana el citocromo *c* se libera hacia el citosol, lo que desencadena una cascada de reacciones que conducen a la muerte celular programada.
- Los lisosomas contienen enzimas digestivas potentes conocidas como hidrolasas ácidas, que funcionan en su ambiente ácido.
- Los defectos de las hidrolasas ácidas de los lisosomas inducen trastornos por almacenamiento lisosómico, en que la acumulación de macromoléculas no funcionales causa daño celular y muerte a edad temprana.
- Los peroxisomas contienen enzimas hidrolíticas, desintoxican el peróxido de hidrógeno y participan en la degradación de los ácidos grasos. Están implicados en la síntesis hepática de colesterol y en la formación de las cubiertas de mielina que protegen a las neuronas.

Preguntas de estudio

Elija la RESPUESTA correcta.

- 5.1 Se observa que una estructura celular citosólica con dos subunidades se ensambla y desensambla, se une al ARNm y se asocia, en ocasiones, con el retículo endoplásmico. La identidad más probable de esta estructura es
- Complejo de Golgi.
 - Lisosoma.
 - Núcleo.
 - Peroxisoma.
 - Ribosoma.

Respuesta correcta = E. Los ribosomas están compuestos por dos subunidades y se ubican en el citosol, a menudo unidos al retículo endoplásmico (RE). Participan en la traducción de proteínas a partir del ARNm y se unen a éste durante el proceso. Aparato de Golgi, lisosomas, núcleo y peroxisomas no están constituidos por subunidades que se ensamblan y desensamblan. Ninguno se une al ARNm o al RE.

- 5.2 Se observa un organelo rodeado por una membrana única en gran proximidad a la membrana plasmática. Parece circundar proteínas recién modificadas dentro de estructuras limitadas por membrana. La identidad más probable de este organelo es
- Complejo de Golgi.
 - Lisosoma.
 - Mitocondria.
 - Núcleo.
 - Peroxisoma.

Respuesta correcta = A. El complejo del Golgi está formado por una serie de túbulos limitados por membrana que participan en el procesamiento de proteínas. Se localiza cerca de la membrana plasmática e inserta las proteínas recién modificadas en vesículas, que se desprenden a partir de él. Las mitocondrias y el núcleo tienen membranas dobles. Los lisosomas y los peroxisomas tienen membranas únicas, pero no participan en el procesamiento de proteínas. Los lisosomas se forman a partir del aparato de Golgi, y los peroxisomas del retículo endoplásmico.

- 5.3 Se observa que una estructura intracelular limitada por membrana libera una proteína a través de un poro hacia el citosol. Después de esta liberación ocurren reacciones bioquímicas que desencadenan la muerte celular por apoptosis. La identidad más probable de esta estructura celular es
- Complejo de Golgi.
 - Lisosoma.
 - Mitocondria.
 - Núcleo.
 - Peroxisoma.

Respuesta correcta = C. Las mitocondrias liberan citocromo *c* hacia el citosol, lo que inicia una cascada de eventos bioquímicos que induce la muerte celular apoptótica. El núcleo contiene el ADN de la célula. El complejo de Golgi participa en la modificación y clasificación de proteínas recién producidas. Los lisosomas y los peroxisomas son diferentes entre sí, aunque ambos participan en la digestión.

- 5.4 Se piensa que un organelo con ADN, diferente del ADN genómico, cromosómico y ribosomas, fue en su origen un organismo unicelular independiente engullido por células eucariotas ancestrales. Este organelo es
- A. Una mitocondria.
 - B. El complejo de Golgi cis.
 - C. El retículo endoplásmico rugoso.
 - D. Un núcleo.
 - E. Un peroxisoma.

Respuesta correcta = A. Una mitocondria es un organelo con ADN propio, independiente del ADN genómico del núcleo. Se piensa que las mitocondrias fueron engullidas por células eucariotas ancestrales. El Golgi cis es una porción de sacos aplanados entre el RER y el Golgi medial, y no contiene ADN. El RER cuenta con ribosomas unidos y participa en la traducción de proteínas a partir del ARNm. El núcleo contiene el ADN genómico en los cromosomas. Los peroxisomas están limitados por membranas únicas y degradan ácidos grasos y purinas, al tiempo que eliminan el peróxido de hidrógeno.

- 5.5 La lámina nuclear está compuesta ante todo por
- A. Colágeno.
 - B. Microtúbulos.
 - C. Fosfolípidos.
 - D. Colesterol.
 - E. Filamentos intermedios.

Respuesta correcta = E. La lámina nuclear está compuesta ante todo por filamentos intermedios. El interior del núcleo, que contiene el nucleoplasma, está organizado por la lámina nuclear, el andamiaje de proteínas del nucleoplasma compuesto sobre todo de filamentos intermedios, que son componentes del citoesqueleto. Los microtúbulos también son componentes del citoesqueleto, pero no son los más importantes en la lámina nuclear. El colágeno es secretado por las células hacia la matriz extracelular y no se identifica en el núcleo. Los fosfolípidos y el colesterol son los constituyentes principales de las membranas biológicas.

- 5.6 Un organelo está limitado por una sola membrana y contiene enzimas hidrolíticas que se sintetizaron en ribosomas libres. ¿De qué estructura derivó este organelo?
- A. Mitocondria.
 - B. Núcleo.
 - C. Retículo endoplásmico.
 - D. Golgi.
 - E. Lisosoma.

Respuesta correcta = C. El organelo descrito es un peroxisoma, derivado de regiones del retículo endoplásmico, y no del complejo de Golgi, que forma los lisosomas. Las mitocondrias y los núcleos no dan origen directo a las estructuras de otros organelos.

- 5.7 Dos tipos de células se comparan por su capacidad para sintetizar ATP a partir de glucosa, y en tanto una sólo produce dos ATP a partir de la glucosa, la otra obtiene 32 ATP. La diferencia más probable en estas células que contribuye a este hallazgo es
- A. Mutación de la hidrolasa ácida en los lisosomas de un tipo de células.
 - B. La presencia de mitocondrias en un tipo de célula pero no en la otra.
 - C. La ausencia de una hidrolasa peroxisómica específica en un tipo de células.
 - D. La incapacidad de un tipo de células para degradar ácidos grasos y purinas para extraer energía.
 - E. La acumulación de glucosaminoglucanos en un tipo de célula, lo que inhibe la síntesis del ATP.

Respuesta correcta = B. La presencia de mitocondrias en una célula incrementa la cantidad de ATP que se

obtiene a partir de cada glucosa. Es probable que uno de los tipos de célula fuera un eritrocito, que carece de mitocondrias y sólo produce dos ATP por glucosa, en comparación con 32 ATP en las células con mitocondrias. Este proceso para la obtención de ATP dependiente de mitocondrias es la fosforilación oxidativa. No depende de los peroxisomas o los lisosomas (o sus hidrolasas ácidas) o la degradación de ácidos grasos o purinas, un proceso que suele ocurrir en los peroxisomas. Los glucosaminoglucanos se acumulan en ciertos trastornos por almacenamiento lisosómico, que no guardan relación con la síntesis de ATP en las mitocondrias.

- 5.8 Una niña de 7 meses de edad que había tenido un desarrollo normal muestra ahora signos y síntomas de la enfermedad de Tay-Sachs. ¿Cuál de los organelos siguientes se afecta en este trastorno?
- A. Retículo endoplásmico.
 - B. Golgi.
 - C. Lisosomas.
 - D. Mitocondrias.
 - E. Peroxisomas.

Respuesta correcta = C. La enfermedad de Tay-Sachs es un trastorno por almacenamiento lisosómico. Una hidrolasa lisosómica mutada impide la degradación de ciertas macromoléculas. En la enfermedad de Tay-Sachs se acumulan gangliósidos en el cerebro, lo que induce los signos y síntomas. Los otros organelos mencionados no se afectan en la enfermedad de Tay-Sachs.

- 5.9 La niña con enfermedad de Tay-Sachs que se describe en la pregunta 5.8 tiene más probabilidad de haber adquirido este trastorno mediante
- A. Transmisión de una mutación en el cromosoma X heredado de su padre.
 - B. Herencia autosómica dominante de un gen *HEXA* mutado de uno de sus progenitores.
 - C. Herencia mitocondrial de la mutación *HEXA* a partir de su madre.
 - D. Herencia de mutaciones iguales o distintas del *HEXA* de ambos progenitores.
 - E. Adquisición de peroxisomas defectuosos mediante endocitosis.

Respuesta correcta = D. La enfermedad de Tay-Sachs en un lactante se hereda mediante un patrón autosómico recesivo, en el que se recibe un gen *HEXA* mutado de cada progenitor. El gen *HEXA* se ubica en el cromosoma 15, no en el cromosoma X o codificado en el ADN mitocondrial. Su herencia es autosómica recesiva, no autosómica dominante. El trastorno es lisosómico, no peroxisómico; los peroxisomas no son endocitados por las células, son organelos intracelulares.

- 5.10 Un hombre antes saludable de 24 años de edad desarrolla neuropatía óptica y ceguera. El hermano de su madre padece el mismo trastorno. Se le dice al paciente que si bien esta afección es hereditaria, no existe posibilidad de que transmita el gen mutado a alguno de sus hijos en el futuro. ¿Qué tipo de trastorno es más probable que afecte a este paciente?
- A. Trastorno autosómico recesivo.
 - B. Enfermedad del envejecimiento.
 - C. Trastorno por almacenamiento lisosómico.
 - D. Trastorno mitocondrial.
 - E. Trastorno peroxisómico.

Respuesta correcta = D. Lo más probable que este paciente padezca un trastorno mitocondrial (pudiera tener neuropatía óptica hereditaria de Leber). Los trastornos mitocondriales se heredan de manera exclusiva de la madre. Debido a que los espermatozoides no ingresan al óvulo fertilizado, un hombre no puede transmitir el gen mitocondrial defectuoso a sus hijos. Este es el único tipo de trastorno en que no existe posibilidad de que el hombre lo herede a alguno de sus hijos. Los trastornos autosómicos recesivos obligan a que ambos progenitores transmitan un gen mutado para que el hijo se vea afectado. Sin embargo, en los trastornos autosómicos una persona afectada tendría un riesgo de 50% de transmitir el gen mutado a sus hijos. Un hombre de 24 años no tiene edad suficiente para mostrar signos y síntomas por una enfermedad del envejecimiento. Los trastornos por almacenamiento lisosómico a menudo son autosómicos recesivos. Los trastornos peroxisómicos suelen manifestarse al nacer y los individuos afectados tienen una esperanza de vida muy corta.

UNIDAD II

Organización del genoma eucariótico y expresión genética

*Están en ti y en mí; nos crearon, cuerpo y mente; y su
conservación es la lógica final de nuestra existencia...
reciben el nombre de genes, y nosotros somos sus
máquinas de supervivencia.*

—Richard Dawkins (Biólogo inglés, 1941—)

En: *El gen egoísta* (1976)

La información genética humana, conocida en su conjunto como genoma, toma la forma de ácido desoxirribonucleico, o ADN, en cada célula somática nucleada del cuerpo. El ADN de cada célula contiene todas las instrucciones necesarias para dirigir el crecimiento y desarrollo de las células para construir un organismo y mantener la función celular durante el periodo de vida del individuo. La replicación, o copiado, del ADN durante el desarrollo, el crecimiento y la reparación debe asegurar que las instrucciones contenidas en aquél tengan una transmisión fidedigna de una generación celular a la siguiente. Este requisito asegura la conservación tanto de cada organismo como de las especies. El ADN humano y la célula humana no pueden existir uno sin el otro, en una relación de tipo simbiótico. Las células aportan el marco y la maquinaria para asegurar que las instrucciones genéticas contenidas en el ADN se reproduzcan y se sigan con fidelidad.

El ADN contiene bases de nucleótidos dispuestas en secuencias específicas para formar genes. Los genes existen para codificar las proteínas que realizan las funciones de las células y, por ende, del organismo. Aún así, si bien este plano genético es idéntico en todas las células somáticas de un individuo, las proteínas dentro de las células difieren según el tipo celular. Por ejemplo, mientras las células hepáticas requieren una serie de enzimas proteicas para llevar a cabo funciones metabólicas, las células del hueso necesitan más estructuras proteicas para soporte. Mediante la transcripción las instrucciones del ADN se convierten en ácido ribonucleico mensajero (ARNm), y el lenguaje de los ácidos nucleicos se traduce entonces en proteínas. Al regular las regiones del ADN que se transcriben, los tipos celulares específicos pueden definir las proteínas que se sintetizan. Una vez

producidas, las proteínas son transferidas o movilizadas hasta los sitios en que desempeñan su función dentro o fuera de su célula de origen. Se requiere un equilibrio cuidadoso entre la síntesis y la degradación de las proteínas para permitir el funcionamiento y la supervivencia de las células y, en consecuencia, la continuidad de la existencia del ADN que dirige su formación.

6

El genoma eucariótico

I. GENERALIDADES

Cada célula somática eucariota nucleada contiene en esencia el mismo patrón –una serie de datos genéticos conocidos en forma colectiva como **genoma**. El tremendo potencial del conocimiento sobre la base genética para el desarrollo humano y la enfermedad condujeron a un esfuerzo mundial exitoso para secuenciar todo el genoma humano. Aún es necesario entender cómo está organizado el genoma humano y cómo descifrar el significado de gran parte de la secuencia del ácido desoxirribonucleico (ADN) humano.

Ciertas regiones del genoma contienen instrucciones que la célula utiliza a diario. Sin embargo, otras instrucciones genéticas son útiles para la célula sólo cuando se encuentra bajo tensión, mientras que otras nunca son utilizadas por la célula. Ante la vasta cantidad de información genética resulta crítico que una célula recupere esta información de manera oportuna. El conocimiento en torno a cómo se almacena y recupera la información genética resulta esencial para comprender el funcionamiento del genoma eucariótico. En primer lugar se examinará la organización física del genoma y luego se procederá a analizar los procesos bioquímicos requeridos para conservar y controlar el genoma. Así como esta página contiene sólo letras que se disponen en unidades de información pequeñas conocidas como palabras y estas se combinan para formar oraciones, párrafos, capítulos y así sucesivamente, el ADN contiene nucleótidos dispuestos en genes, cromosomas y así de forma subsecuente ([fig. 6-1](#)). Este capítulo describirá la organización física del genoma y su información.

II. ORGANIZACIÓN FÍSICA

El genoma humano está contenido en dos compartimientos distintos: el núcleo y las mitocondrias. La mayor parte del genoma, que cuenta con cerca de 20 000 a 25 000 genes codificados en el ADN, está contenida en una serie de cromosomas lineales dentro del núcleo celular, y alberga material genético de origen tanto materno como paterno. En contraste, el ADN mitocondrial contiene 37 genes que son esenciales para la función mitocondrial normal y son de origen materno exclusivo. Este capítulo se refiere a la organización del ADN nuclear. El ADN nuclear eucariótico se vincula con distintas proteínas, que en conjunto constituyen una estructura compleja, la **cromatina**, la cual permite configuraciones numerosas de la molécula de ADN y tipos de control únicos para el organismo eucariota.

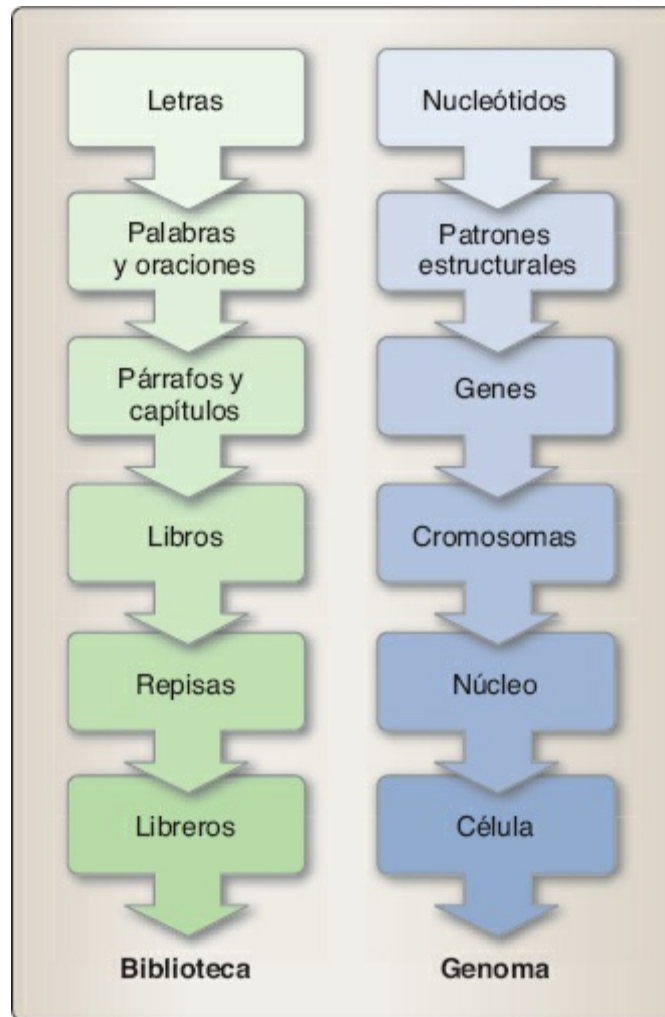


Figura 6-1
Analogía del almacenamiento de datos.

A. Bloques de construcción de ADN

El **ADN** alberga el patrón estructural de todas las instrucciones genéticas. El código genético contenido en el ADN está compuesto por cuatro “letras” o bases. Dos de las bases son compuestos heterocíclicos o purinas –adenina (A) y guanina (G)– y las otras dos son anillos de seis miembros conocidos como pirimidinas –citosina (C) y timidina (T). La famosa estructura de doble hélice del ADN deriva de su esqueleto de desoxirribosa-fosfato (fig. 6-2). El esqueleto comprende moléculas de un azúcar de cinco carbonos (pentosa) unidas a un nucleósido (A, G, C o T). Las moléculas de pentosa también tienen una unión asimétrica con los grupos fosfato mediante enlaces fosfodiéster. Los enlaces de hidrógeno entre nucleótidos complementarios (G:C o A:T; un nucleósido enlazado con un azúcar y uno o más grupos fosfato) interactúan para estabilizar y constituir la estructura de doble hélice.

B. Histonas

La cromatina está conformada por moléculas de ADN de doble cadena muy largas, una masa casi idéntica de proteínas básicas más bien pequeñas denominadas **histonas**, así como cantidades menores de proteínas que no son

histonas, y un volumen bajo de ácido ribonucleico (ARN). Las histonas son un grupo heterogéneo de proteínas básicas con relación estrecha entre sí, ricas en arginina y lisina, que en conjunto constituyen hasta una cuarta parte de sus residuos de aminoácidos. Estos aminoácidos con carga positiva ayudan a las histonas a unirse con firmeza al esqueleto de azúcares fosforiladas con carga negativa del ADN. Desde la perspectiva funcional, las histonas se encargan de la compactación de la cromatina. Sin embargo, la cromatina está lejos de ser estática y puede sufrir modificaciones dinámicas, lo que determina cambios del estado de diferenciación de la célula.

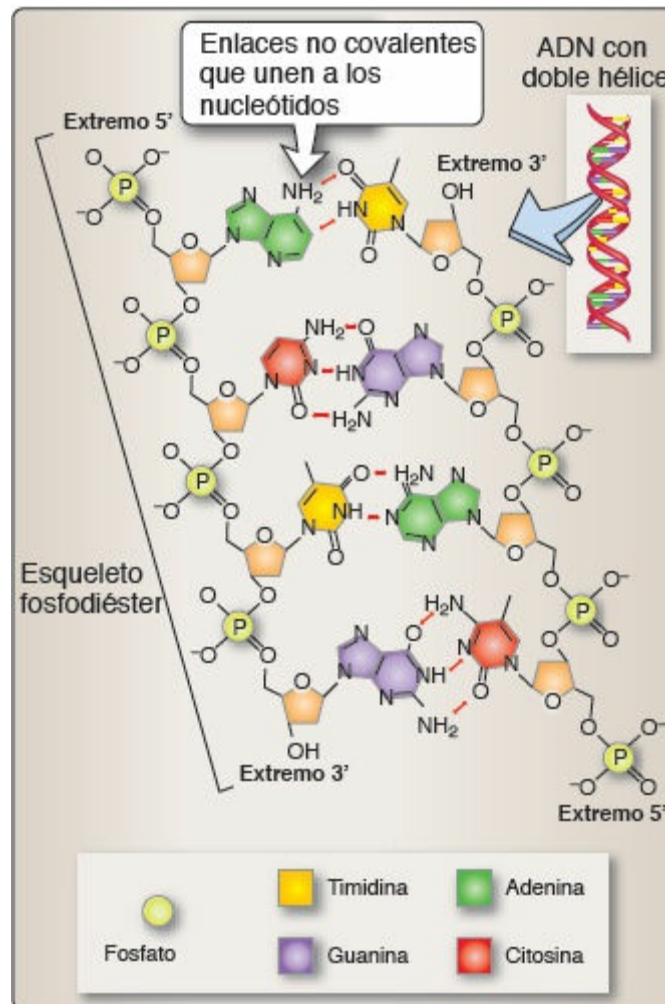


Figura 6-2
Estructura nuclear del ADN eucariótico.

¿Cuánto ADN existe?

El genoma haploide humano contiene cerca de 3×10^8 pares de bases agrupados en 23 cromosomas. Todo el ADN desenrollado de una sola célula humana podría estirarse hasta medir más de 1 m. Cada cromosoma desenrollado mediría entre 1.7 y 8.5 cm de longitud.

C. Compactación del ADN

El núcleo de una célula humana tiene en forma característica $6 \mu\text{m}$ de diámetro,

pero contiene un ADN que en sus fases de condensación máxima mide tan solo 1/50 000 de su longitud lineal. Existen al menos cuatro niveles de compactación del ADN con el objetivo de que el correspondiente a cada cromosoma pueda acomodarse en el cromosoma compacto de 1.4 μm que se observa en la metafase (una fase de la mitosis en el ciclo celular en que el ADN alcanza su condensación máxima).

Los nucleosomas son la organización fundamental sobre la que se estructura la condensación de mayor orden de la cromatina. Cada región central de un nucleosoma está conformada por un complejo de ocho proteínas histonas (dos moléculas de cada histona: H2A, H2B, H3 y H4) con ADN de doble cadena enredado en torno a ella. Con la partícula del nucleosoma se relacionan 146 pares de bases (bp) del ADN, y entre cada par de nucleosomas se extiende un segmento de 50 a 70 bp de ADN de unión, al que se enlaza una histona de unión H1 (fig. 6-3).

Además de su papel en la compactación del ADN, los nucleosomas también regulan la expresión o actividad genética al determinar si los factores de transcripción pueden acceder a las secuencias de ADN, lo que permite a estos últimos regular la expresión de un gen cercano (capítulo 10). Los nucleosomas a su vez son empaquetados en estructuras de mayor orden mediante enrollamiento y formación de asas (fig. 6-4).

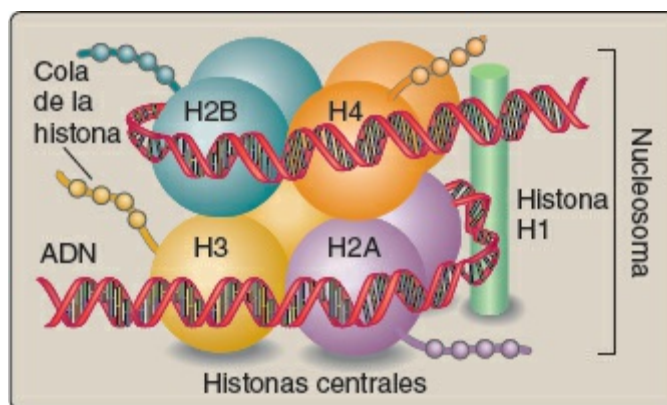


Figura 6-3

Estructura de un nucleosoma.

D. Modificación de histonas

El centro de cada histona tiene un dominio estructurado y una “cola” amino-terminal no estructurada de 25 a 40 residuos de aminoácidos (véase fig. 6-3). La modificación enzimática de las colas aminoterminales (p. ej., mediante acetilación, metilación o fosforilación) cambia la carga eléctrica neta y la configuración de las histonas. Estas alteraciones son reversibles en condiciones fisiológicas y se piensa que preparan a la cromatina para la replicación y la transcripción del ADN (más detalles en la sección “Epigenética”).

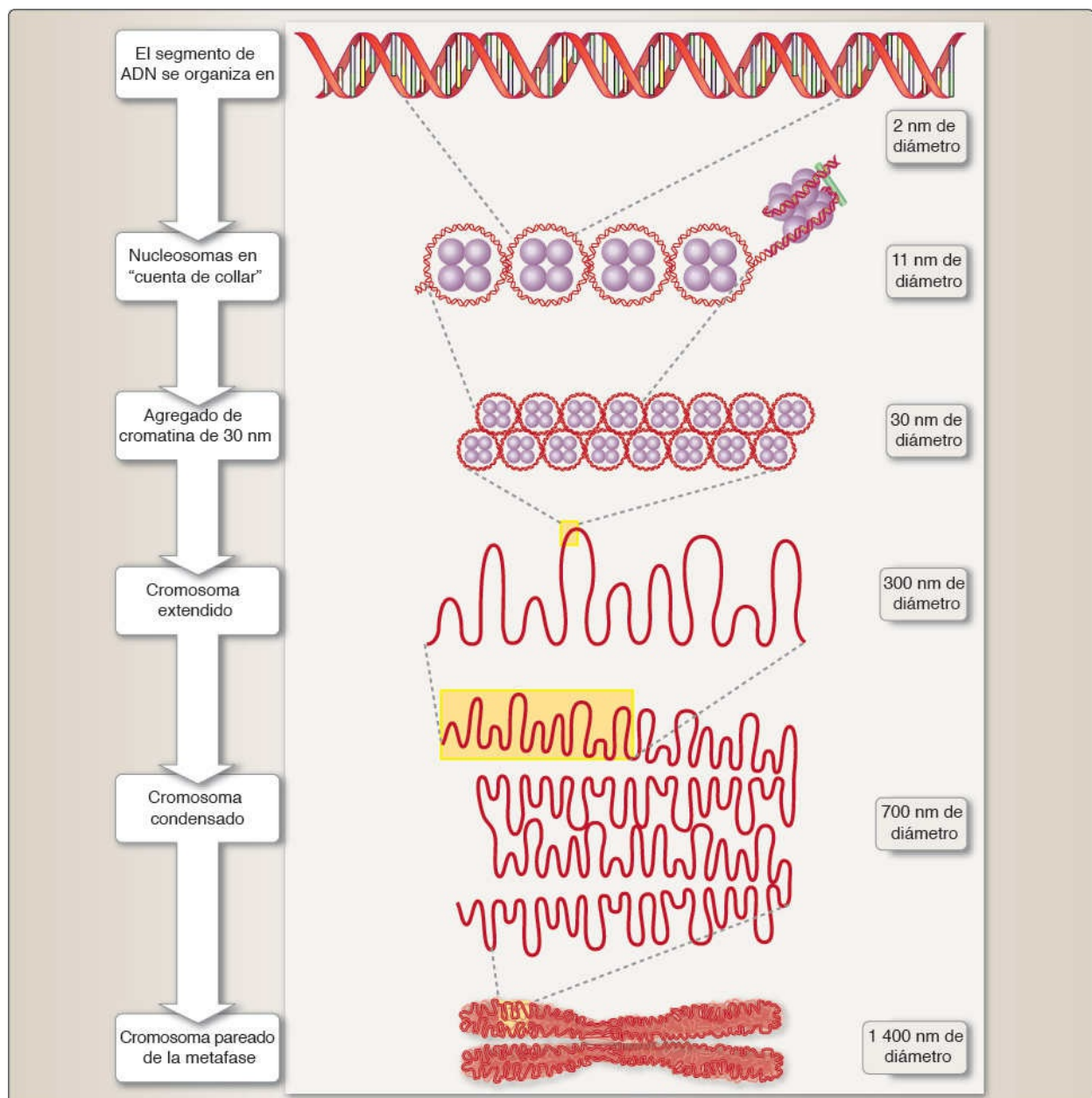


Figura 6-4

Estructuras de orden más alto formadas durante la compactación progresiva de la cromatina.

- 1. Eucromatina y heterocromatina:** estos términos se refieren a la compactación del ADN en el cromosoma, y se utilizan para clasificar con más precisión la cromatina. Las regiones con condensación o compactación intensas de la cromatina se denominan **heterocromatina** y, en gran medida, muestran inactividad genética (fig. 6-5). La transcripción está inhibida en la heterocromatina debido a que el ADN tiene un empaquetamiento tan intenso que es inaccesible para las proteínas responsables de la transcripción del ARN.
- 2. Núcleo con actividad transcripcional:** las regiones de cromatina con compactación menos intensa en un núcleo con actividad transcripcional se denominan **eucromatina** (fig. 6-5) y es común que en ellas se realice, prepare o acabe de completarse la transcripción. Para que un gen se transcriba su secuencia genética debe ser accesible para las polimerasas del ARN y las

proteínas reguladoras que influyen sobre la velocidad a la cual el gen se transcribe. La eucromatina corresponde a estructuras de cromatina desenrolladas que permiten a las polimerasas del ARN y las proteínas reguladoras acceder al ADN. Durante la división celular la cromatina alcanza gran compactación y enrollamiento, y se condensa para dar origen a la estructura tan conocida del cromosoma mitótico.

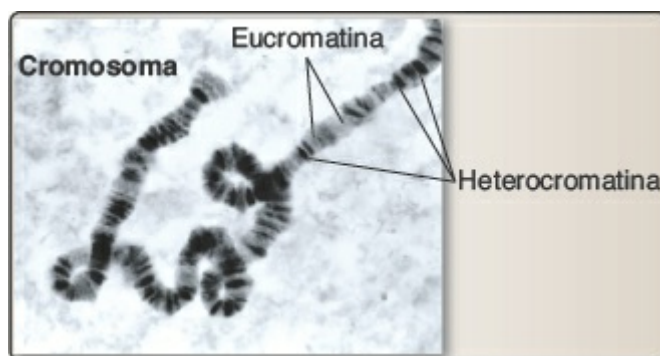


Figura 6-5
Eucromatina y heterocromatina.

E. Estructura del cromosoma

Cada cromosoma está compuesto por un complejo no covalente integrado por ADN de doble cadena lineal muy largo y las proteínas histonas asociadas. La estructura del cromosoma varía durante el ciclo celular, desde tener un aspecto laxo similar a un hilo en la fase G_1 , hasta alcanzar el estado de compactación intensa que se observa durante la fase M (véase capítulo 20). Los cromosomas necesitan tres elementos secuenciales para su propagación y mantenimiento como unidades independientes. Los **telómeros** son repeticiones hexaméricas de ADN $[(TTAGGG)_n]$ ubicadas en los extremos de los cromosomas, que sirven para protegerlos contra la degradación (fig. 6-6). Los elementos de la secuencia conocidos como **centrómeros** funcionan como “manijas” que permiten a los husos mitóticos unirse al cromosoma durante la división celular. Al tiempo que la célula avanza por la fase mitótica o M del ciclo celular, la cubierta nuclear se degrada y los cromosomas se segregan hacia los polos opuestos de las células (para formar a las células hijas) al tiempo que se forma un **cinetocoro**, conformado por el centrómero y los husos mitóticos. El centrómero también sirve como un límite que separa los dos brazos del cromosoma (corto, o **p**, del francés *petite*, y largo, o **q**, debido a que la “q” sigue a la “p” en el alfabeto), y su ubicación varía en los distintos tipos de cromosomas. El mecanismo del ciclo celular se analiza con más detalle en el capítulo 20.

Con el objetivo de que el ADN de los cromosomas se replique, una secuencia específica de nucleótidos actúa como sitio de origen de la replicación de ese ácido. Cada cromosoma contiene **orígenes de replicación numerosos**, distribuidos en toda su extensión. En el origen de la replicación se observa una asociación entre proteínas de unión para secuencias específicas del ADN de doble cadena y una serie de secuencias de repeticiones directas de ácido

desoxirribonucleico.

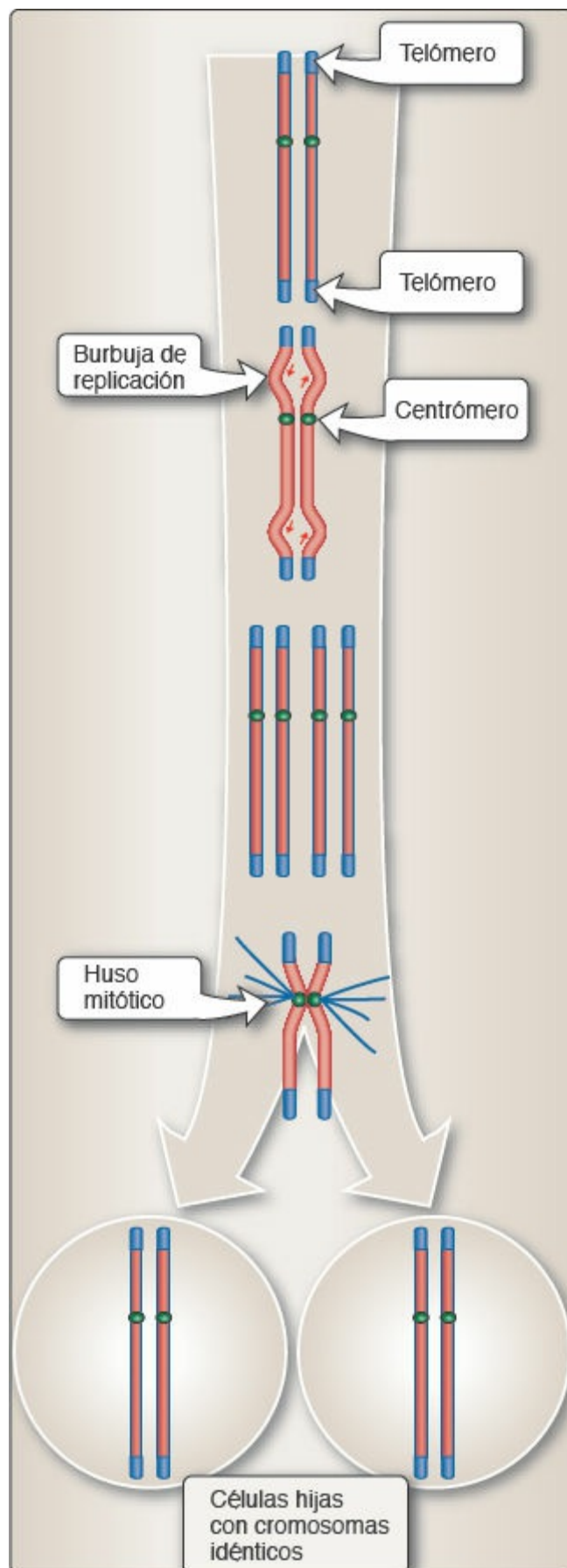


Figura 6-6

Estructura del cromosoma.

Aplicación clínica 6-1: análisis del cariotipo

Los cromosomas en metafase pueden visualizarse por medios microscópicos para permitir a los genetistas detectar e identificar anomalías cromosómicas. El análisis del cariotipo es una herramienta diagnóstica importante para la detección prenatal de anomalías cromosómicas como el síndrome de Down (trisomía 21), el estadiaje de la evolución tumoral (los tumores a menudo cuentan con números anormales de cromosomas), determinar la infertilidad e, incluso, impedir que los hombres se desempeñen como atletas en eventos deportivos femeninos.

III. ORGANIZACIÓN DE LA INFORMACIÓN

De manera colectiva, la **ploidía** se refiere al número de copias de cromosomas que contiene una célula. Casi todas las células somáticas en el organismo son **diploides**, lo que implica que cada núcleo cuenta con dos copias de cada cromosoma, una obtenida de la madre y otra del padre. Los gametos son la excepción a esta regla, ya que contienen una sola copia de cada cromosoma y se conocen como haploides.

El genoma haploide de cada célula humana está constituido por 3.0×10^9 bp de ADN, que se distribuyen en 23 cromosomas (22 somáticos y uno sexual). El genoma haploide completo contiene ADN suficiente para codificar cerca de 1.5 millones de pares de genes. Resulta sorprendente que el proyecto del genoma humano demostró que el humano sólo tiene cerca de 20 000 a 25 000 genes. Nuestro genoma tiene casi el mismo número de genes que la mosca de la fruta, aunque es mucho más complejo que el de ese organismo. Los genes codificadores de proteínas del humano parecen dar origen a más de un producto proteico mediante corte y empalme alternativo ([capítulo 10](#)). El **proteoma** humano, o número total de especies proteicas, es 5 a 10 veces mayor que el de la mosca de la fruta.

Una clase nueva de genes, o **microARN**, se descubrió en fecha reciente y parece regular por lo menos 30% de todas las proteínas del proteoma humano (*véanse* capítulos [8](#) y [10](#)). Los microARN están implicados en muchas enfermedades del humano, desde diabetes, obesidad y enfermedades virales hasta distintos tipos de cáncer.

El ADN eucariótico del genoma puede clasificarse además como de copia única o individual, o como secuencias de repetición de ADN ([fig. 6-7](#)).

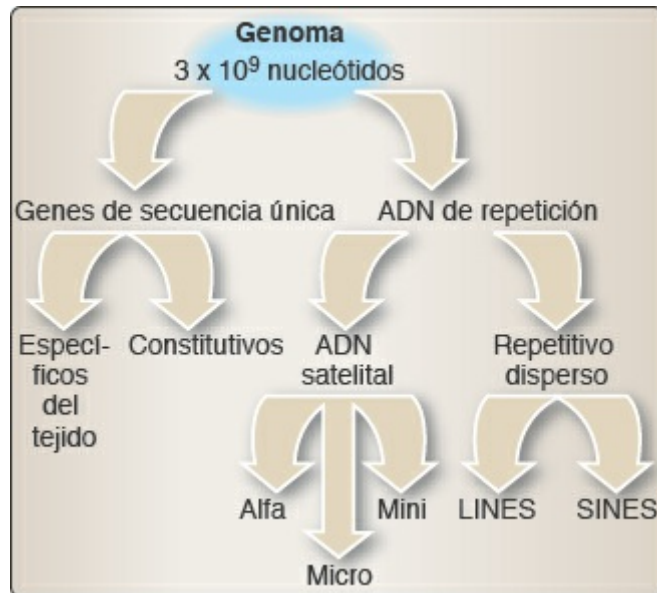


Figura 6-7
Organización del genoma.

A. Secuencias únicas de ADN

El ADN o los genes de secuencia única suelen codificar información de productos proteicos específicos. Los 20 000 a 25 000 genes del genoma humano pueden dividirse en cuatro categorías generales. Alrededor de 5 000 genes están implicados en el mantenimiento del genoma, cerca de 5 000 en la transducción de señales, y 4 000 en las funciones bioquímicas generales; la mayor parte, 9 000 genes, está implicada en otras actividades (fig. 6-8).

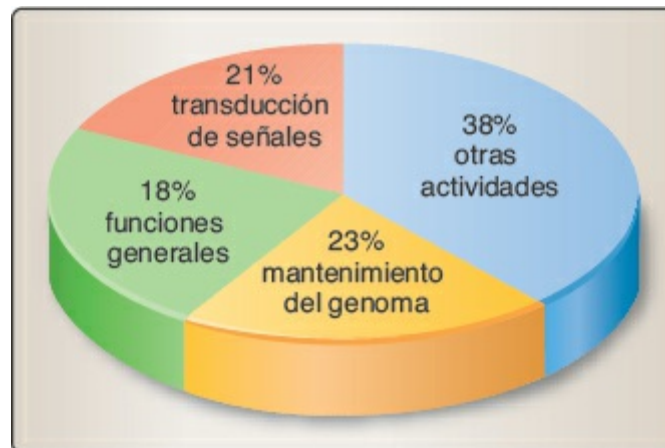


Figura 6-8
Distribución del ADN de secuencia única (no repetitivo) en el genoma.

B. Secuencias de repetición

Si bien las secuencias de repetición no codifican proteínas, constituyen por lo menos 50% del genoma humano. Estas secuencias no parecen tener funciones directas, pero son relevantes para la estructura y la dinámica de los cromosomas. Estas secuencias pertenecen a dos clases principales: ADN satelital, y LINES y

SINES.

1. **ADN satelital:** estas secuencias con repetición intensa tienden a estar concentradas y repetirse en muchas ocasiones en tándem (una disposición de cabeza a pies). Por lo general no se transcriben, y existen entre 1 y 10 millones de copias por genoma haploide. Estas secuencias también se relacionan con los centrómeros y las telómeros de los cromosomas.

Las secuencias del ADN satelital se catalogan con base en el número de pares de bases que contiene la secuencia de repetición:

- Satélite alfa—secuencia de 171 bp que se extiende varios millones de pares de bases o más
- Minisatélite—20 a 70 bp de longitud, con extensión total de algunos miles de pares de bases
- Microsatélite—unidades de repetición de tan sólo 2, 3 o 4 bp de longitud, con una extensión total de algunos cientos de pares de bases

Aplicación clínica 6-2: microsatélites, minisatélites y mapeo genético

Las secuencias de repetición del ADN están distribuidas en todo el genoma humano y son polimórficas (una variación genética común en la secuencia de nucleótidos). En consecuencia, se les ha encontrado utilidad como marcadores genéticos en las pruebas de identidad y para el diagnóstico de enfermedades. Las repeticiones cortas en tándem (RCT) son microsatélites de 2 a 6 bp de longitud, relevantes para los laboratorios forenses debido a que estas secuencias pueden amplificarse con facilidad mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) a partir de cantidades pequeñas de ADN de calidad subóptima. Antes las secuencias minisatelitales se identificaban con el análisis de polimorfismos de la longitud del fragmento de restricción (PLFR), una técnica más compleja que requería grandes cantidades de ADN de calidad moderadamente buena para lograr la amplificación exitosa del ADN.

En la actualidad en Estados Unidos se recurre a una serie básica de 13 marcadores STR para generar una base de datos de ADN de nivel nacional que se denomina *Combined DNA Index System* (CODIS) del FBI. El CODIS y otras bases de datos de ADN similares han podido vincular los perfiles de ADN de infractores reincidentes con la evidencia de la escena del crimen. La tipificación de STR también ha podido emplearse en la resolución de demandas de paternidad.

Los **tripletes de repetición** son secuencias minisatelitales que suelen existir en ciertos genes y pueden sufrir expansión. Se ha demostrado que varias enfermedades del humano derivan de la expansión del número de repeticiones por encima del normal, lo que da origen a un gen inestable y defectuoso ([tabla 6-1](#)).

2. **LINES y SINES:** estas secuencias no concentradas están intercaladas entre secuencias únicas. También existen menos de 106 copias por genoma haploide. Se transcriben en ARN y pueden agruparse según su tamaño.
 - **LINES** (*long interspersed elements* o elementos intercalados largos), de 7 000 bp (20 a 50 000 copias)
 - **SINES** (*short interspersed elements* o elementos intercalados cortos), de 90 a 500 bp (alrededor de 100 000 copias)

Tabla 6-1. Tripletes de repetición y enfermedad

Enfermedad	Secuencia de repetición	Número normal	Número en estado patológico	Ubicación
Kennedy	CAG	11 a 33	40 a 62	Región codificadora de proteínas
Huntington	CAG	11 a 34	42 a 100	Región codificadora de proteínas
X frágil	CGG	6 a 54	250 a 4 000	Región 5' sin traducción
Distrofia miotónica	CTG	5 a 30	> 50	Región 5' sin traducción

IV. ORGANIZACIÓN FUNCIONAL

En la célula las funciones suelen estar codificadas por genes. Los genes se encuentran en los cromosomas y las mitocondrias. No todos los genes están activos en todos los tejidos y se requieren alteraciones específicas en estos genes para la expresión genética específica del tejido.

A. Genes

Un **gen** es la región de secuencia completa necesaria para generar un producto funcional. Esto incluye a las regiones promotoras y de control necesarias para la transcripción, el procesamiento y, si corresponde, la transducción de un gen. Alrededor de 2% del genoma codifica instrucciones para la síntesis de proteínas. Los genes parecen concentrarse en regiones aleatorias a lo largo del genoma, y entre ellos se localizan extensiones vastas de ADN no codificador (fig. 6-9).

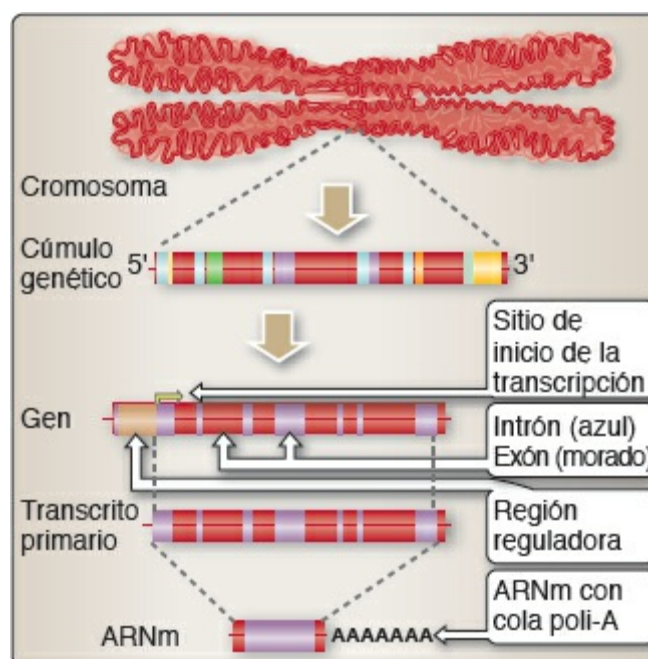


Figura 6-9
Organización de los genes.

B. Epigenética

Excepto por la mutación, todas las células en un individuo tienen un contenido y una secuencia de ADN idénticos. Sin embargo, los distintos tejidos y células requieren una serie específica de genes para llevar a cabo sus funciones. La

modificación estructural que difiere entre los distintos tipos celulares desempeña un papel importante para controlar la expresión genética durante el desarrollo y la diferenciación. Estos cambios no afectan la secuencia del ADN del genoma, y se denominan **epigenéticos**; a menudo ocurren en concierto y ayudan a explicar las modificaciones de la expresión genética que se heredan en forma estable. Los siguientes corresponden a mecanismos epigenéticos operativos en las células eucariotas.

1. Metilación de citosinas: la metilación específica de la citosina se correlaciona con la expresión genética y se logra mediante procesos de adición o eliminación de grupos metilo en los nucleótidos del ADN. La metilación del ADN está implicada en una gran variedad de procesos celulares fundamentales. El sitio principal de metilación del ADN en los mamíferos es una base de citosina en el ADN –en particular, la citosina 5' adyacente a una base de guanosina (5'-CG-3'; fig. 6-10).

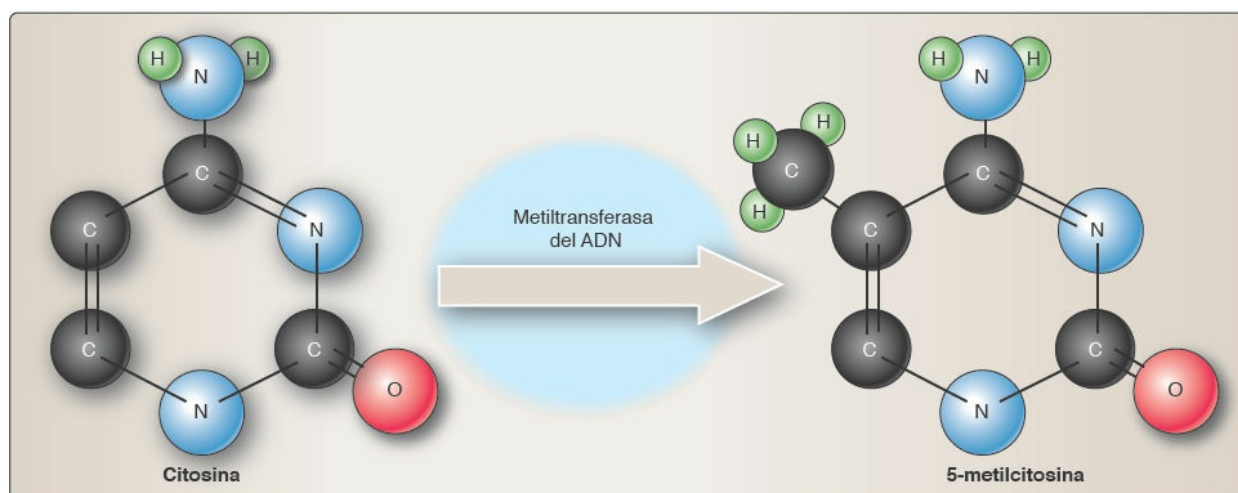


Figura 6-10
Metilación de residuos específicos de citosina en el ADN.

Metilación de los genes

Los residuos 5'-CG-3' tienden a concentrarse en las regiones promotoras de los genes. En ocasiones muestran hipometilación constitutiva, están activos en todos los tipos de células, y se les denomina genes constitutivos. Los genes específicos de los tejidos tienden a la metilación preferencial en las células o los tejidos en que no se les requiere. Un ejemplo es el gen de la globina. El gen de la globina se sintetiza de modo activo en las células hematopoyéticas (células que dan origen a los distintos tipos de células sanguíneas) que forman los reticulocitos (eritrocitos jóvenes), en tanto el mismo gen se encuentra metilado y silenciado en los tejidos que no necesitan sintetizar la proteína globina. Se piensa que la metilación de los residuos 5'-CG-3' en el ADN genera un impedimento estérico para la unión de las proteínas, lo que influye sobre la expresión genética.

Aplicación clínica 6-3: impronta genómica

Si bien la mayor parte de los genes tiene una representación idéntica de ambos progenitores, algunos

parecen expresarse de manera exclusiva a partir de los aportados ya sea por la madre o el padre. El silenciamiento de los genes en estos cromosomas se debe a la metilación genética. Se dice que estos genes sufren “impronta” o tienen la capacidad de ser activados o desactivados según el progenitor que los haya aportado. La delección de una región específica en el cromosoma 15 produce un resultado distinto con base en el progenitor que la aportó. Una delección de esta región aportada por el padre causa síndrome de Prader-Willy, en tanto la delección de la misma región del cromosoma provisto por la madre desencadena síndrome de Angelman. Estos trastornos tienen muy poco en común desde la perspectiva patológica, si bien es la misma área del cromosoma la que sufre delección en ambas. En el caso del síndrome de Prader-Willy la imposibilidad de expresar varios genes del cromosoma paterno induce la enfermedad, en tanto es la incapacidad del cromosoma materno para expresar un gen distinto la que induce síndrome de Angelman.

2. Modificaciones tisulares específicas de la cromatina: las modificaciones tisulares específicas se refieren a las diferencias de la estructura de la cromatina en los tejidos (eucromatina y heterocromatina). Estos son cambios estables de la estructura de la cromatina que se heredan y son específicos para cada tejido. Por tanto, distintos tejidos tienen una estructura cromatínica diferente con base en las funciones que llevan a cabo. Las modificaciones cromatínicas específicas de los tejidos se mantienen en cada división celular (fig. 6-11). Distintos tipos de proteínas participan en el mantenimiento de la estructura cromatínica específica del tejido. Algunos ejemplos son las **enzimas modificadoras de histonas** y los **complejos de remodelamiento de la cromatina**. Las modificaciones de las histonas pueden heredarse y permiten el mantenimiento y la propagación de una estructura tisular estable. Si bien las modificaciones de las histonas pueden ocurrir en cualquier sitio de la secuencia completa de la proteína, los extremos N-terminal no estructurados de las histonas (sus colas) muestran una modificación intensa particular. Entre las diferentes modificaciones posibles de las histonas (acetilación, metilación, ubiquitilación, fosforilación, etc.), la acetilación y la desacetilación son las que se conocen mejor.

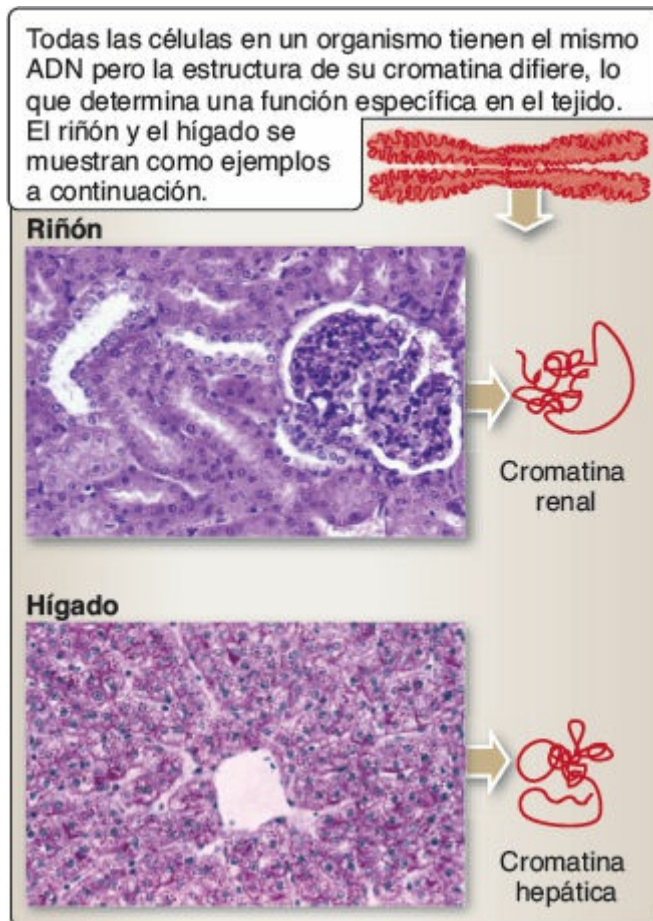


Figura 6-11
La estructura de la cromatina es específica en cada tejido.

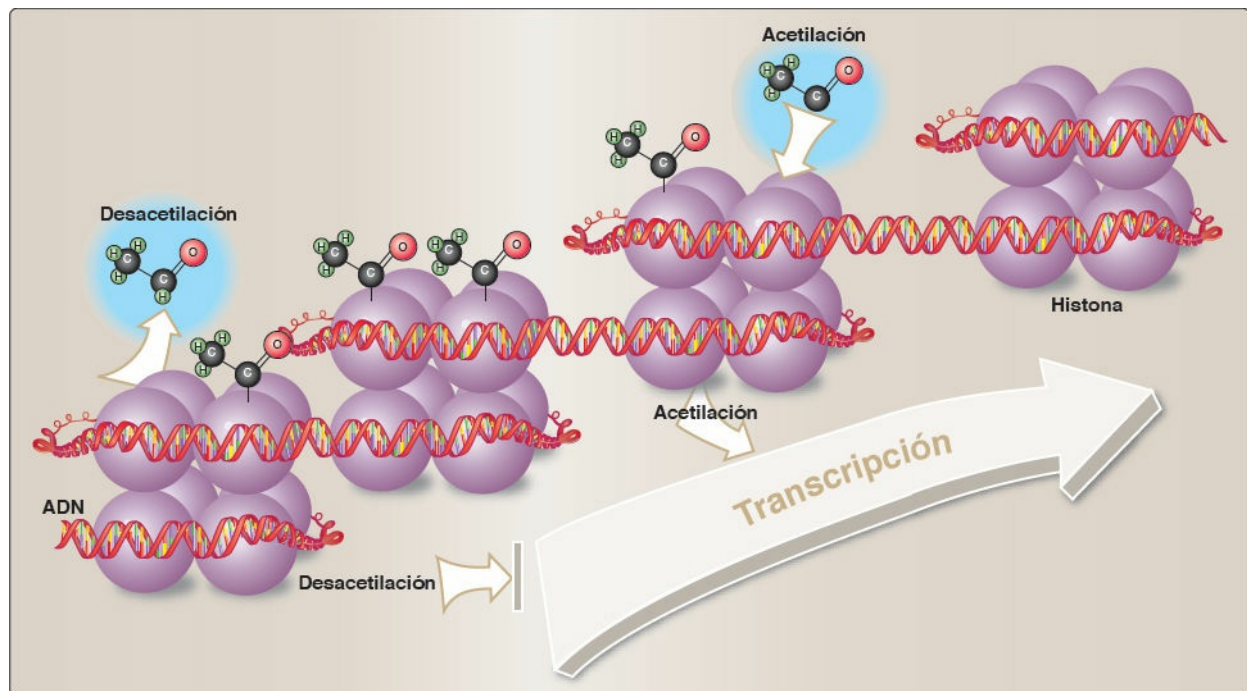


Figura 6-12
La (des)acetilación de las histonas controla la compactación y la descompactación de la cromatina.

a. Modificación de las histonas mediante acetilación y desacetilación de los residuos de lisina: estos procesos son importantes para hacer al ADN más o menos accesible para los factores de transcripción (proteínas que regulan la expresión genética mediante su unión directa al ADN). La acetilación de los residuos de lisina debilita las interacciones entre el ADN y las histonas, y vuelve al primero más accesible para los factores necesarios para la transcripción (fig. 6-12). Por lo tanto, la **acetilación de histonas** (a la que catalizan las histona acetiltransferasas o **HAT**) suele relacionarse con la **activación de la transcripción**. Por otra parte, la **desacetilación de las histonas** (a la que cataliza la histonas deacetilasa o **HDAC**) se vincula con el **silenciamiento** genético. La interacción de las actividades de la acetilasa y la desacetilasa define la actividad transcripcional en una región específica de la cromatina.

Código histónico, lectores, escritores y borradores epigenéticos

La evidencia acumulada obtenida en estudios sobre las distintas modificaciones de las histonas sugiere que la transcripción de la información genética en el ADN está en parte regulada por tipos específicos de modificaciones. El código de las histonas para la metilación de estas proteínas puede vincularse con la activación o la represión de la transcripción. Por ejemplo, la metilación triple de la histona H3 en la lisina 4 (H3K4me3) es una marca activa para la transcripción, en tanto la metilación triple de la histona H3 en la lisina 27 es una marca activa de represión. Las acetiltransferasas y las metiltransferasas de las histonas son enzimas capaces de “escribir” el código, en tanto las desacetilasas y las desmetilasas de las histonas pueden “borrar” el código. Asimismo se descubrió otra clase adicional de proteínas con dominios específicos conservados que reconocen a las histonas modificadas para “leer” e interpretar el lenguaje de modificación de las histonas.

b. Complejos de remodelamiento de la cromatina: en la actualidad se reconoce que los complejos de remodelamiento de la cromatina actúan junto con las modificaciones de las histonas para regular la expresión genética al ayudar a desplazar, reubicar o expulsar a los nucleosomas y generar así una región libre de ellos, con el fin de facilitar la unión de los factores de transcripción. Si bien hoy en día se conocen varias familias de remodeladores de la cromatina en los eucariotas, el mejor comprendido es SWI/SNF (*switch-sniff*, el primer complejo de remodelamiento descubierto), que recurre al ATP como fuente de energía para la disgregación de muchos de los contactos entre el ADN y los nucleosomas para la activación genética.

Resumen del capítulo

- La cromatina está compuesta por ADN y proteínas histonas pequeñas.
- Para la compactación del ADN se necesita a las cadenas laterales de aminoácidos de las histonas para interactuar con el ADN.
- Las modificaciones de las histonas son reversibles, lo que permite la compactación y la descompactación de la cromatina.
- Telómeros, centrómeros y puntos de origen de la replicación múltiples son importantes para el mantenimiento y copiado de los cromosomas.

- El ADN genómico contiene secuencias tanto de repetición como únicas.
- Las distintas células expresan regiones diferentes de la cromatina.
- La metilación y la estructura cromatínica específica de los tejidos representan cambios epigenéticos hereditarios estables en el genoma.
- La metilación de ciertos residuos de citosina en el ADN se correlaciona con el silenciamiento de la transcripción.

Preguntas de estudio

Elija la RESPUESTA correcta.

6.1 Los telómeros

- A. Están constituidos por secuencias repetitivas de ADN ubicadas en los extremos de los cromosomas.
- B. Inhiben la organización del ADN para formar unidades de nucleosoma en los cromosomas.
- C. Facilitan la unión de los cromosomas al cinetocoro durante la división celular.
- D. Son regiones de ADN cromosómico en que se ubican cúmulos genéticos.
- E. Se encuentran dispersas en los cromosomas y cuentan con secuencias únicas de ADN.

Respuesta correcta = A. Los telómeros son secuencias de repetición ubicadas en los extremos de los cromosomas, que los protegen del daño. No afectan la organización del ADN en estructuras de mayor orden. El cinetocoro se forma en torno a la región del centrómero. Los extremos del ADN no contienen genes. LINES y SINES son secuencias con repetición moderada que están intercaladas entre secuencias únicas de ADN.

6.2 ¿Cuál de las afirmaciones siguientes en relación con las proteínas histonas es CORRECTA?

- A. Las proteínas histonas contienen grandes cantidades de residuos de aminoácidos ácidos.
- B. Las proteínas histonas son importantes para estabilizar el ADN monocatenario.
- C. Las histonas tienen una masa que equivale a tres veces la del ADN del núcleo.
- D. El ADN nuclear se asocia con las proteínas histonas para formar la cromatina.
- E. En los cromosomas cada unidad del nucleosoma contiene una proteína histona distinta.

Respuesta correcta = D. El término cromatina hace referencia al material genético ubicado en el núcleo, que forma complejos con las histonas. Las histonas son proteínas básicas que contienen grandes cantidades de aminoácidos básicos. El ADN de doble cadena está enredado en torno a núcleos de histonas. Existe una masa idéntica de ADN e histonas. Los nucleosomas son el nivel fundamental de organización y contienen las mismas histonas.

6.3 Las secuencias de ADN con repetición en tándem forman parte de

- A. El ADN nuclear de secuencia única.
- B. El ADN mitocondrial.
- C. Los elementos dispersos largos (LINES).
- D. El ADN minisatelital.
- E. Los elementos dispersos cortos (SINES).

Respuesta correcta = D. Las secuencias con repetición en tándem forman parte de las secuencias de ADN minisatelital presentes en el ADN nuclear. Los genes de copia única contienen secuencias únicas de ADN. Los LINES y los SINES son secuencias de ADN con repetición moderada que están intercaladas en todo el genoma nuclear.

6.4 ¿En cuál de las células o los tejidos siguientes se esperaría encontrar al gen de la globina β sin metilar?

- A. Células eritroides.
- B. Riñón.
- C. Hígado.
- D. Piel.
- E. Leucocitos.

Respuesta correcta = A. El gen de la globina carece de metilación y se encuentra activo en las células eritroides, que sintetizan la hemoglobina. Los otros tipos celulares no requieren la síntesis de la proteína globina, por lo que sufren metilación y silenciamiento.

6.5 La modificación de las proteínas histonas mediante acetilación

- A. Agrega grupos metilo a la región reguladora de los genes blanco.
- B. Incrementa la condensación de la cromatina.
- C. Incrementa la afinidad de las histonas por el ADN.
- D. Incrementa la transcripción de los genes blanco.
- E. Inhibe la actividad de la polimerasa del ARN.

Respuesta correcta = D. La modificación de las histonas mediante acetilación disminuye su afinidad por el ADN y genera descompactación de la cromatina, lo que permite la transcripción genética. Las histonas no controlan la adición de grupos metilo al ADN. La desacetilación de las histonas incrementa su afinidad por el ADN. La modificación de las histonas mediante acetilación por lo general permite la activación de la polimerasa del ARN, que puede unirse al ADN e iniciar la transcripción.

Replicación del ADN

7

I. GENERALIDADES

El ácido desoxirribonucleico (ADN) contiene toda la información necesaria para el desarrollo y funcionamiento de todos los organismos. La replicación o el copiado del ADN de la célula ocurre durante la fase de síntesis o S del ciclo celular (*véase capítulo 20*). Este es un proceso necesario para asegurar que las instrucciones que contiene el ADN se transmitan en forma precisa a las células recién formadas. En los núcleos celulares, los complejos de ADN y proteínas conocidos como **cromatina** conforman los **cromosomas** (*véase capítulo 6*). Debido a que la replicación sólo puede realizarse sobre un templete de ADN monocatenario, el ADN de doble cadena de la cromatina debe desenrollarse antes. Una vez desenrollado, las dos cadenas del ADN se copian de manera simultánea. En este proceso se requieren proteínas para separar las dos cadenas de ADN y formar así una **horquilla de replicación**. La enzima catalizadora más importante de la integración de las cadenas nuevas de ADN es la **ADN polimerasa**. El copiado preciso del ADN requiere que la ADN polimerasa reconozca los nucleótidos de la cadena opuesta de ADN, y cuenta con una función de verificación para detectar y corregir cualquier error que pueda cometerse. El ADN que se replica experimenta entonces **torsión**, o giro, consecuencia del desenrollamiento de la cadena original. Enzimas denominadas **topoisomerasas** actúan para disminuir esta fuerza de torsión (las topoisomerasas son un blanco farmacológico importante entre los agentes diseñados para inhibir la replicación del ADN). Una vez que la replicación termina, las hebras parental e hija de ADN deben volver a formar una estructura de doble cadena y también restablecer la estructura de la cromatina. La biología molecular eucariótica es una de las áreas en torno a la que existen brechas de conocimiento. Los pasos y procesos que se sabe ocurren durante la replicación del ADN procariótico (bacteriano) también suelen aplicar en la replicación del ADN eucariótico.

II. ESTRUCTURA DEL ADN

La estructura del ADN fue descrita por vez primera por James Watson y Francis Crick en 1953. El ADN se encuentra formando una **doble hélice**, con cerca de 10 pares de nucleótidos por cada giro que describe. La relación espacial entre las dos cadenas crea surcos en el ADN —los **surcos mayor y menor**. Cada una de las dos cadenas de la hélice está compuesta por un esqueleto de azúcares fosfatadas unidas a bases y se conecta con la cadena complementaria mediante enlaces de hidrógeno. El azúcar del ADN es la **desoxirribosa**. El apareado de las bases de nucleótidos ocurre de

tal modo que la adenina (A) se une a la timina (T), y la guanina (G) a la citosina (C).

A. Estructura primaria

El orden de las bases de nucleótidos determina la estructura primaria o secuencia del ADN. En general, el ADN es un polímero ($> 10^8$) de doble cadena con peso molecular alto, formado por desoxirribonucleótidos unidos mediante **enlaces fosfodiéster** covalentes. Los enlaces fosfodiéster se forman entre los grupos hidroxilo 3' (3'-OH) del azúcar desoxirribosa en un nucleótido y los grupos fosfato 5' en el nucleótido adyacente (fig. 7-1). Los enlaces fosfodiéster entre desoxinucleótidos específicos son de naturaleza direccional. El grupo fosfato 5' de un nucleótido se une al grupo 3'-OH del nucleótido siguiente. Las dos cadenas complementarias del ADN de doble hélice se disponen así en direcciones **antiparalelas**. El extremo 5' de una cadena tiene sus bases pareadas con el extremo 3' de la otra. Esta estructura primaria es estabilizada por dos tipos de interacciones no covalentes (fig. 7-2).

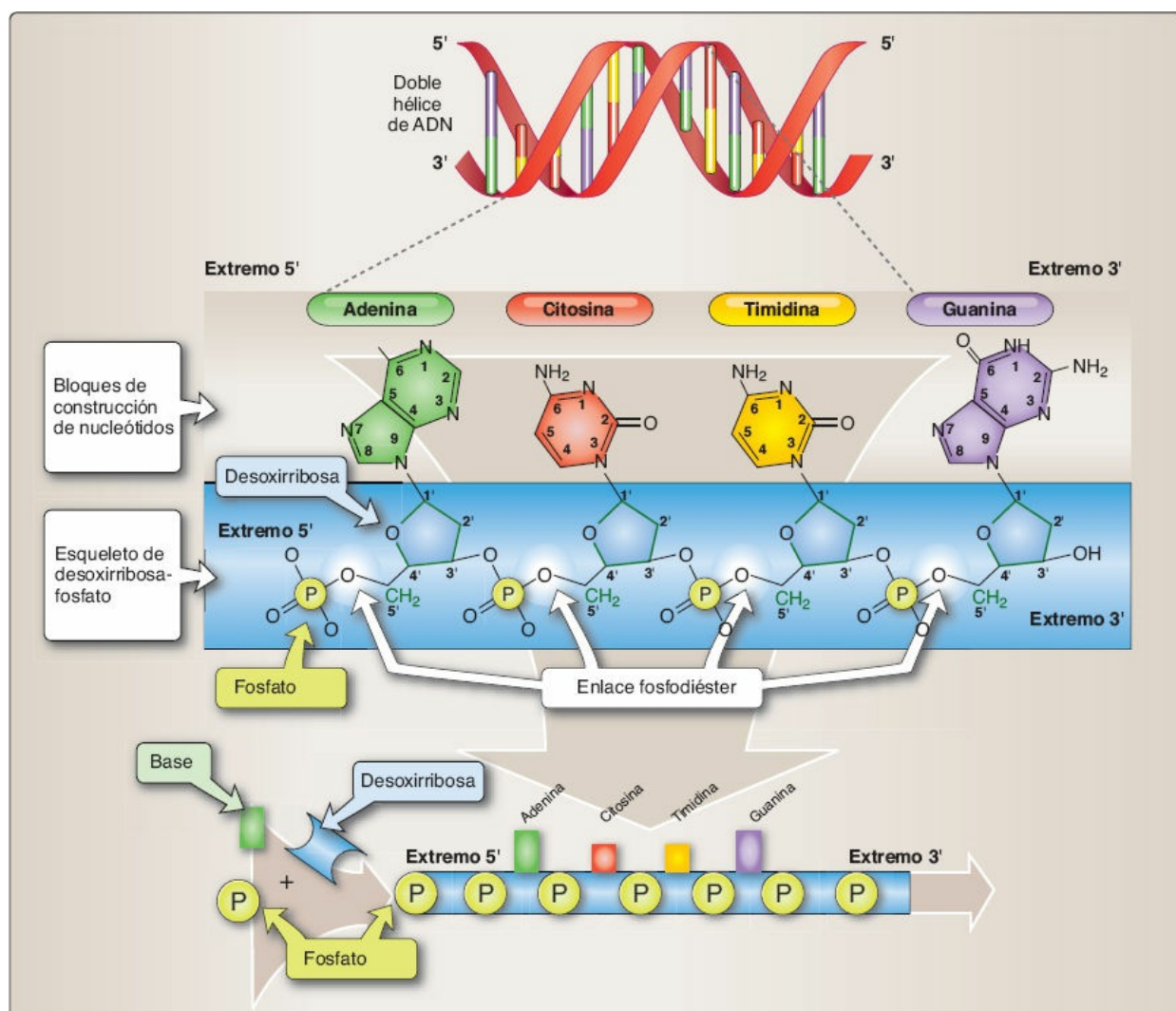


Figura 7-1
La estructura covalente del ADN.

B. Interacciones no covalentes

Un tipo de interacción no covalente en el ADN incluye los **enlaces de hidrógeno** que mantienen unidas las dos cadenas de ADN en la estructura de doble hélice. Las bases de nucleótidos de una cadena establecen estos enlaces con las bases de nucleótidos en la cadena opuesta. La adenina forma dos enlaces hidrógeno con la timina, en tanto la guanina y la citosina están conectadas por tres enlaces de hidrógeno. Este tipo de pareado de las bases al interior de la hélice estabiliza la región interna del ADN de doble cadena, puesto que las bases sobrepuestas se repelen entre sí por su naturaleza **hidrofóbica**. Los enlaces de hidrógeno entre las bases pueden formarse y romperse con facilidad, lo que permite al ADN someterse a una replicación y reparación precisas (fig. 7-2).

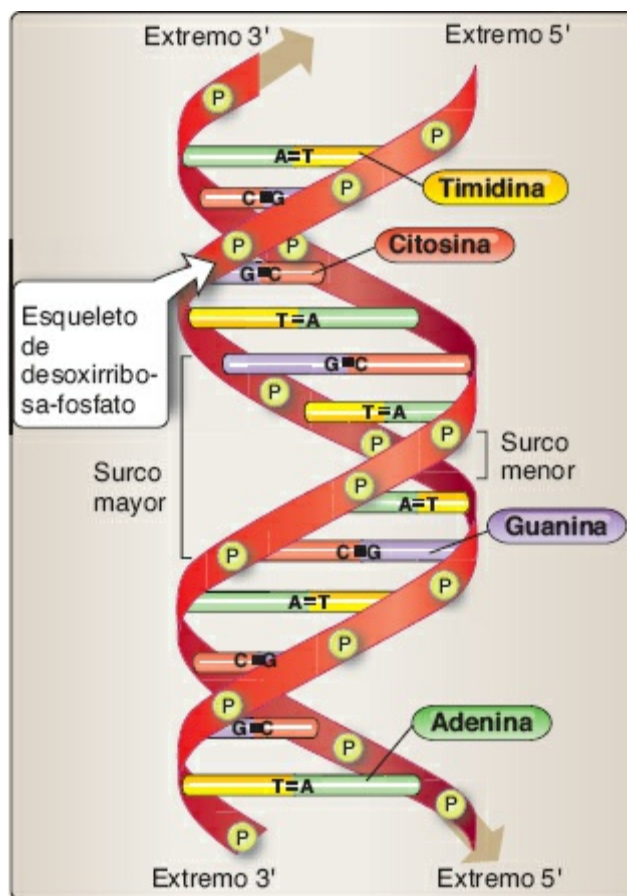


Figura 7-2
Doble hélice del ADN.

III. CARACTERÍSTICAS DE LA SÍNTESIS DEL ADN EUCARIÓTICO

Durante el proceso de copiado del ADN eucariótico las enzimas conocidas como la ADN polimerasa seleccionan el nucleótido que debe agregarse en el extremo 3'-OH de la cadena en crecimiento y catalizan la formación del enlace fosfodiéster. Los sustratos de las ADN polimerasas son los cuatro desoxinucleósidos trifosfatados (dATP, dCTP, dGTP y dTTP) y un template de ADN monocatenario. Existen diferencias bien definidas entre los mecanismos de replicación del ADN procariótico

y el eucariótico. En este capítulo el análisis se concentra en los procesos eucarióticos, y a continuación se mencionan algunas características de la replicación del ADN eucariótico.

A. Semiconservadora respecto de la cadena parental

Una característica de la replicación del ADN eucariótico es que se trata de un proceso semiconservador. Cuando el ADN se replica durante el proceso de división celular cada hebra parental u original del ADN queda integrada a una estructura dúplex hija, y se combina con la hebra recién sintetizada con una orientación antiparalela. Debido a que la información genética en ambas cadenas es similar, al final del proceso en cada una de las dos cadenas hijas el ADN es mitad nuevo y mitad viejo; por lo tanto, el proceso es semiconservador (fig. 7-3).

B. Bidireccional con orígenes de replicación múltiples

Otra característica de la replicación del ADN eucariótico es ser bidireccional e iniciar en distintos sitios a la vez. El ADN se copia a una velocidad cercana a 50 pares de bases (bp) por segundo. En el ADN eucariótico, conformado por 3×10^9 nucleótidos, este proceso tomaría demasiado tiempo y no sólo las horas en que en realidad ocurre. La aceleración de ese proceso de replicación es posible gracias a que inicia en varios puntos del ADN lineal, y termina al final de la fase S del ciclo celular (cap. 20). Al tiempo que la replicación se acerca a su término, las “burbujas” de ADN recién replicado se unen y constituyen dos moléculas nuevas (fig. 7-4).

C. Cebado por segmentos cortos de ARN

Una tercera característica del proceso de replicación del ADN eucariótico es que requiere un segmento corto de ácido ribonucleico (ARN) para iniciar. Las ADN polimerasas no pueden desencadenar la síntesis de una hebra complementaria de ADN sobre un simple templete monocatenario. Una enzima específica asociada con la ADN polimerasa, denominada **primasa del ADN**, sintetiza segmentos cortos de ARN que son complementarios y antiparalelos al templete de ADN. El cebador (*primer*) de ARN se elimina más adelante. La elongación de la cadena es llevada a cabo por las polimerasas del ADN mediante la adición de desoxirribonucleótidos al extremo 3' de la cadena en crecimiento. La secuencia de nucleótidos que se agrega está determinada por la secuencia de bases de la cadena templete (o codificadora) con la que se parean los nucleótidos que se agregan (fig. 7-5).

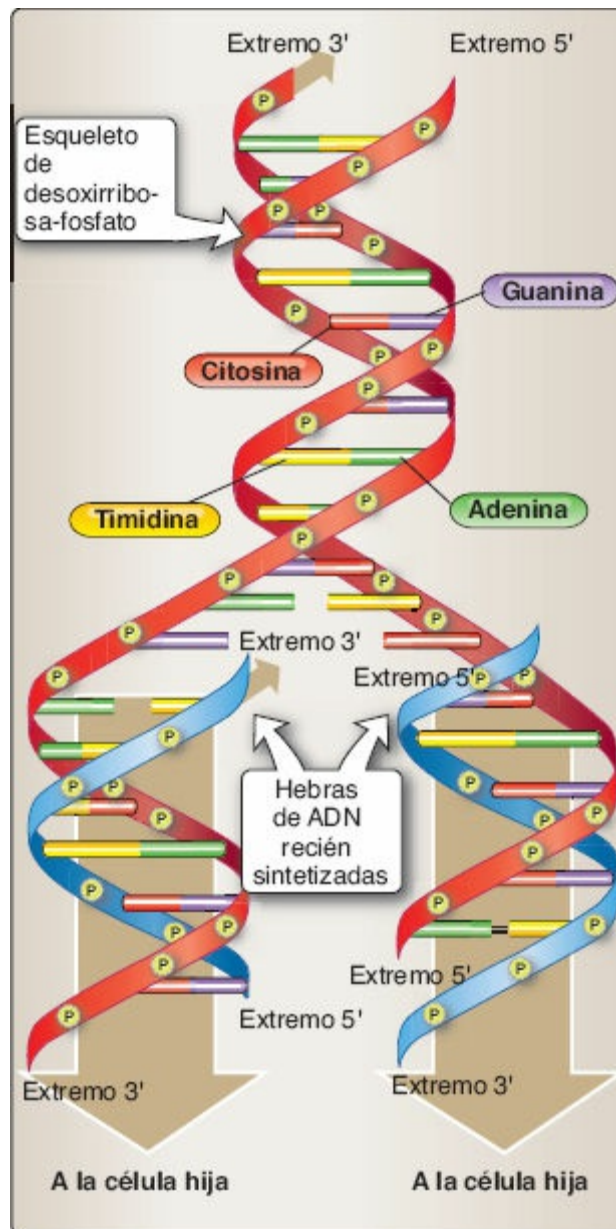


Figura 7-3

La síntesis del ADN es semiconservadora respecto de la cadena parental.

D. Semidiscontinua respecto de la síntesis del ADN nuevo

Una característica adicional de la replicación del ADN eucariótico es que se trata de un proceso semidiscontinuo. Una hebra nueva de ADN siempre se sintetiza en dirección 5' a 3'. Debido a que las dos cadenas de ADN son antiparalelas, la hebra que se está copiando se lee desde el extremo 3', en dirección al extremo 5'.

Todas las ADN polimerasas actúan del mismo modo: “leen” una cadena parental en dirección 3' a 5', y sintetizan una hebra complementaria antiparalela nueva desde el extremo 5' al 3'.

Puesto que el ADN parental tiene dos cadenas antiparalelas, la ADN polimerasa sintetiza una hebra en sentido 5' a 3' de manera continua. Esta cadena se denomina **hebra conductora**. La hebra continua o conductora es aquella en que la síntesis 5' a 3' procede en la misma dirección que el desplazamiento de las

horquillas de replicación. La otra cadena nueva se sintetiza en sentido 5' a 3', pero de manera intermitente, lo que genera fragmentos que se enlazan (unen) más tarde. Esta cadena se denomina **hebra rezagada** o discontinua, y es aquella en la que la síntesis 5' a 3' procede en dirección opuesta a la del desplazamiento de las horquillas. Los fragmentos cortos de ADN sintetizados en la hebra rezagada (100 a 200 nucleótidos) se denominan **fragmentos de Okazaki**. Si bien la elongación general de la cadena sucede en la base de la horquilla de replicación, la síntesis de la hebra rezagada ocurre de manera discontinua en la dirección opuesta, pero con una polaridad exclusiva 5' a 3' (fig. 7-6).

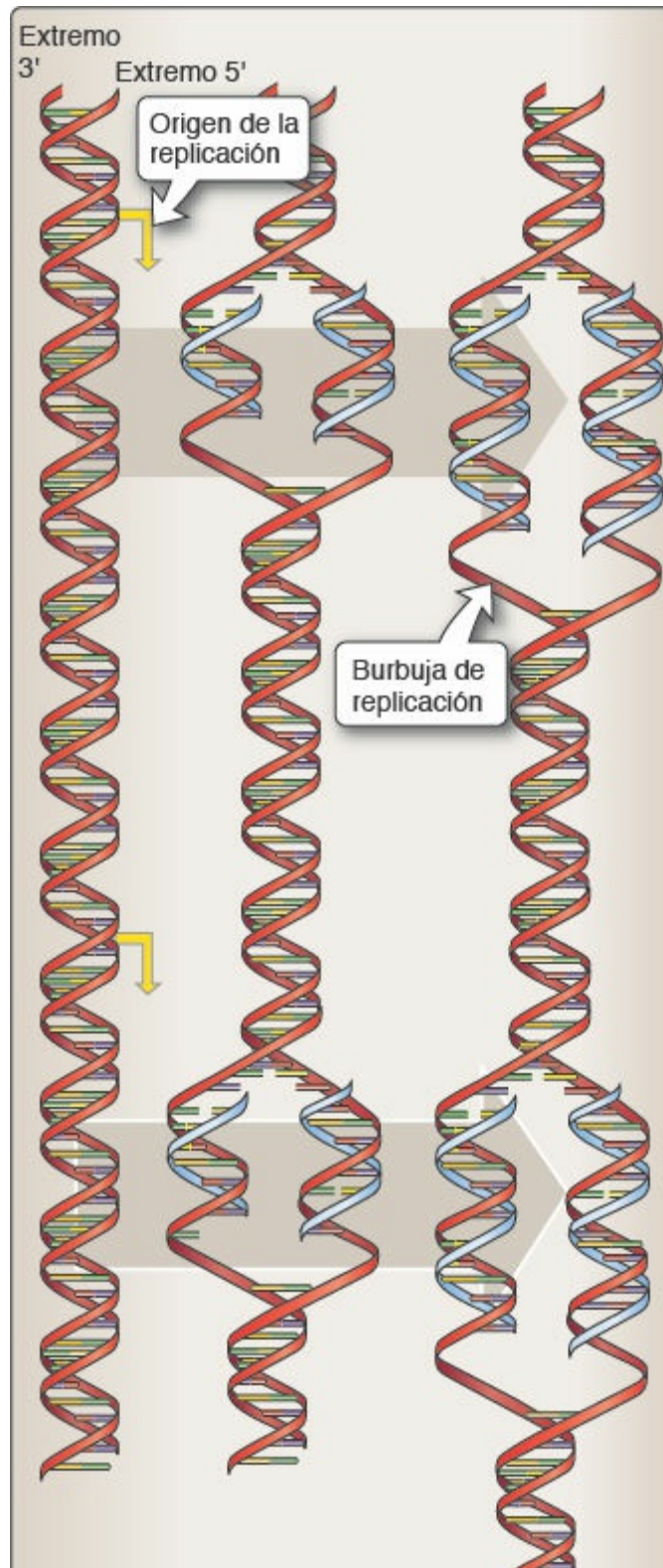


Figura 7-4
Bidireccional con sitios de origen de replicación múltiples.

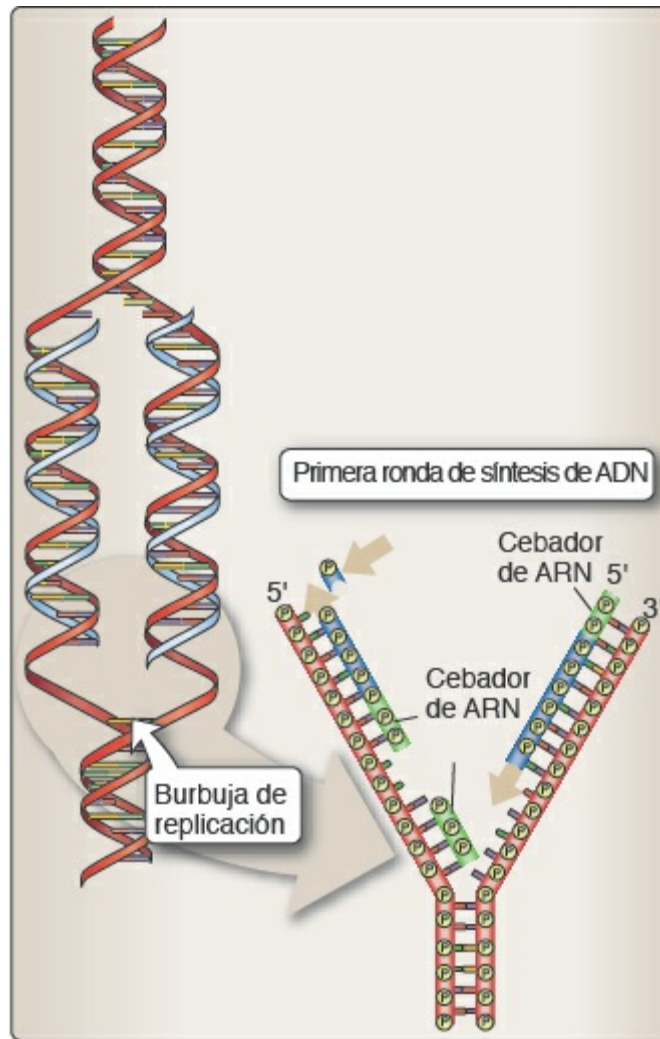


Figura 7-5
Cebada por segmentos cortos de ARN.

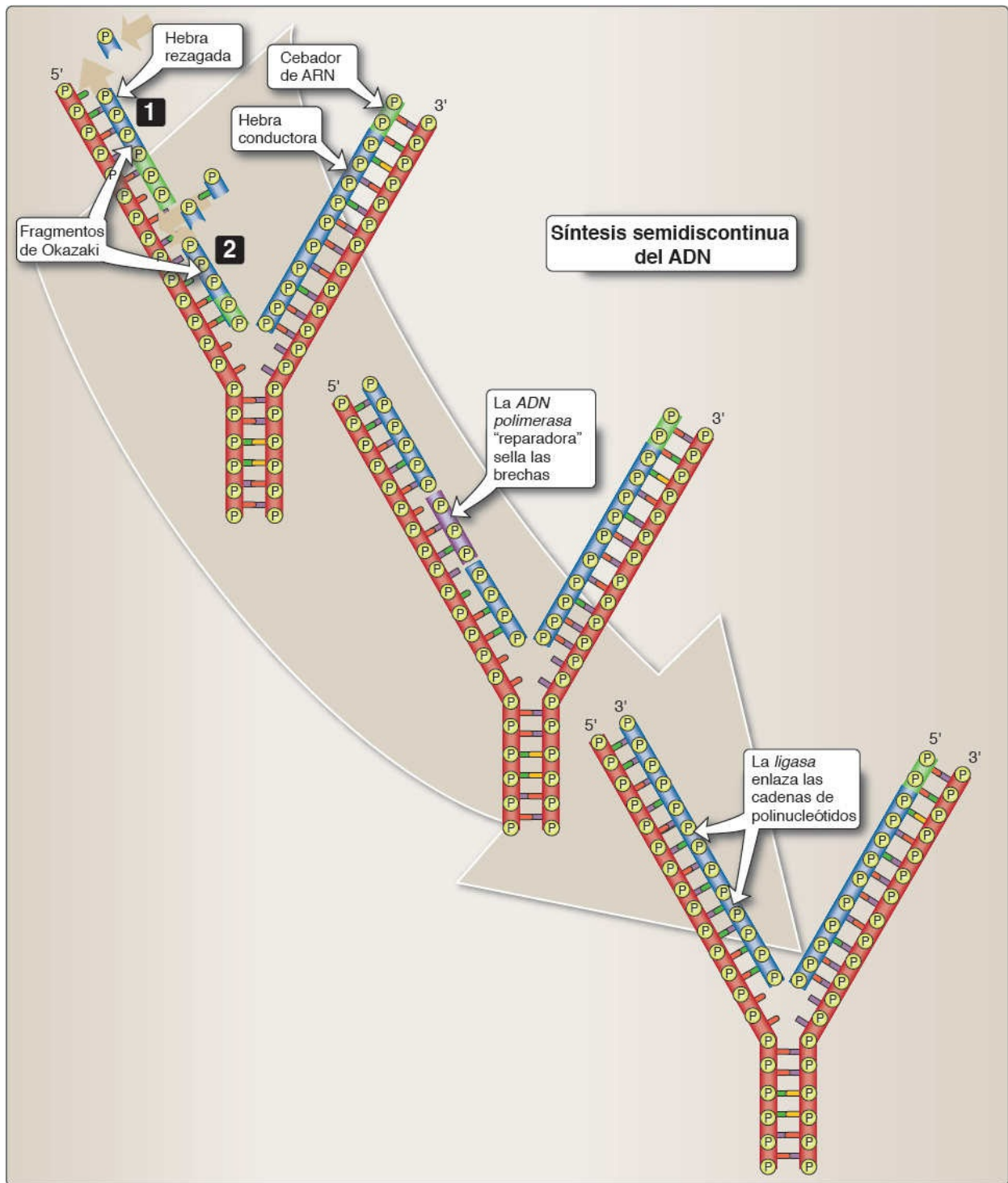


Figura 7-6
Semidiscontinua respecto de la síntesis del ADN nuevo (no se encuentra a escala).

IV. PROTEÍNAS IMPLICADAS EN LA SÍNTESIS DEL ADN

Cada paso del proceso de replicación del ADN eucariótico requiere la función de ciertas proteínas (fig. 7-7). Por ejemplo, para el ADN de doble cadena es importante abrirse en sitios de origen múltiples para la replicación, así como tener proteínas que lo reconozcan, se unan a él y lo preparen para ser copiado. Este proceso implica a proteínas que abren el ADN de doble cadena, mantienen la estructura abierta,

sintetizan una hebra nueva y, por último, unen las obtenidas para formar un solo ADN lineal largo. Otras proteínas son necesarias para eliminar la torsión que puede desarrollarse al abrir la doble hélice. Algunas de estas proteínas se describen a continuación.

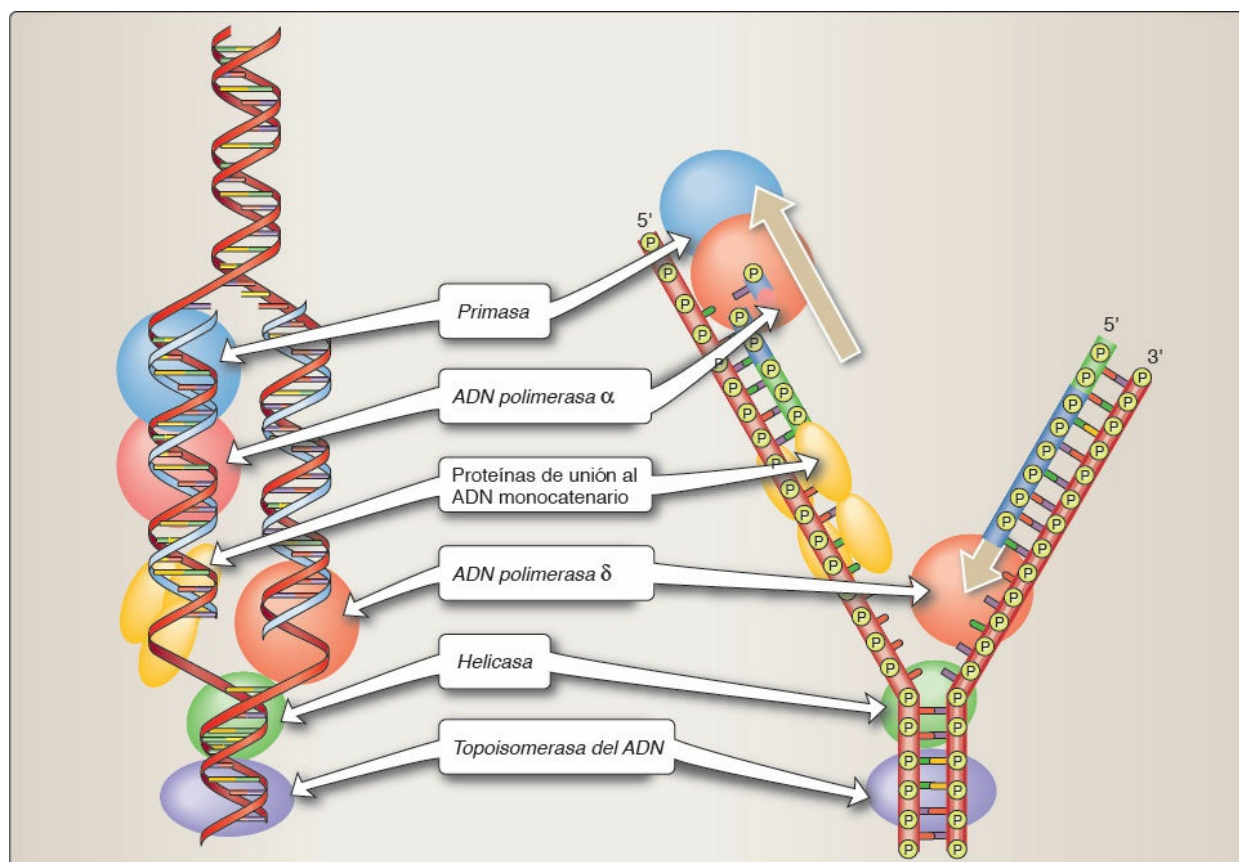


Figura 7-7
Proteínas implicadas en la síntesis del ADN.

A. ADN polimerasas

Varias ADN polimerasas están implicadas en la replicación de este ácido, y cada una de ellas posee actividades específicas (tabla 7-1). Cada una de las ADN polimerasas eucarióticas tiene actividades asociadas particulares. Estas actúan como complejo para dar inicio a la síntesis del ADN. Algunas ADN polimerasas tienen actividad de exonucleasa 3'-5', o capacidad de **verificación**, que les permite retirar los nucleótidos que no forman parte de la doble hélice. La enzima elimina los residuos mal pareados, con lo que lleva a cabo una función de edición. Esta actividad favorece la fidelidad del copiado del ADN al comprobar la precisión del pareado de las bases antes de proceder a la polimerización (fig. 7-8). Las polimerasas eucarióticas *no poseen* actividad de exonucleasa 5' a 3', misma que es relevante para eliminar los cebadores en los procariotas. En los eucariotas otra enzima se encarga de eliminar los cebadores.

Tabla 7-1. Propiedades de las ADN polimerasas eucariotas

Polimerasa	α	β	γ	δ	ϵ
Ubicación	Núcleo	Núcleo	Mitocondria	Núcleo	Núcleo
Replicación	Sí	No	Sí	No	Sí
Reparación	No	Sí	No	No	Sí
Funciones asociadas: polimerasa 5'-3'	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Exonucleasa 3'-5'	No	No	Sí	Sí	Sí
Exonucleasa 5'-3'	No	No	No	No	No

B. ADN helicasas

Las ADN helicasas son una clase de proteínas motoras necesarias para eliminar la torsión en segmentos cortos del dúplex parental de ADN. Estas enzimas utilizan energía generada a partir de la hidrólisis de los nucleótidos (trifosfato de adenosina [ATP]) para catalizar la separación de las cadenas y la formación de la horquilla de replicación durante la síntesis del ADN.

C. ADN primasas

Las ADN primasas inician la síntesis de una molécula de ARN, esencial para cebar la síntesis de ADN tanto en la hebra conductora como en la rezagada. Los primeros nucleótidos agregado son ribonucleótidos, y los subsecuentes pueden ser ribonucleótidos o desoxirribonucleótidos.

D. Proteínas de unión al ADN monocatenario

Las proteínas de unión al ADN monocatenario impiden que la cadena monocatenaria de ADN se estabilice y forme ADN de doble cadena. Una función importante de las proteínas del ADN monocatenario durante el proceso de replicación del ADN es mantener las hebras protegidas hasta que las complementarias se sintetizan (fig. 7-7).

E. ADN ligasa

La ADN ligasa es una enzima que cataliza el sellado de las muescas (discontinuidades) existentes en el ADN una vez que la ADN polimerasa llena las brechas dejadas por los cebadores de ARN. La ADN ligasa es necesaria para formar el último enlace fosfodiéster entre los nucleótidos adyacentes en la cadena de ADN (fig. 7-9).

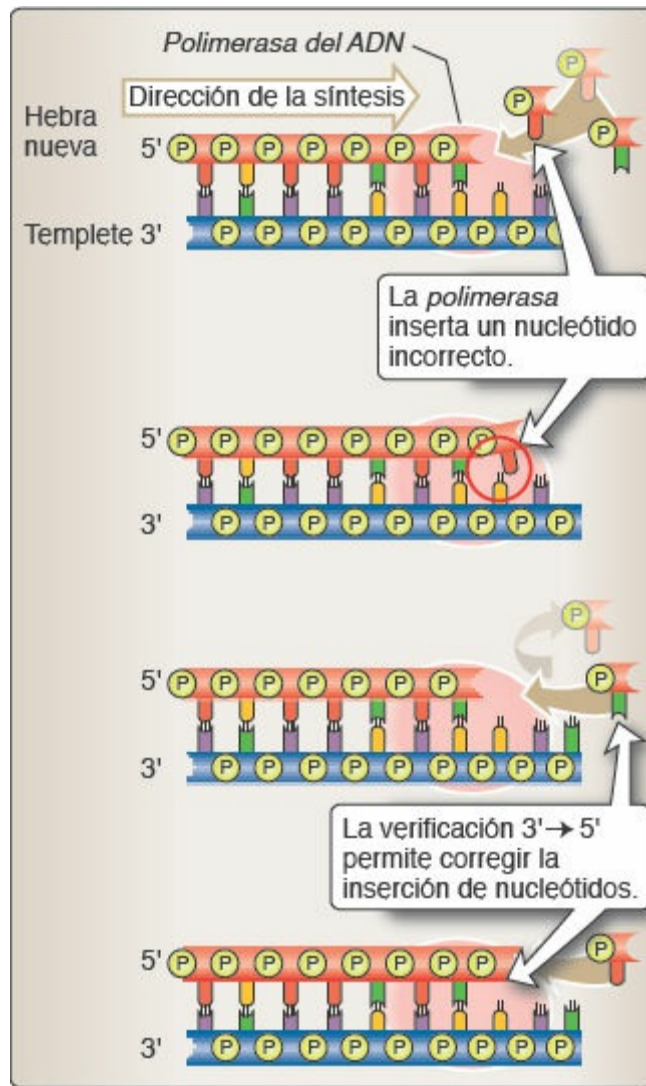


Figura 7-8
Actividad de verificación de algunas ADN polimerasas.

F. Topoisomerasas

La mayor parte de los ADN celulares tiene menos giros a la derecha de lo que se esperaría a partir de su número de pares de bases. Esta condición de menor torsión (**superenrollamientos** negativos) facilita el desenrollamiento de la doble hélice durante la replicación y la transcripción. Al tiempo que la horquilla de replicación avanza a lo largo de la hélice, la rotación de las moléculas hijas en torno una de la otra hace que las hebras de ADN desarrollen una torsión excesiva. Esta torsión excesiva del ADN puede ser eliminada por enzimas que se conocen en conjunto como topoisomerasas. Estas enzimas alivian la tensión torsional del ADN al producir roturas monocatenarias reversibles en el ADN. En primer lugar se escinde el enlace fosfodiéster, ya sea en una o ambas cadenas. Una vez que el ADN gira en torno a su eje la enzima sella la muesca.

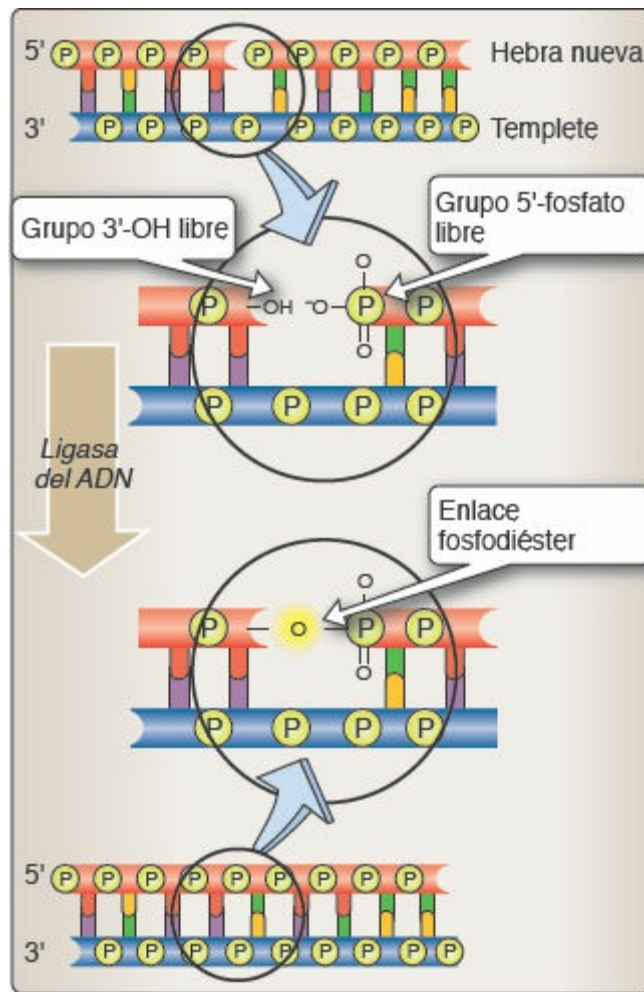


Figura 7-9
Mecanismo de acción de la ADN ligasa.

- 1. Topoisomerasa tipo I:** esta forma de topoisomerasa cataliza el corte de una sola cadena en el ADN bicatenario, lo que permite el desenrollamiento de la cadena rota para luego volver a unir los extremos separados al catalizar la formación de enlaces fosfodiéster nuevos (fig. 7-10).
- 2. Topoisomerasa tipo II:** esta forma de topoisomerasa cataliza el corte de las dos hebras del ADN bicatenario, lo que permite que ambas hebras se desenreden, y luego cataliza la formación de enlaces fosfodiéster nuevos (véase fig. 7-10).

Aplicación clínica 7-1: actividades de las topoisomerasas como blancos para los antibióticos

La ADN girasa es una topoisomerasa tipo II bacteriana que actúa por delante de la horquilla de replicación. Esta relaja las moléculas de ADN por un mecanismo dependiente de ATP. El **ácido nalidíxico** y la **norfloxacina** son fármacos que se utilizan para tratar las infecciones de las vías urinarias y de otros tipos. Estos compuestos inhiben a la ADN girasa bacteriana al bloquear la reacción de corte de las cadenas. La topoisomerasa tipo II humana es mucho menos sensible a la acción de estos dos medicamentos. **Doxorrubicina**, **etopósido** y **tenipósido** inhiben a la topoisomerasa II humana y se utilizan para tratar varias enfermedades neoplásicas (cánceres). Estos fármacos actúan al potenciar la velocidad a la que la topoisomerasa II blanco corta el ADN, y al reducir aquella con la cual se reparan estos defectos.

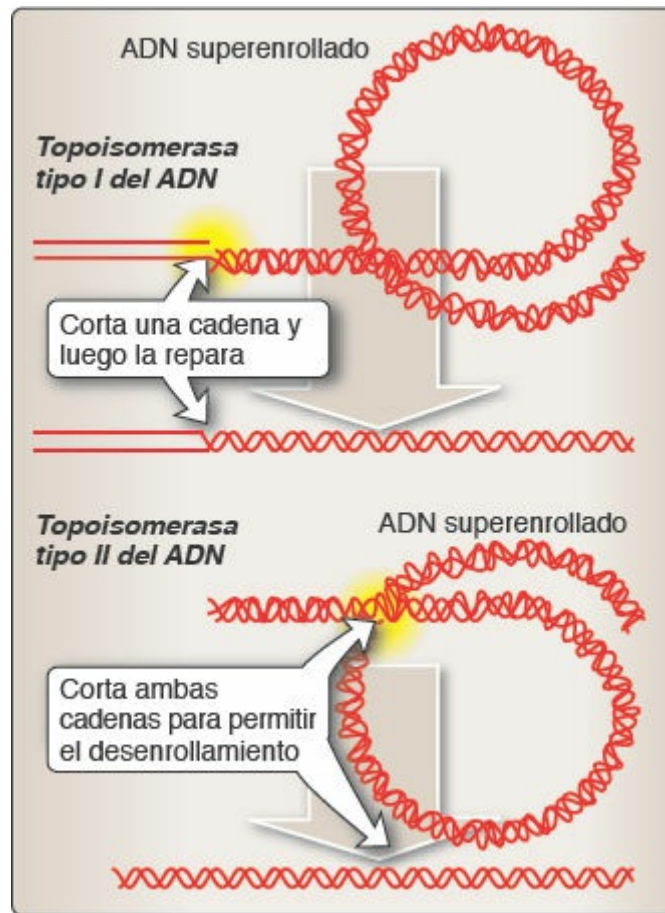


Figura 7-10
Mecanismo de acción de las topoisomerasas.

G. Telomerasa

La telomerasa es una enzima que ayuda a mantener el telómero. El telómero, un segmento repetitivo protector de ADN que forma un complejo con proteínas en el extremo de un cromosoma, se acorta en cada división celular. El acortamiento de los telómeros es parte del proceso normal de envejecimiento y se reconoce como tal. Los telómeros son estructuras cromosómicas importantes y permiten a la célula distinguir a los cromosomas intactos de los rotos, así como protegerlos de la degradación. También sirven como sustratos para los mecanismos de replicación normales. En casi todos los organismos el ADN telomérico está constituido por una secuencia muy simple de ADN con disposición en tándem (en el humano es TTAGGG).

La enzima que conserva los telómeros, la telomerasa, es una ADN polimerasa dependiente de ARN que agrega repeticiones TTAGGG a los extremos de los cromosomas. El complejo telomerasa-ribonucleoproteína contiene un templete de ARN, que es un componente integral de la enzima. Con la ayuda de su templete de ARN agrega una serie de repeticiones de ADN a la hebra conductora. Esta adición permite que la hebra rezagada sea terminada por la ADN polimerasa (fig. 7-11). Algunas células normales (tejidos en regeneración normal, células troncales y células progenitoras) expresan telomerasa. La función integral de los telómeros es necesaria para la homeostasis tisular. Las células cancerosas parecen

reactivar esta enzima, que sortea el problema de la replicación terminal y las inmortaliza.

Aplicación clínica 7-2: la oveja clonada, Dolly, revela su edad

Dolly fue el primer animal clonado, en 1997, mediante células somáticas y el proceso de transferencia nuclear. Las células somáticas se obtuvieron a partir de la glándula mamaria de la oveja donadora. Dolly es así un duplicado genético de la oveja donadora. Si bien parecía normal al nacer y tuvo un desarrollo ordinario hasta los 3 años de edad, el análisis cromosómico reveló que sus telómeros eran más cortos de lo que se esperaría en una oveja con su edad cronológica. De hecho, se detectó que sus telómeros tenían la longitud promedio de las correspondientes a una oveja de 6 años de edad —misma que tenía la oveja a partir de cuyas células se clonó a Dolly. Dolly murió por una enfermedad pulmonar a los 6 años de edad, lo que hizo que algunos científicos consideraran que su edad biológica era de hecho mucho mayor que la cronológica.

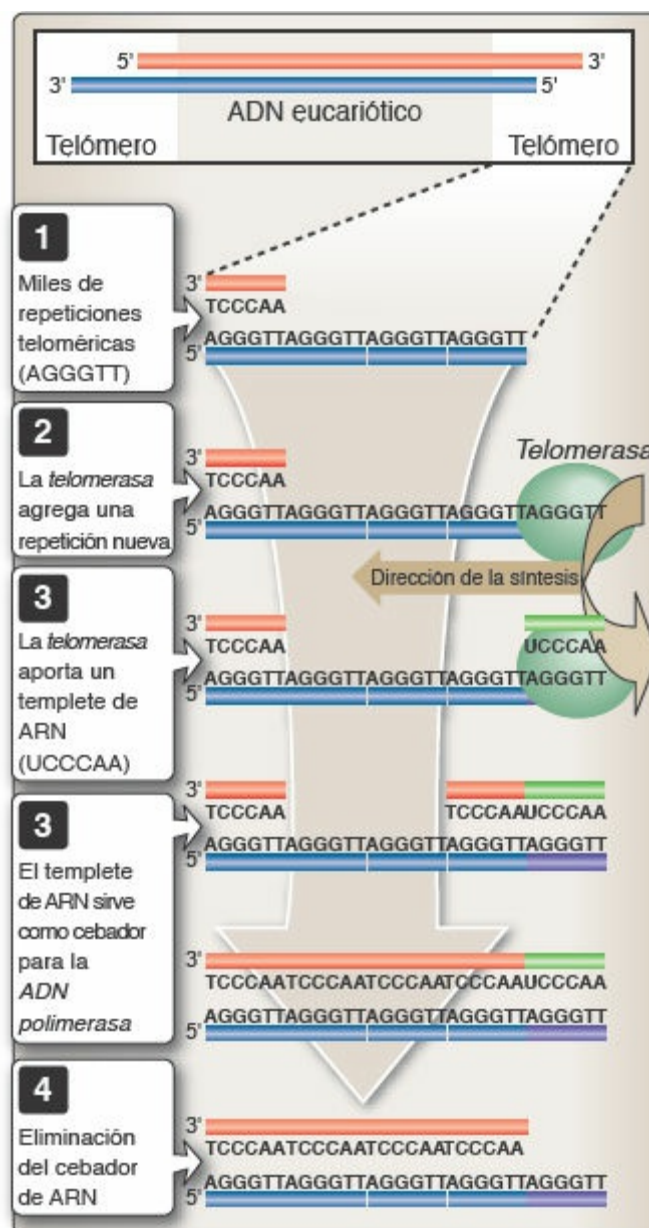


Figura 7-11
Mecanismo de acción de la telomerasa.

V. DAÑO AL ADN

El daño al ADN puede derivar de causas tanto endógenas como exógenas. La mayor parte del daño al ADN se repara antes de que este se copie. Por ello los agentes mutagénicos (aquellos que inducen mutaciones) generan un daño más efectivo durante la fase S del ciclo celular, cuando el ADN nuevo se está sintetizando.

A. Tasa de mutación basal

La tasa de mutación que deriva de causas endógenas (internas a las células) se denomina tasa de mutación basal. Esta es una tasa de mutación que se observa en ausencia de mutágenos ambientales y se debe a errores durante la replicación del ADN. Las transformaciones tautoméricas espontáneas (cambios de una forma estructural natural a otra) de las bases contribuyen a estos errores. Por fortuna estas bases permanecen muy poco tiempo en sus formas menos estables, de modo tal que las mutaciones que genera el desplazamiento tautomérico son raras (fig. 7-12).

B. Agentes exógenos

Los influjos externos también pueden afectar la tasa de mutación del ADN. Por ejemplo, la **radiación ionizante**, que incluye a los rayos X y la radiación radiactiva, cuenta con energía suficiente para reaccionar con el ADN. La radiación ionizante penetra al organismo entero, por lo que puede causar mutaciones tanto somáticas (celulares) como de línea germinal (ovocito o espermatozoide). (La radiación ultravioleta no es ionizante y no puede penetrar más allá de las capas superficiales de la piel. Sin embargo, la radiación ultravioleta de la luz solar puede ser mutagénica [véase Reparación de la excisión de nucleótidos más adelante].) Se sabe que algunos químicos ambientales, entre ellos los **hidrocarburos**, inducen mutaciones. Los hidrocarburos contenidos en el humo del cigarrillo son mutágenos bien conocidos. Los **radicales libres oxidativos** generados a partir de fuentes internas o externas también pueden producir daño al ADN. Los químicos utilizados en la **quimioterapia**, en particular para el tratamiento del cáncer, también pueden inducir mutaciones.

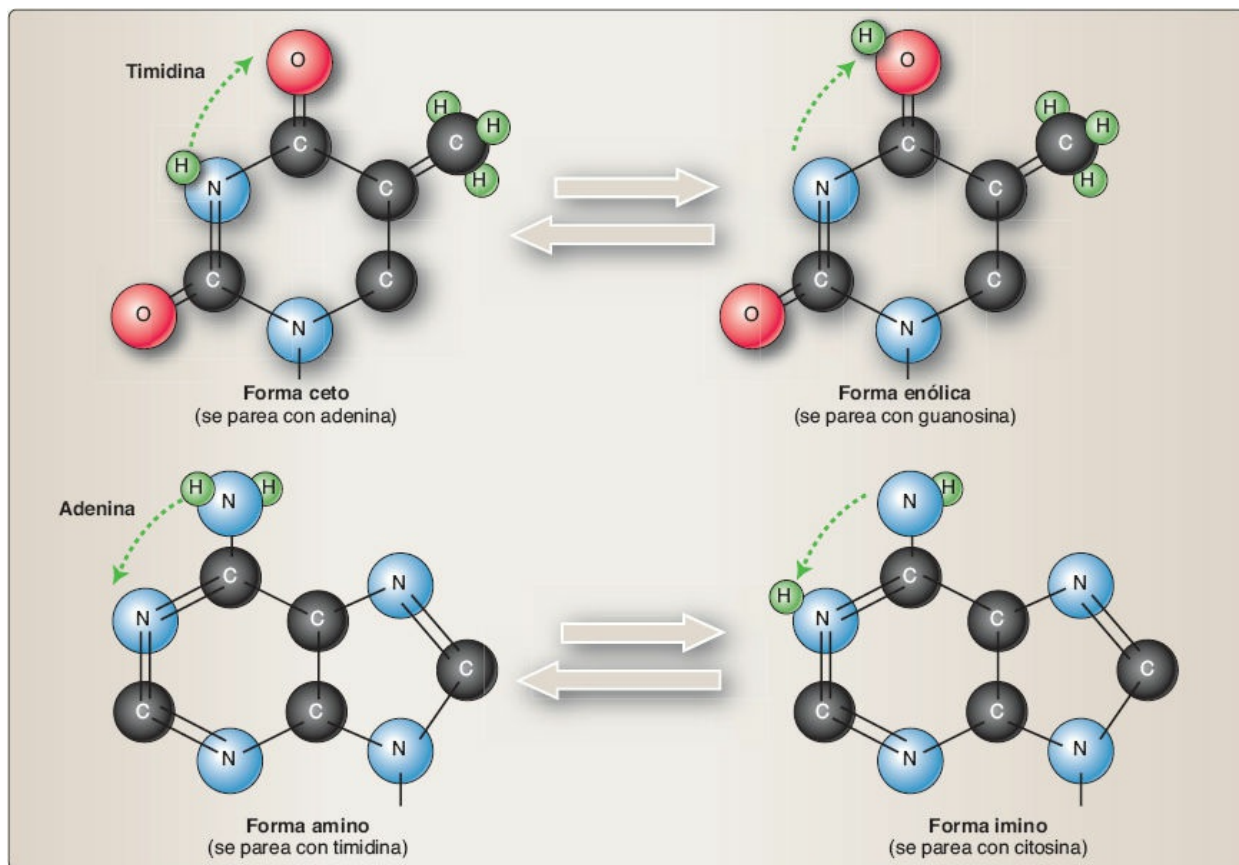


Figura 7-12
Las bases del ADN sufren cambios tautoméricos.

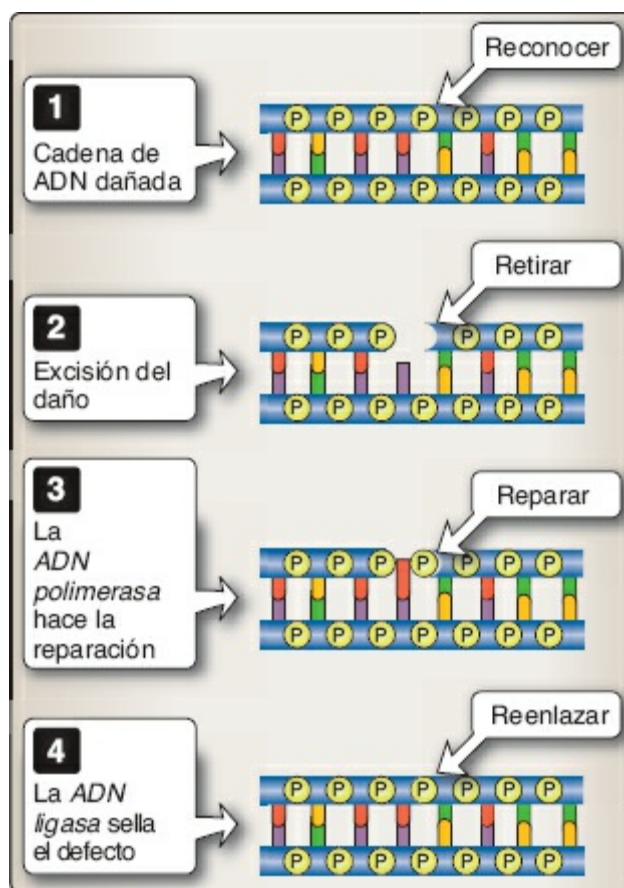


Figura 7-13

Esquema general de acción de los sistemas de reparación del ADN.

VI. SISTEMAS DE REPARACIÓN DEL ADN

La reparación del ADN es necesaria no sólo porque las células se exponen de forma continua a mutágenos ambientales, sino también por las miles de mutaciones que de lo contrario ocurrirían de manera espontánea en cada célula todos los días durante la replicación del ADN. Existen distintas estrategias para reparar el daño en el ADN. En casi todos los casos las células recurren a la cadena conservada de ADN como templete para corregir los errores en el ADN. Cuando las dos cadenas están dañadas la célula recurre al uso de la cromátida hermana (la segunda copia de ADN existente en las células diploides) o a un mecanismo de recuperación tendiente al error. Cuando existen defectos en los mecanismos de reparación del ADN, las mutaciones se acumulan en el ADN celular e inducen cáncer. Todos los tipos de mecanismos de reparación dependen de enzimas que siguen un esquema general de reconocimiento, eliminación, reparación y reenlace. Sin embargo, según el tipo de daño se recurre a distintas enzimas (fig. 7-13).

A. Reparación del pareado erróneo

La reparación del pareado erróneo se encarga de corregir las faltas de congruencia de las bases normales que imposibilitan la conservación de un pareado de bases de Watson-Crick normal (A con T, C con G), así como de las inserciones y deleciones de uno o varios nucleótidos que ocurren en el ADN durante la replicación. Esta falla suele deberse a errores cometidos por la ADN polimerasa durante la replicación. En los eucariotas el reconocimiento de un error de pareado lo realizan varias proteínas distintas, entre ellas las codificadas por los genes *MSH2*, *MLH1*, *MSH6*, *PMS1* y *PMS2* (fig. 7-14). Las mutaciones en cualquiera de estos genes predisponen a la persona a una variedad hereditaria de cáncer del colon (**cáncer colónico hereditario sin poliposis [CCHSP]**) a edad temprana. Se sabe que en las familias afectadas ocurren otros cánceres (endometrial, ovárico, gástrico, etc.).

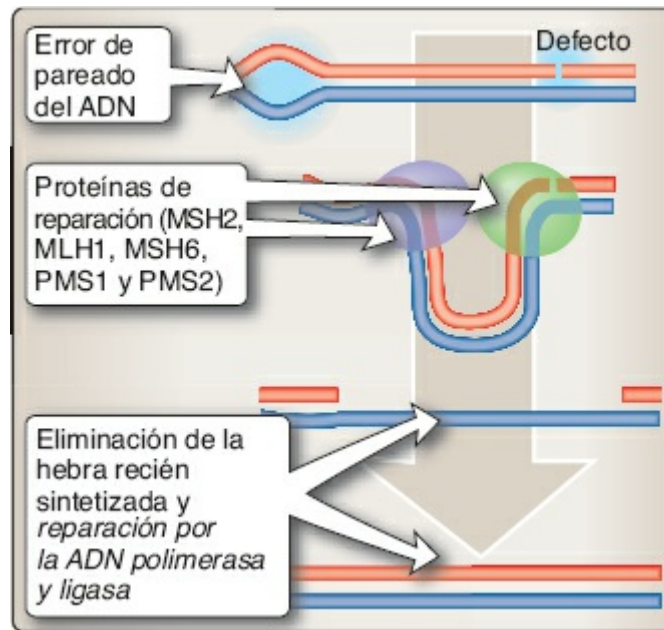


Figura 7-14
Reparación de errores de apareado.

B. Reparación de la excisión de bases

La reparación de la excisión de bases es necesaria para corregir la despurinación y la desaminación espontáneas (eliminación de los grupos amino) que sufren las bases que contiene el ADN. Cada día se pierden alrededor de 10 000 bases purínicas (adenina y guanina) en cada célula. La desaminación espontánea de la citosina la transforma en uracilo, que por lo regular se identifica en el ARN pero no en el ADN. La metilcitosina en el ADN (véase capítulo 6) se convierte en timina con la desaminación espontánea, misma que corresponde a la mutación más común en el humano, una transición de C a T. La reparación por excisión de bases implica el reconocimiento y la eliminación de los nucleótidos que perdieron sus bases o se modificaron (fig. 7-15).

C. Reparación de la excisión de nucleótidos

Este tipo de reparación es necesario para eliminar el daño al ADN inducido por la luz ultravioleta (UV), así como el derivado de químicos ambientales. La luz UV no es ionizante y no puede penetrar más allá de la capa externa de la piel, aunque puede formar **dímeros pirimidina-pirimidina** (a menudo dímeros timina-timina) a partir de bases pirimidínicas adyacentes (citosina y guanina) en el ADN. Por lo tanto, la luz solar es mutagénica y causa tanto quemadura solar como cáncer de piel (fig. 7-16).

Este mecanismo de reparación también es necesario para reconocer las adiciones voluminosas de origen químico en el ADN, que al igual que los dímeros timina-timina distorsionan la configuración de la doble hélice de ADN e inducen mutaciones. Los carcinógenos, como el benzopireno del humo del tabaco, reaccionan con el ADN y causan mutaciones. Las enzimas implicadas en esta vía de reparación corresponden a varias proteínas (alrededor de 30) necesarias para el proceso de reparación de la excisión de nucleótidos.

Aplicación clínica 7-3: xeroderma pigmentoso

El xeroderma pigmentoso es un trastorno genético de la reparación del ADN en que los pacientes portan mutaciones en las enzimas de reparación de los nucleótidos. El análisis de los humanos con xeroderma pigmentoso sugiere que varias proteínas son necesarias para la excisión de las bases dañadas en el ADN mediante un sistema de reparación único. El trastorno se hereda con patrón autosómico recesivo y se caracteriza por una reparación deficiente de los dímeros de timina. Los individuos afectados tienden a desarrollar cánceres cutáneos diversos. La menor capacidad para reparar el ADN desencadena mutaciones somáticas, algunas de las cuales derivan en transformación maligna (fig. 7-17).

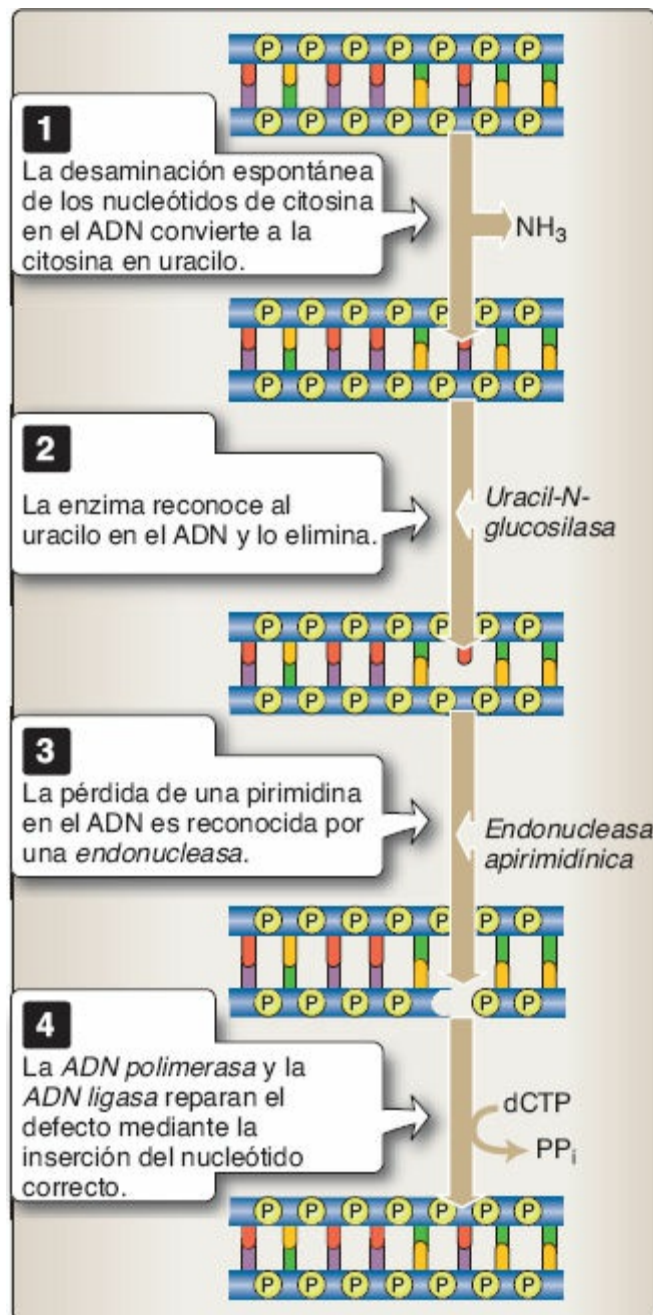


Figura 7-15
Reparación de la excisión de bases.

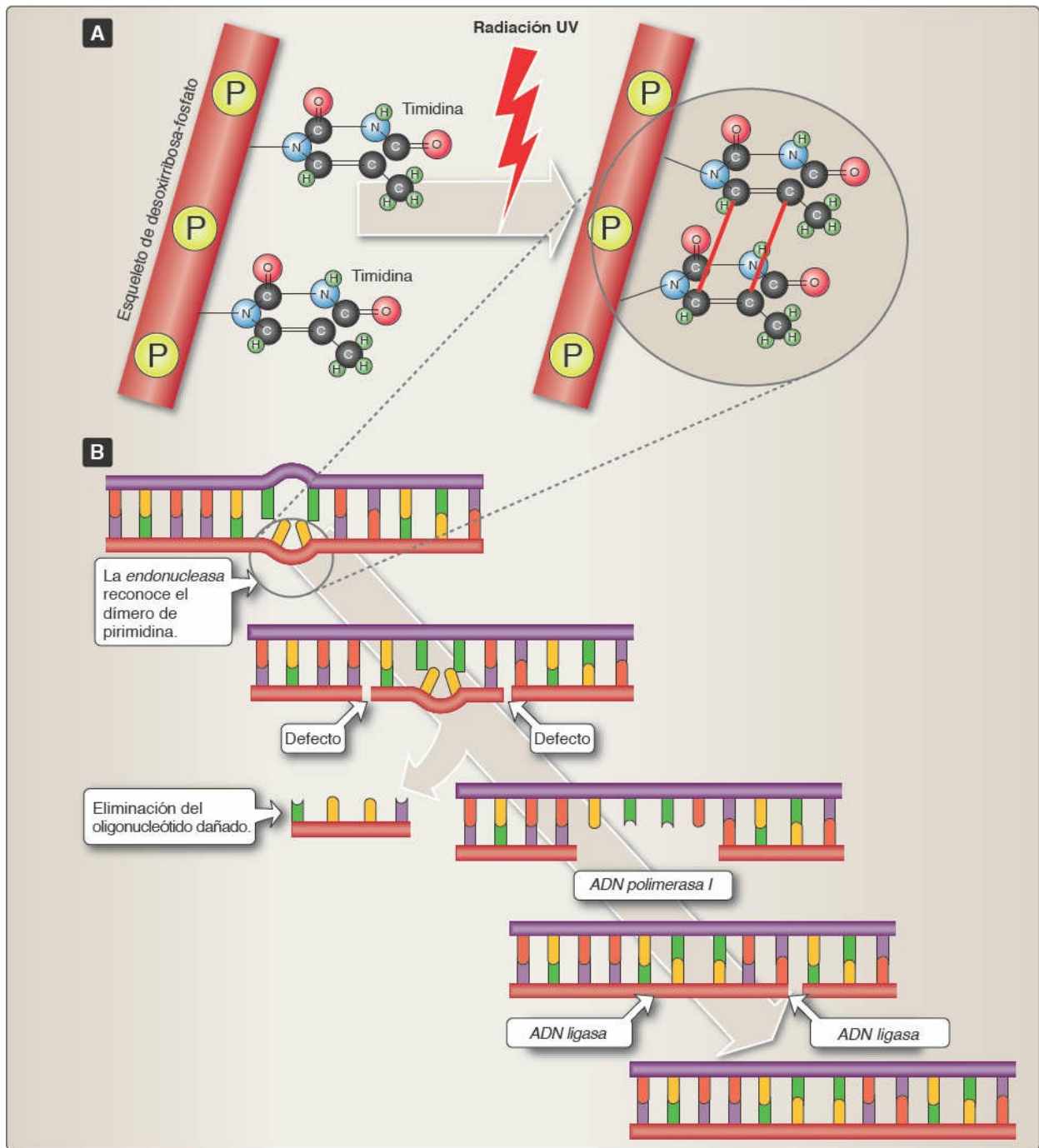


Figura 7-16

A. Formación del dímero pirimidina-pirimidina en el ADN. **B.** Reparación de la excisión de nucleótidos.

D. Reparación del ADN de doble cadena

Cuando el daño por radiación ionizante, radicales libres oxidativos o agentes quimioterapéuticos hace que las dos cadenas de ADN se rompan, existen dos tipos de mecanismos de reparación para corregir el daño: la recombinación homóloga y la unión de extremos no homólogos (fig. 7-18).

- 1. Recombinación homóloga:** este tipo de reparación aprovecha la información de secuencia disponible a partir del cromosoma homólogo no afectado para lograr una restauración apropiada de la rotura. Las proteínas **BRCA1** y

BRCA2 suelen participar en el proceso de recombinación homóloga. Las mutaciones de sus genes incrementan el riesgo de cáncer mamario. La anemia de Fanconi es un trastorno generado por la incapacidad de las enzimas de reparación de la recombinación del ADN para corregir defectos mediante recombinación homóloga. Varias proteínas de la anemia de Fanconi forman complejos e interactúan con las proteínas BRCA.

2. **Unión de extremos no homólogos:** este proceso permite la unión de los extremos incluso si no existe similitud de secuencia entre ellos. Esto tiende al error puesto que también puede introducir mutaciones durante la reparación. La unión de extremos no homólogos es en particular relevante antes de que la célula copie su ADN debido a que no se cuenta con un templete para la reparación mediante recombinación homóloga.



Figura 7-17
Paciente con xeroderma pigmentoso.

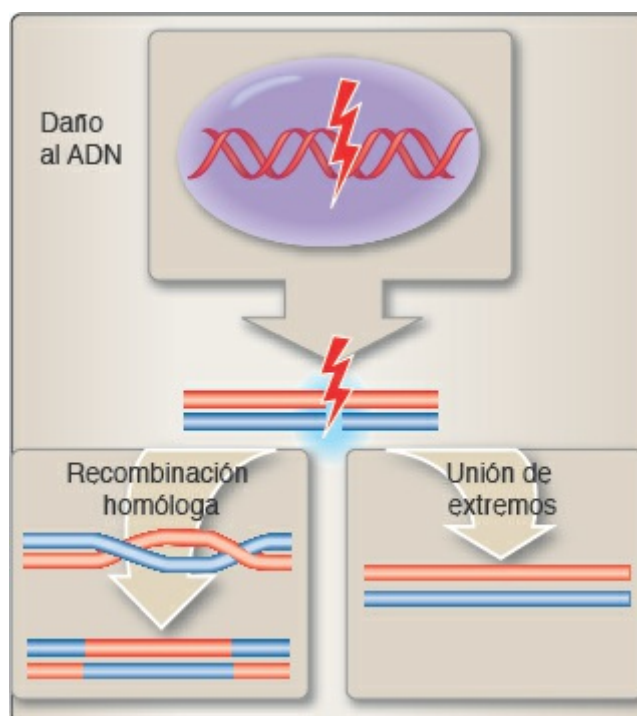


Figura 7-18

Reparación de las roturas del ADN de doble cadena.

Resumen del capítulo

- La replicación del ADN eucariótico es bidireccional, semiconservadora, requiere un cebador y sólo puede ocurrir en dirección 5' a 3'.
- Varias proteínas son necesarias para la síntesis del ADN; existen diferencias entre las enzimas procariotas y eucariotas que participan en la síntesis del ADN.
- La ADN polimerasa tiene capacidad de “verificación”, lo que es posible gracias a su actividad de exonucleasa 3' a 5'. Esto reduce los errores de copiado generados por la ADN polimerasa.
- Se requieren topoisomerasas para eliminar la tensión por torsión en el ADN. Varios medicamentos tienen como blanco a las topoisomerasas.
- La telomerasa es una ADN polimerasa dependiente de ARN, y puede elongar los telómeros. Sin embargo, esta actividad no existe en las células diploides normales.
- La tasa de mutación basal hace referencia a los errores endógenos que ocurren en la célula, y suele ser consecuencia de errores generados por la ADN polimerasa durante la replicación.
- Distintos agentes ambientales pueden inducir mutaciones en el ADN –luz UV y radiación ionizante, químicos y agentes quimioterapéuticos.
- Existen varios tipos de mecanismos de reparación para corregir los errores en la estructura del ADN.
- La mayor parte de los mecanismos de reparación depende de la presencia de una secuencia de ADN complementaria intacta.
- Las roturas del ADN de doble cadena se reparan mediante dos procesos distintos, uno que requiere un cromosoma homólogo y otro, tendiente al error, de unión de extremos no homólogos.

Preguntas de estudio

Elija la RESPUESTA correcta.

7.1 Durante la replicación del ADN eucariótico las topoisomerasas

- A. Catalizan la síntesis de un cebador de ARN en la hebra rezagada.
- B. Eliminan los nucleótidos con pareado de bases incorrecto mediante una actividad de exonucleasa 3' a 5'.
- C. Estabilizan al ADN monocatenario en la región de la horquilla de replicación.
- D. Cortan y resellan el ADN antes de la horquilla de replicación para eliminar el superenrollamiento.
- E. Agregan nucleótidos a la cadena creciente en dirección 5' a 3'.

Respuesta correcta = D. Las topoisomerasas eliminan la torsión para la replicación del ADN al cortar el ADN de doble cadena, relajar el superenrollamiento y después reenlazar. La ADN primasa cataliza la adición de un cebador de ARN durante la síntesis del ADN. La actividad de verificación es una propiedad de algunas ADN polimerasas. Las proteínas de unión al ADN monocatenario lo protegen durante la replicación al unirse a la cadena abierta que funge como template. La ADN polimerasa sintetiza ADN en dirección 5' a 3' al añadir nucleótidos a la cadena creciente.

7.2 ¿Cuál de las funciones siguientes se vincula con la ADN polimerasa eucariota durante la replicación del ADN?

- A. Síntesis continua 5' a 3' del ADN en la hebra rezagada.
- B. Formación dependiente de energía de la horquilla de replicación.
- C. Verificación del ADN recién sintetizado.
- D. Síntesis discontinua a 5' a 3' del ADN en la cadena conductora.
- E. Eliminación de los cebadores mediante actividad de exonucleasa 5' a 3'.

Respuesta correcta = C. Algunas de las ADN polimerasas poseen capacidad de verificación, que es una actividad de exonucleasa 3' a 5'. La síntesis continua del ADN se observa en la hebra conductora y la síntesis discontinua en la hebra rezagada. La helicasa se requiere para romper los enlaces de hidrógeno entre las cadenas de ADN mediante hidrólisis del ATP. Ninguna de las ADN polimerasas posee actividad

de exonucleasa 5' a 3'.

- 7.3 Una reparación inapropiada de errores de pareado del ADN puede inducir al desarrollo de
- A. Cáncer colorrectal hereditario sin poliposis.
 - B. Cáncer cutáneo.
 - C. Quemaduras solares.
 - D. Daño inducido por luz UV.
 - E. Xeroderma pigmentoso.

Respuesta correcta = A. La pérdida de la actividad de reparación de errores de pareado predispone a los individuos a una variedad de cáncer colónico denominada cáncer colónico hereditario sin poliposis. La pérdida de la reparación de la excisión de nucleótidos determina una mayor susceptibilidad a las quemaduras solares y el cáncer cutáneo, así como incapacidad para reparar la formación de dímeros pirimidina-pirimidina inducida por la luz UV. Una pérdida de la función de cualquiera de las enzimas implicadas en la reparación de la excisión de nucleótidos predispone a los individuos al síndrome de xeroderma pigmentoso.

- 7.4 Un paciente masculino de 6 años de edad es atendido por fotosensibilidad y tumores cutáneos numerosos. ¿Cuál de los siguientes tipos de daño al ADN tiene más probabilidad de explicar su trastorno?
- A. Daño al ADN de doble cadena.
 - B. Desaminación de la citosina.
 - C. Pareado de bases erróneo.
 - D. Dímeros de timina.
 - E. Pérdida de purinas en el ADN.

Respuesta correcta = D. Los dímeros timina-timina son el tipo más frecuente de daño al ADN inducido por la luz solar que se repara por medio del sistema de excisión de nucleótidos. La rotura del ADN de doble cadena se repara mediante uno de dos sistemas que recurren a cromosomas homólogos o generan la unión de extremos no homólogos. La desaminación de la citosina y la pérdida de purinas en el ADN se arreglan mediante el sistema de reparación por excisión de bases. Los errores de pareado se presentan en el ADN por errores cometidos por la ADN polimerasa durante la replicación.

- 7.5 El tratamiento de células en ciclado con un inhibidor de la topoisomerasa II, como la doxorrubicina, tiene como consecuencia directa
- A. Una disminución del tiempo necesario para la replicación del ADN.
 - B. Menos errores durante la replicación del ADN.
 - C. La elongación de los extremos de los cromosomas.
 - D. La eliminación de la torsión del ADN en replicación.
 - E. La escisión del ADN en replicación en fragmentos menores.

Respuesta correcta = E. La doxorrubicina inhibe la acción similar a ligasa de la topoisomerasa II. Por tanto, el ADN al inicio se escinde y relaja, pero no vuelve a enlazarse, lo que origina su fragmentación. La acción de este fármaco disminuye la velocidad de replicación del ADN e incrementa los errores en el ADN que se copia. La telomerasa elonga los extremos de los cromosomas, en tanto la inhibición de las topoisomerasas genera una mayor torsión del ADN.

8

Transcripción

I. GENERALIDADES

La transcripción se refiere al primer paso de la expresión genética, el copiado de una secuencia específica de ácido desoxirribonucleico (ADN) para obtener ácido ribonucleico mensajero (ARNm). Los genes se consideran **expresados** cuando la información que contiene el ADN se convierte en proteínas que influyen sobre las propiedades y las actividades de la célula. La síntesis de ARNm dirigida por el ADN es un intermediario necesario para la producción de proteínas.

Para poder sintetizar un ARNm se necesita identificar una secuencia genética en el ADN, junto con la información necesaria en cuanto al sitio exacto de inicio. Los genes están divididos en exones e intrones, y al principio se transcribe toda la región. Este primer transcrito de ARN se procesa antes de salir del núcleo. Una vez sintetizado, el ARNm se modifica mediante corte y empalme (*splicing*), colocación de casquete en el extremo 5' y adición de cola poli(A), después de lo cual el ARNm maduro ingresa al citoplasma.

En general cada gen contiene dos clases de información, una para especificar la estructura primaria del producto final y la otra para regular la expresión del gen. Tanto el momento como la cantidad de ARN que se produce se regulan durante la transcripción. El ARNm codifica la secuencia de aminoácidos de las proteínas, y tanto ARN ribosómicos como de transferencia participan en la síntesis de proteínas.

II. TIPOS DE ARN

Se conocen varios tipos distintos de ARN: ribosómico (ARNr), de transferencia (ARNt), mensajero (ARNm) y otros ARN no codificadores pequeños, cada uno con estructura y función específicas. Estos ARN (ARNt y ARNr) se transcriben pero no se traducen, y se consideran ARN no codificadores (ARNnc). Existen ARN pequeños adicionales que tampoco son codificadores, como los que se encuentran en el nucleolo (ARN pequeños nucleolares, ARNsno), el núcleo (ARN pequeños nucleares, ARNsn) y el citoplasma (microARN, miARN), que desempeñan funciones especializadas.

A. ARN ribosómico

El **ARNr** constituye cerca de 80% del ARN total de la célula y se asocia con proteínas para constituir ribosomas. Los eucariotas tienen varias moléculas diferentes de ARNr: 18S, 28S, 5S, 5.8S, 18S y 28S. Los ribosomas son

importantes durante la síntesis de proteínas, puesto que tienen “actividad” de peptidiltransferasa, misma que catalizan las ribozimas (fig. 8-1).

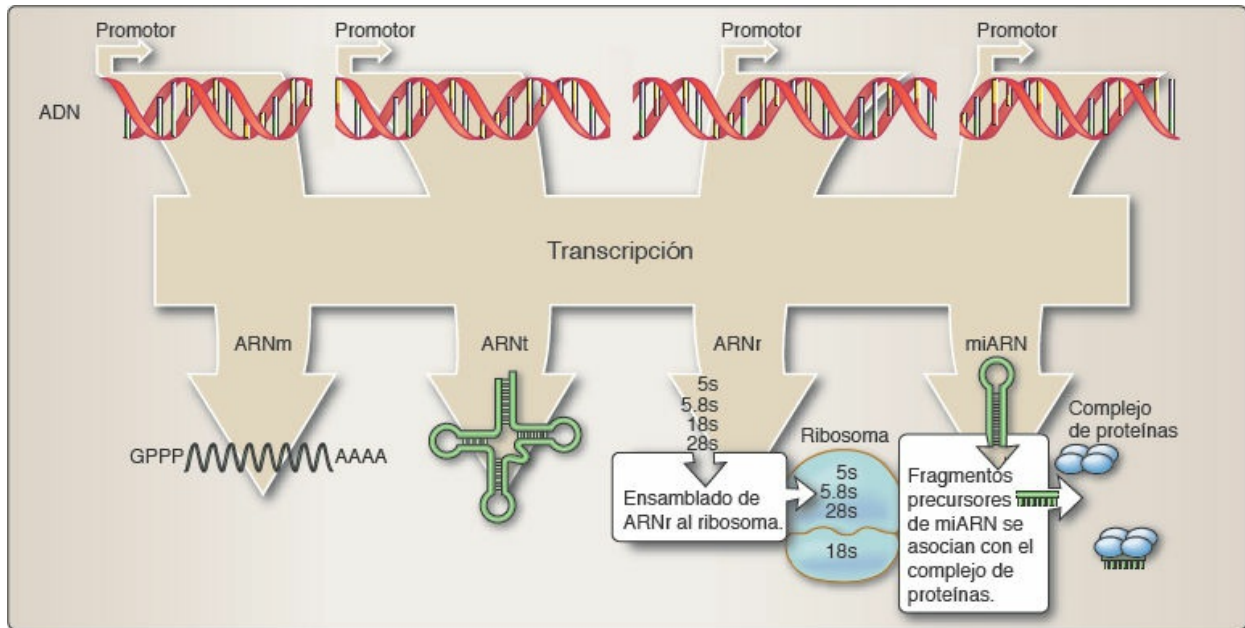


Figura 8-1
Distintos tipos de ARN eucariótico.

B. ARN de transferencia

El ARNt es el más pequeño de los tres ARN. Participa en la síntesis de proteínas en virtud de su capacidad para portar el aminoácido apropiado y también proveer un mecanismo por el cual la información de los nucleótidos puede traducirse en información de aminoácidos mediante su anticodón.

C. ARN mensajero

El ARNm lleva la información genética del ADN hacia el citosol para su traducción. Alrededor de 5% del ARN total en la célula es ARNm. Es el más heterogéneo desde la perspectiva del tamaño y lleva la información específica necesaria para la síntesis de distintas proteínas.

D. MicroARN

Los miARN, al igual que otras moléculas de ARN, están codificados por genes y son moléculas de ARN de una sola cadena con cerca de 21 a 23 nucleótidos de longitud. Estas moléculas de descubrimiento reciente se transcriben pero no se traducen. Participan en la regulación de la expresión genética gracias a su capacidad para unirse al ARNm y generar una regulación negativa de la expresión genética.

Distintos tipos de enzimas catalizan la síntesis de varios ARN, como se observa en la [tabla 8-1](#).

Tabla 8-1. ARN polimerasas eucarióticas

Polimerasa	Productos de ARN
ARN polimerasa tipo I	ARN ribosómico
ARN polimerasa tipo II	ARN mensajero, microARN y algunos ARN no codificadores
ARN polimerasa tipo III	ARN de transferencia

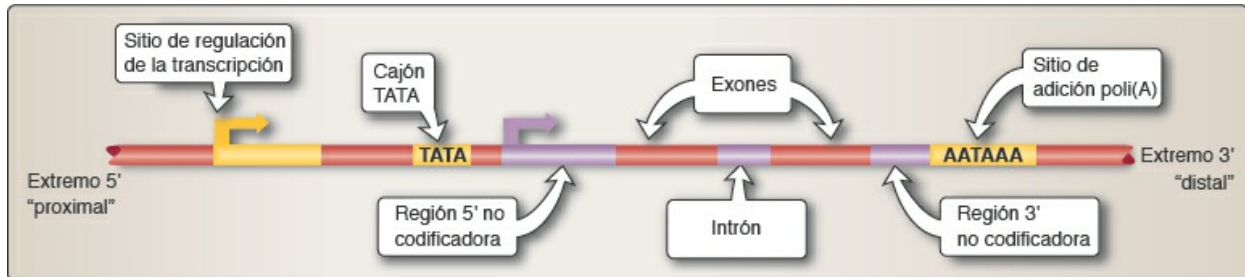


Figura 8-2
Estructura de un gen eucariótico típico.

III. ESTRUCTURA GENÉTICA Y ELEMENTOS REGULADORES EN LOS GENES EUCARIÓTICOS CODIFICADORES DE PROTEÍNAS

La secuencia lineal mínima de ácidos nucleicos genómicos que codifica proteínas y ARN estructural se denomina **gen** (fig. 8-2). Las secuencias de genes se escriben en sentido 5' (5 prima) a 3'. Los genes eucarióticos están compuestos por exones, intrones no codificadores y secuencias de consenso no codificadoras. El número de intrones y exones, así como su tamaño, localización y secuencia difieren de un gen a otro. Las regiones no codificadoras en el extremo 5' respecto del primer exón se denominan secuencias proximales, en tanto aquellas en el extremo 3' se denominan secuencias distales.

A. Secuencias de consenso

Las **secuencias de consenso** muestran conservación evolutiva, actúan como marcadores de reconocimiento y definen un sitio de reconocimiento potencial en el ADN. Suelen estar unidas a ellas **factores de transcripción** proteicos y otras proteínas reguladoras que reconocen una secuencia específica.

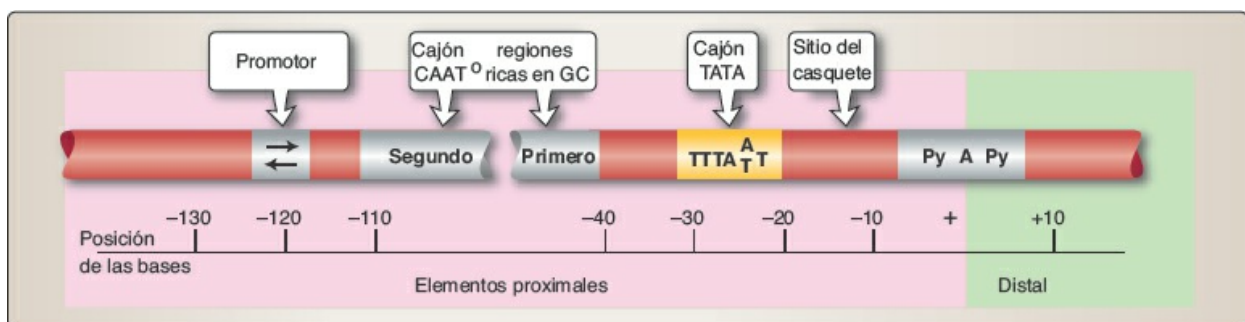


Figura 8-3

Elementos promotores identificados en posición proximal a las secuencias codificadoras en un gen.

- 1. Promotores:** los promotores son secuencias de ADN que seleccionan o determinan el sitio de inicio para la síntesis del ARN. La secuencia de consenso para los promotores suele corresponder a “TATA” (o variaciones de T y A), que a menudo se ubica entre 15 y 30 pares de bases (bp) en sentido proximal al sitio de inicio de la transcripción, lo que se denominan cajón TATA (*TATA box*), y a una secuencia iniciadora (Inr) cerca del sitio de inicio del ARN en posición +1 (fig. 8-3). Secuencias adicionales que pueden requerirse para la función promotora son el cajón CAAT y el cajón GC. En los eucariotas, proteínas conocidas como factores de transcripción o basales se unen al cajón TATA y facilitan la unión de la ARN polimerasa tipo II.
- 2. Secuencias de corte y empalme aceptora y donadora:** las secuencias de corte y empalme aceptora y donadora son un tipo de secuencia de consenso ubicada en los extremos 5' y 3' de los intrones. Por lo regular los intrones inician con nucleótidos de guanina y uracilo (GU) y terminan con nucleótidos de adenina y guanina (AG), que van precedidos por un tracto rico en pirimidina (fig. 8-4). Esta secuencia de consenso particular es esencial para eliminar los intrones del transcrito primario.

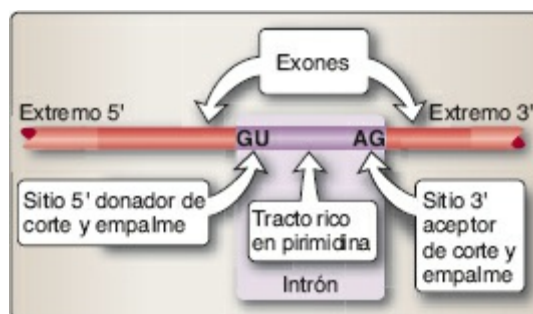


Figura 8-4
Secuencias aceptora y donadora de corte y empalme.

IV. SÍNTESIS DEL ARN

La síntesis de ARN a partir de ADN ocurre en el núcleo y es catalizada por una ARN polimerasa. El ARN difiere en gran medida del ADN, en el sentido de que tiene una sola cadena y contiene uracilo (U) en vez de la timina (T) que contiene el ADN. Los genes codificadores de proteínas sintetizan ARNm para contar con un intermediario que viaje al citosol para la síntesis de proteínas. Las secuencias reguladoras del ARNm son importantes para la estabilidad y la eficiencia de la traducción. Estas son secuencias en los extremos 5' y 3' del ARNm, denominadas regiones no traducidas (*untranslated regions*, UTR), y no forman parte del producto proteico final.

A. ARN polimerasa

Existen varias ARN polimerasas distintas en las células eucarióticas, como se aprecia en la tabla 8-1. El mecanismo que se describe a continuación se refiere a la ARN polimerasa II, que cataliza la síntesis del ARNm a partir de genes

codificadores de proteínas.

B. Varias proteínas se unen al gen que va a transcribirse

La reacción que cataliza la ARN polimerasa requiere la formación de un complejo grande de proteínas sobre el sitio de inicio del gen. Este complejo preiniciador es importante para la ubicación precisa de la ARN polimerasa II sobre el ADN para comenzar el proceso. Este complejo está conformado por factores de transcripción generales y factores accesorios.

C. Regiones reguladoras

Un gen eucariótico productor de ARN puede dividirse en regiones codificadoras y reguladoras, según lo define el sitio de inicio de la transcripción. La región codificadora contiene la secuencia de ADN que va a transcribirse en ARNm, que por último se traduce para obtener una proteína. La región reguladora consiste en dos clases de secuencias (fig. 8-5). Una clase es responsable de asegurar la expresión basal, y la otra la expresión regulada.

- 1. Promotores basales:** las secuencias promotoras basales suelen tener dos componentes. El componente proximal, en general el cajón TATA, dirige a la ARN polimerasa II al sitio correcto, y un componente distal especifica la frecuencia de inicio (cajones CAAT y GC).

El mejor estudiado de estos es el cajón CAAT, pero pueden usarse varias secuencias más en otros genes. Estas secuencias determinan la frecuencia con que ocurre el evento de transcripción. Las mutaciones de estas regiones disminuyen la frecuencia de inicio de la transcripción entre 10 y 20 veces. En estas secuencias son típicos los cajones GC y CAAT, denominados de este modo por las secuencias de ADN implicadas. Estos cajones se unen a proteínas específicas, y la frecuencia del inicio de la transcripción es consecuencia de estas interacciones entre proteínas y ADN, en tanto la interacción entre proteínas y ADN en el cajón TATA asegura la fidelidad del inicio.

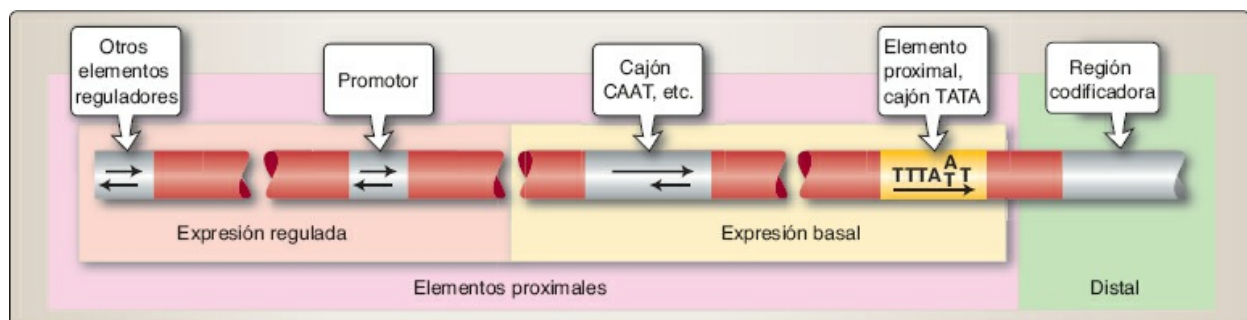


Figura 8-5

Dos tipos de secuencias reguladoras.

- 2. Potenciadores y elementos de respuesta:** los potenciadores y los elementos de respuesta regulan la expresión genética. Este grupo está constituido por secuencias que potencian o reprimen la expresión, y otras que median la respuesta ante distintas señales, como hormonas, sustancias químicas, etc. Se

denominan potenciadores o represores según aumenten o disminuyan la velocidad de inicio de la transcripción, y se han detectado tanto en posición proximal como distal respecto del sitio de inicio de la transcripción. En contraste con las secuencias promotoras cercanas y proximales, los potenciadores y los represores pueden ejercer sus efectos incluso si se ubican a cientos o miles de bases de distancia de las unidades de transcripción localizadas en el mismo cromosoma. También actúan de manera independiente a la orientación. Estas regiones están unidas a proteínas (factores de transcripción específicos) que regulan la expresión genética y se analizan en el [capítulo 10](#).

D. Formación del complejo de transcripción basal

La transcripción basal requiere, además de la ARN polimerasa tipo II, varios factores de transcripción denominados A, B, D, E, F y H, algunos de los cuales están compuestos por varias subunidades distintas ([fig. 8-6](#)). La abreviatura convencional para estos factores de transcripción generales es TFII (*transcription factor*, gen clase II) A, B y así, de forma sucesiva. El TFIID (constituido por una proteína de unión a TATA [*TATA binding protein*, TBP] + 8 a 10 factores asociados con TBP), que se une al cajón TATA, es el único de estos factores capaz de acoplarse a secuencias específicas de ADN. La unión del TBP al cajón TATA en el canal menor genera una flexión en la hélice del ADN. Se piensa que esta flexión facilita la interacción entre las proteínas asociadas con el TBP y otros componentes del complejo iniciador de la transcripción y, quizá, con otros factores unidos a secuencias proximales. Uno de los factores de la transcripción, el TFIIF, tiene actividad de la ADN helicasa que promueve el desenrollamiento del ADN cerca del sitio de inicio de la transcripción. Esto permite al complejo abrirse para permitir la transcripción. La ARN polimerasa tipo II también sufre fosforilación en su dominio C-terminal, lo que le permite desprenderse del promotor e iniciar la elongación de un transcrito.

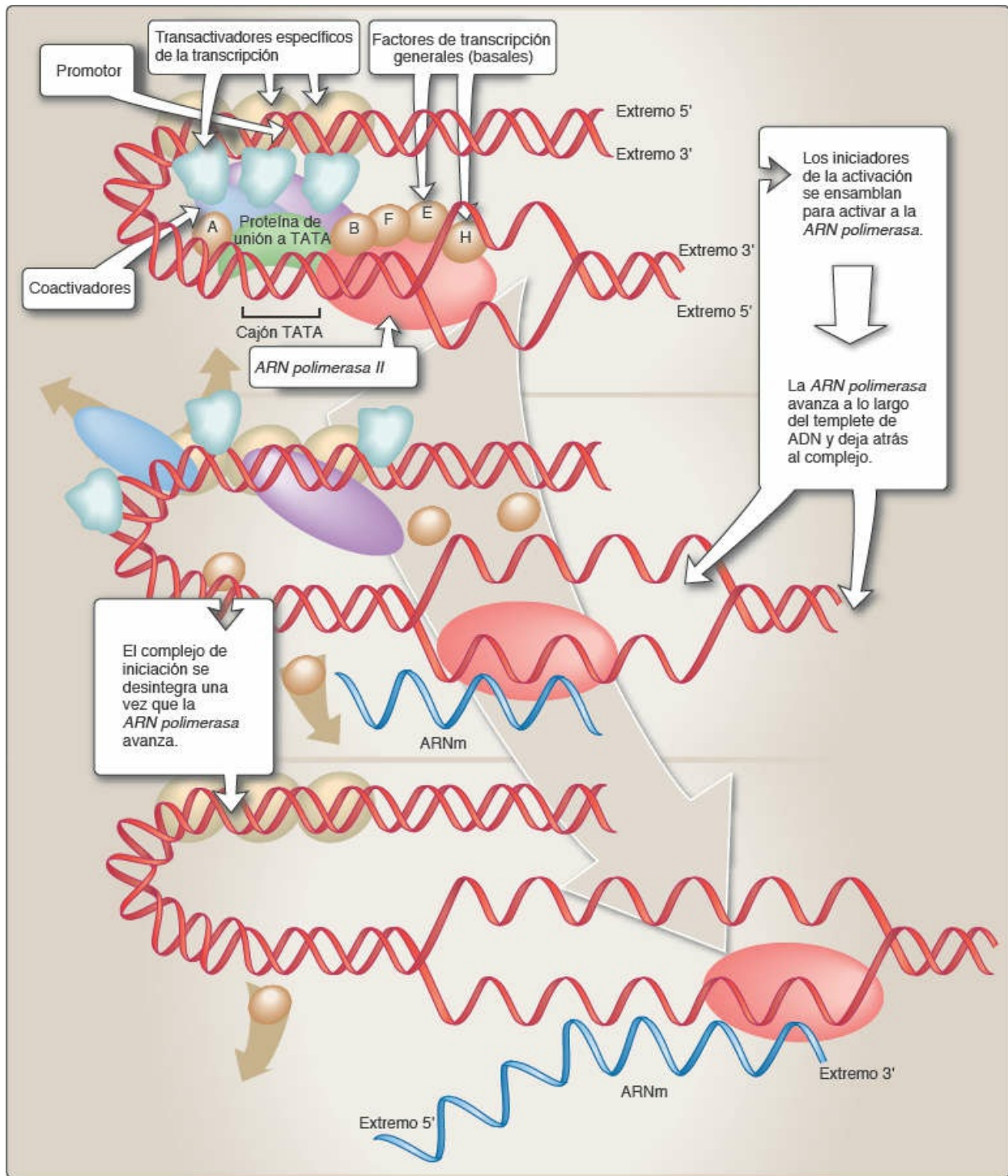


Figura 8-6

La formación del complejo de transcripción requiere varias proteínas además de la ARN polimerasa tipo II.

E. Síntesis de ARN monocatenario a partir de ADN bicatenario

La ARN polimerasa eucariótica es una ARN polimerasa dependiente de ADN, ya que recurre a la información de este último para sintetizar una secuencia complementaria. Sólo se utiliza una cadena del gen como molde para la transcripción, que se denomina cadena molde. El producto es un ARN monocatenario complementario. La ARN polimerasa lee al ADN en sentido 3' a 5', y genera una molécula de ARN complementaria a aquel (véase fig. 8-6).

Aplicación clínica 8-1: el antibiótico rifampicina inhibe la síntesis de ARN dirigida por el ADN bacteriano

La rifampicina de manera específica inhibe la síntesis del ARN bacteriano al interferir con la polimerasa del ARN de la bacteria. La enzima inhibida permanece unida al promotor, con lo que impide que una enzima no inhibida inicie la transcripción. La rifampicina es en particular útil para el tratamiento de la tuberculosis. Este fármaco, junto con la isoniazida (un antimetabolito), ha reducido en gran medida la morbilidad por tuberculosis.

Aplicación clínica 8-2: los retrovirus, como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), tienen un genoma de ARN

Los retrovirus, como el VIH y el virus linfotrópico de células T humanas, contienen transcriptasa inversa, una enzima que copia el genoma de ARN del virus y lo convierte en un ADNc. “Inversa” implica que la información biológica fluye del ARN al ADN, lo opuesto a la dirección de transferencia habitual. La transcriptasa inversa media la formación de un ADN bicatenario a partir de un ARN monocatenario, mediante un proceso complejo que depende de un templete de ARN. El ADN transcrito se integra al genoma celular del hospedero y es multiplicado por su maquinaria celular.

Aplicación clínica 8-3: zidovudina y didesoxiinosina inhiben a la transcriptasa inversa del VIH

Muchos fármacos antivirales útiles actúan como antimetabolitos debido a que guardan similitud estructural con las bases pirimidínicas o purínicas. Medicamentos como la zidovudina (AZT) y la didesoxiinosina (ddI) sufren fosforilación mediada por las cinasas celulares del hospedero para formar análogos nucleótidos, que se incorporan a los ácidos nucleicos virales e inducen la terminación de la cadena. La toxicidad selectiva es consecuencia de la mayor sensibilidad de las enzimas virales a la inhibición por estos antimetabolitos, en comparación con las polimerasas de los mamíferos.

V. REACCIONES PARA PROCESAMIENTO DEL ARN

La transcripción genética da origen a un ARN de mayor tamaño que el ARNm que se detecta en el citoplasma para la transducción. Este ARN más largo, denominado transcrito primario o ARN heteronuclear (ARNhn), contiene segmentos de intrones transcritos. Los segmentos de intrones se eliminan y los exones se unen en sitios específicos denominados secuencias donadoras yceptoras, para formar el ARNm maduro mediante un mecanismo para procesamiento del ARN (fig. 8-7).

A. Adición de un casquete 5'

Justo tras el inicio de la síntesis del ARN el extremo 5' de este ácido es cubierto por un residuo de metilguanosina, que lo protege de la degradación (mediada por exonucleasas 5', que digieren al ADN a partir de un extremo libre 5' o 3') durante la elongación de la cadena del ARN. El casquete también ayuda al transcrito a unirse al ribosoma durante la síntesis de proteínas.

B. Adición de una cola poli(A)

El transcrito primario contiene una secuencia de consenso AAUAAA con alto

grado de conservación, conocida como señal de poliadenilación, cerca de su extremo 3'. El sitio de poliadenilación es reconocido por una endonucleasa específica que genera una escisión distal del ARN alrededor de 20 nucleótidos más adelante. La transcripción puede continuar varios cientos de nucleótidos más allá del sitio de poliadenilación, pero el extremo 3' del transcrito se desecha. Sin embargo, este extremo 3' terminal recién creado funge como cebador para la adición enzimática de hasta 250 nucleótidos de adenina mediada por la polimerasa poli(A) (fig. 8-8). La cola poli(A) también sirve al ARNm como mecanismo protector contra la degradación (cap. 10).

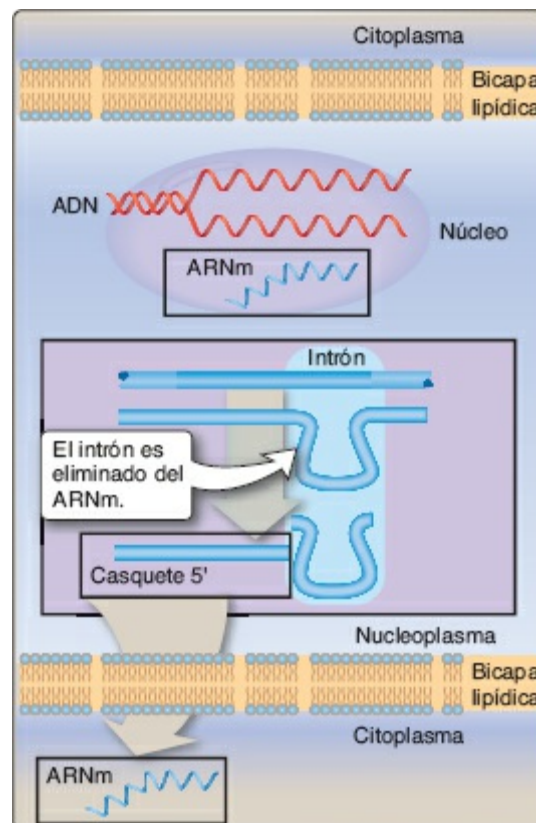


Figura 8-7

El ARNm se transcribe y procesa en el núcleo.

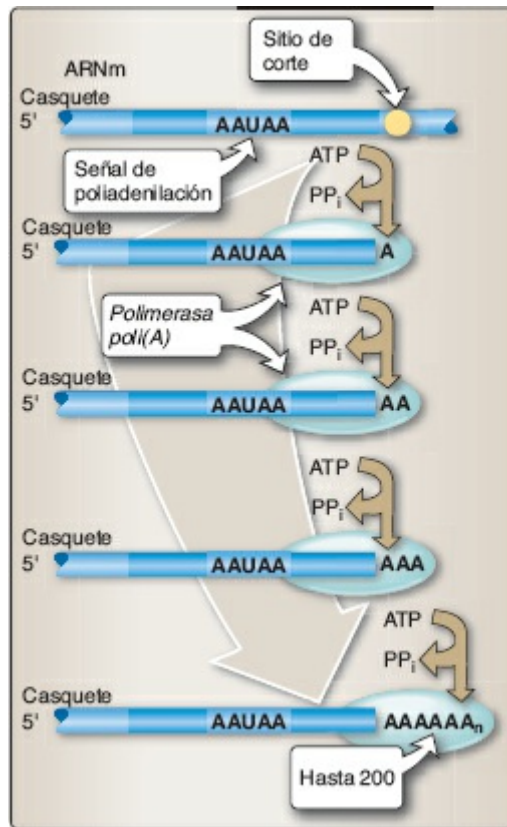


Figura 8-8
Reacciones de procesamiento del ARN.

C. Eliminación de intrones

En el gen existen sitios de corte y empalme limitados por intrones. Las secuencias del sitio de corte y empalme, que indican el inicio (GU) y el final (AG) de cada intrón, pueden identificarse en el transcrito de ARN primario. Los intrones se escinden y los exones se empalman (enlazan) para dar origen al ARNm maduro (fig. 8-9). Una estructura especial denominada **espliceosoma** (o complejo de corte y empalme) convierte al transcrito primario en ARNm. Los espliceosomas están constituidos por el transcrito primario, cinco ARN nucleares pequeños (U1, U2, U5 y U4/6) y más de 50 proteínas. De manera colectiva denominado snRNP (*small nuclear ribonucleoproteins* o “snurps”), el complejo facilita este proceso al colocar en posición al ARN para las reacciones de corte y empalme necesarias, y ayuda a formar las estructuras y los productos intermedios para la eliminación del intrón. La molécula madura de ARN sale entonces del núcleo por los poros de la membrana nuclear para llegar al citoplasma.

Aplicación clínica 8-4: las mutaciones en las señales de corte y empalme causan enfermedad en el humano

Las talasemias son anemias hereditarias que integran al trastorno genético más común en todo el mundo. Las mutaciones que causan la talasemia afectan la síntesis de las cadenas alfa o beta de la globina, lo que provoca una disminución de la síntesis de hemoglobina y, en consecuencia, anemia. Pueden ocurrir mutaciones puntuales en el cajón TATA o mutaciones de otros tipos en las secuencias del punto de confluencia de corte y empalme en los límites entre intrón y exón.

Algunas de las anomalías de corte y empalme alteran la secuencia GT al inicio de un intrón o la AG al final del mismo. Puesto que estas secuencias son indispensables para el corte y empalme normal, estas mutaciones conducen a una pérdida de la síntesis de la globina beta. En el caso de otras mutaciones que afectan la región de consenso del sitio donador o aceptor existe una capacidad limitada para cortar y empalmar en forma apropiada el ARN, con concentraciones bajas, pero detectables, de globina beta.

Aplicación clínica 8-5: reparación acoplada a la transcripción

El TFIID, un factor de transcripción general implicado en la transcripción de todos los genes, también participa en la reparación de la excisión de nucleótidos en las células eucarióticas. Algunas de las subunidades tienen homología con las helicasas, que facilitan el desenrollamiento del ADN en el sitio de inicio durante la transcripción. La presencia de subunidades compartidas entre los procesos de transcripción y reparación puede explicar por qué hay una reparación eficiente en las regiones en transcripción activa en mayor medida que en las regiones no transcritas (*reparación acoplada a la transcripción*). En este sistema, cuando existe distorsión del ADN y la ARN polimerasa no puede transcribir ante este obstáculo, se recluta al sitio a un complejo de proteínas conocidas como CSA y CSB. Estas proteínas facilitan la apertura del ADN de doble cadena y el reclutamiento del factor de transcripción general TFIID, lo que permite la apertura y la remoción subsecuente de la región afectada. CSA y CSB reciben su nombre a partir del **síndrome de Cockayne (Cockayne syndrome)**, un trastorno hereditario raro en que estas proteínas muestran defectos por mutaciones.

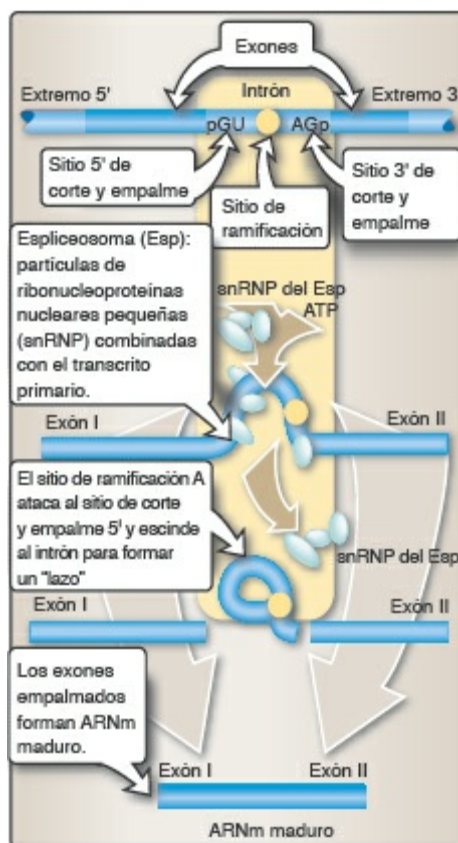


Figura 8-9
Corte y empalme del ARNm.

Resumen del capítulo

- La ARN polimerasa tipo II transcribe genes codificadores de proteínas.

- Para la transcripción se requiere la unión de varios factores a la región reguladora del gen.
- Los promotores proximales y distales, así como otras secuencia reguladoras, controlan la expresión genética.
- El ARN se transcribe en el núcleo y sufre procesamiento antes de ingresar al citoplasma.
- Las reacciones para procesamiento del ARN incluyen la adición de un casquete 5' de metilguanósina, una cola poli(A) y la escisión de intrones a partir del transcrito nuclear heterogéneo.

Preguntas de estudio

Elija la RESPUESTA correcta.

8.1 ¿Cuál será la secuencia del ARN monocatenario transcrito a partir del segmento siguiente de ADN de doble cadena?

5'-TTGCACCTA-3'

3'-AACGTGGAT-5'

- A. 5'-UAGGUGCUU-3'
- B. 5'-UUGCACCUA-3'
- C. 5'-AACGUGGUA-3'
- D. 5'-AUCCACGUU-3'
- E. 5'-UUCGUGGAU-3'

Respuesta correcta = B. La ARN polimerasa lee el ADN de doble cadena sobre la cadena plantilla (de 3' a 5') y sintetiza una molécula complementaria de ARN monocatenario. El ARN contiene uracilo en vez de timina. De este modo, la secuencia del ARN recién sintetizado sería similar a aquella de la cadena codificadora, excepto en los sitios en que existe timina.

8.2 La adición de un casquete 5' de 7-metilguanósina al transcrito primario de ARN durante el procesamiento nuclear

- A. Facilita el ensamblaje del complejo del espliceosoma.
- B. Identifica al transcrito como una molécula de ARN de transferencia.
- C. Protege al ARN contra la degradación por exonucleasas celulares.
- D. Inhibe la traducción de la molécula de ARN en una proteína.
- E. Impide que las moléculas de ARN formen complejos de doble cadena.

Respuesta correcta = C. Se agrega un grupo 7-metilguanósina en el extremo 5' del ARN recién sintetizado, que ayuda a protegerlo de la degradación generada por las enzimas dentro de la célula. El complejo del espliceosoma se ensambla en torno al límite intrón-exón durante el proceso de corte y empalme. A diferencia del ARNm, las moléculas de ARNt no se modifican. La presencia del casquete en el ARNm también es importante para que los ribosomas se unan al ARNm durante la transducción.

8.3 El proceso de corte y empalme de una molécula de ARN recién sintetizada para eliminar los intrones y unir los exones

- A. Ocurre en el retículo endoplásmico rugoso del citosol.
- B. Implica a un complejo de ARN nuclear pequeño y moléculas proteicas.
- C. Procede al mismo tiempo que la traducción.
- D. Es inhibido en las bacterias por el fármaco rifampicina.
- E. Es estimulado por la unión de factores de transcripción al ARN.

Respuesta correcta = B. Los espliceosomas son complejos constituidos por ARN nuclear pequeño y proteínas, implicados en el proceso de eliminación de intrones y empalme de exones. Las reacciones de procesamiento ocurren en el núcleo de la célula, en tanto la traducción ocurre en el citosol. La rifampicina inhibe la iniciación de la transcripción y el ARN bacteriano no se procesa de manera similar al ARN eucariótico. La velocidad de la transcripción se ve estimulada por los factores de transcripción.

8.4 ¿Cuál de las siguientes es una reacción de procesamiento del ARNm?

- A. La unión de la ARN polimerasa al cajón TATA.

- B. La síntesis de una cadena de ARN con la ARN polimerasa I.
- C. La adición de residuos de 7-metilguanosina en el extremo 3' del ARNm.
- D. La eliminación de intrones a partir del ARN nuclear heterogéneo.
- E. Ninguna de las anteriores.

Respuesta correcta = D. El procesamiento del ARN consiste en la eliminación de secuencias de intrones a partir de un ARN nuclear heterogéneo recién sintetizado. La transcripción inicia con la formación del complejo preiniciador. La adición de 7-metilguanosina ocurre en el extremo 5' del ARNm.

- 8.5 ¿Cuál de los sitios siguientes de un gen es importante para el reconocimiento del inicio y el final de las secuencias de intrones?
- A. Cajón TATA.
 - B. Cajón GC.
 - C. Sitios de corte y empalme GT y AG.
 - D. Cola poli(A).
 - E. Cajón CAAT.

Respuesta correcta = C. Las secuencias GT y AG se reconocen al inicio y al final de los intrones, y son importantes durante el empalme de los exones. Los cajones TATA, GC y CAAT son secuencias promotoras, en tanto la cola poli(A) se agrega al extremo 3' del ARNm como parte de la reacción de procesamiento.

Traducción

9

I. GENERALIDADES

Información genética que se almacena en los cromosomas y se transmite a las células hijas por medio de la replicación del ácido desoxirribonucleico (ADN) se expresa con la transcripción al ácido ribonucleico mensajero (ARNm) y su traducción subsecuente en proteínas (fig. 9-1). La síntesis de proteínas se denomina traducción debido a que el “lenguaje” de la secuencia de nucleótidos en el ARNm se traduce al lenguaje de una secuencia de aminoácidos. El proceso de traducción requiere un **código genético**, por medio del cual la información que contiene la secuencia de ácidos nucleicos se transforma en una secuencia específica de aminoácidos, que se plegará para dar origen a un producto proteico final. Cualquier alteración de la secuencia de ácidos nucleicos puede determinar la inserción de un aminoácido inapropiado en la cadena proteica, lo que puede generar enfermedad o incluso la muerte del organismo. Muchas proteínas se modifican después de su síntesis mediante la adición covalente de fosfatos u otros grupos, lo que modifica su actividad.

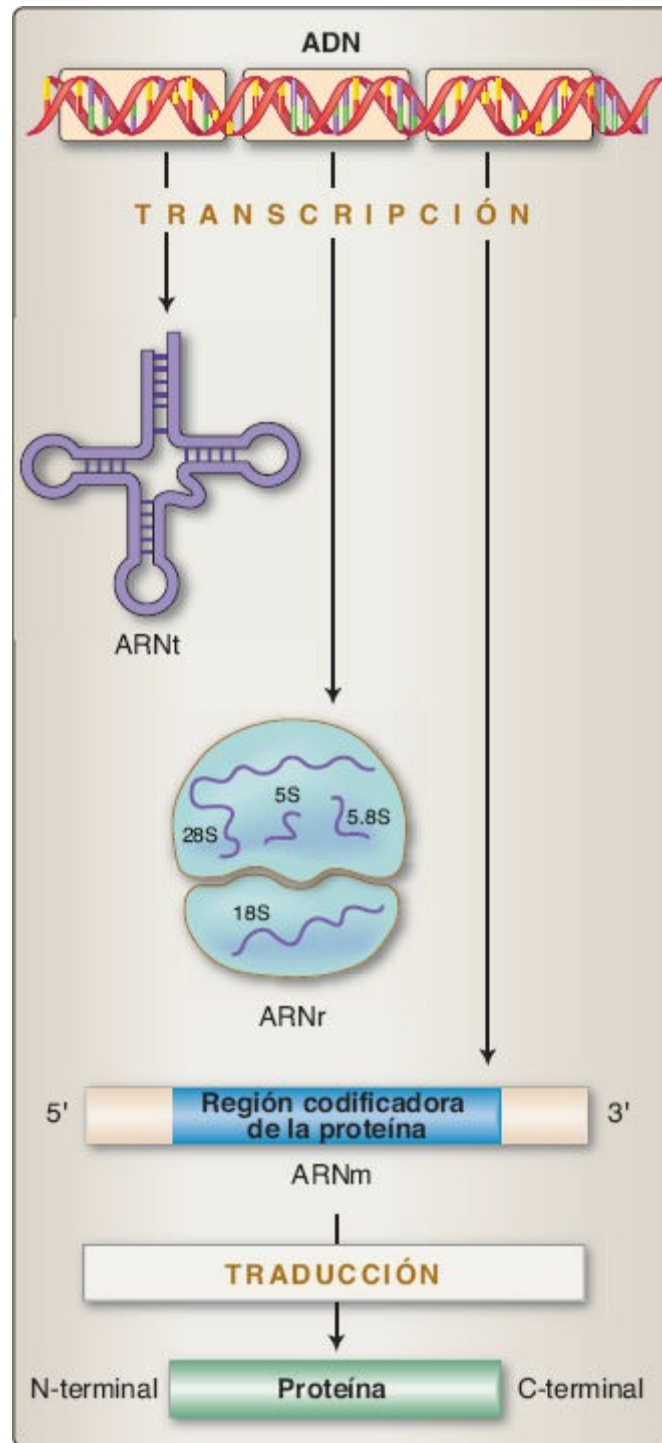


Figura 9-1
Síntesis o traducción proteica.

II. EL CÓDIGO GENÉTICO

El código genético es un diccionario que identifica la correspondencia entre una secuencia de tres bases de nucleótidos, o **codones**, con un aminoácido específico.

A. Codones

Los codones se presentan en el lenguaje del ARNm de adenina (A), guanina (G),

citocina (C) y uracilo (U). Sus secuencias de nucleótidos siempre se escriben del extremo 5' al extremo 3'. Las cuatro bases de nucleótidos se utilizan para producir los codones de tres bases. Por ende, existen 4^3 o 64 combinaciones distintas de bases si se toman tres a la vez, como se muestra en la [figura 9-2](#).

- Cómo traducir un codón:** esta tabla (o “diccionario”) puede usarse para traducir cualquier secuencia de codones y, así, determinar qué aminoácidos están codificados por una secuencia de ARNm. Por ejemplo, el codón 5'-AUG-3' codifica a la metionina (véase [fig. 9-2](#)). De los 64 codones, 61 codifican a los 20 aminoácidos más comunes.
- Codones de terminación (“stop” o “sin sentido”):** tres de los codones, UAG, UGA y UAA, no codifican aminoácidos, sino son codones de terminación. Cuando uno de estos codones aparece en una secuencia de ARNm señala que la síntesis de la proteína codificada por ese ARNm está completa.

Base 5'	Base intermedia				Base 3'
	U	C	A	G	
U	Phe	Ser	Tyr	Cys	U
	Phe	Ser	Tyr	Cys	C
	Leu	Ser	Stop	Stop	A
	Leu	Ser	Stop	Trp	G
C	Leu	Pro	His	Arg	U
	Leu	Pro	His	Arg	C
	Leu	Pro	Gln	Arg	A
	Leu	Pro	Gln	Arg	G
A	Ile	Thr	Asn	Ser	U
	Ile	Thr	Asn	Ser	C
	Ile	Thr	Lys	Arg	A
	Met	Thr	Lys	Arg	G
G	Val	Ala	Asp	Gly	U
	Val	Ala	Asp	Gly	C
	Val	Ala	Glu	Gly	A
	Val	Ala	Glu	Gly	G

1
Estas cuatro filas muestran 16 aminoácidos cuyos codones inician (5') con A.

2
Esta columna muestra 16 aminoácidos cuyos codones tienen U como base intermedia.

3
Estas cuatro filas separadas muestran 16 aminoácidos cuyos codones terminan (3') con G.

4
El codón 5-AUG-3 designa a la metionina (Met).

Figura 9-2

Uso de la tabla del código genético para la traducción del codón AUG.

B. Características del código genético

El uso del código genético es notoriamente constante en todos los organismos vivos. Las características del código genético incluyen las siguientes:

- Especificidad:** el código genético es específico (no es ambiguo), es decir, un codón específico siempre codifica el mismo aminoácido.
- Universalidad:** el código genético es casi universal, esto es, la especificidad del código genético se ha conservado desde fases muy tempranas de la evolución, con solo diferencias discretas en el modo en que el código se traduce. (Nota: una excepción se observa en las mitocondrias, en que unos

cuantos codones tienen significados distintos a los que se muestran en [fig. 9-2](#); p. ej., UGA codifica al triptófano [Trp].)

- 3. Degeneración:** el código genético muestra degeneración (denominada en ocasiones redundancia). Si bien cada codón corresponde a un solo aminoácido, un aminoácido específico puede tener más de un triplete que lo codifique. Por ejemplo, seis codones distintos especifican la secuencia de la arginina (*véase fig. 9-2*).
- 4. Sin sobreposición y de lectura continua:** el código genético no muestra sobreposición y carece de puntuación o comas para indicar pausas. Esto es, el código se lee desde un punto de inicio fijo como una secuencia continua de bases, en la que se interpretan tres a la vez. Por ejemplo, ABCDEFGHIJKL se lee como ABC/DEF/GHI/JKL sin pausas entre los codones.

C. Consecuencias de alterar la secuencia de nucleótidos

El cambio de una sola base nucleotídica en la cadena del ARNm (una “mutación puntual”) puede tener uno de tres resultados ([fig. 9-3](#)):

- 1. Mutación silente:** el codón que contiene la base modificada puede codificar el mismo aminoácido. Por ejemplo, si al codón UCA de la serina se le asigna una tercera base diferente “U” y se convierte en UCU aún codifica a la serina. Esto se denomina mutación “silente”.
- 2. Mutación de sentido erróneo:** el codón que contiene la base cambiada puede codificar un aminoácido distinto. Por ejemplo, si al codón UCA de la serina se le agrega una primera base diferente “C” y se convierte en CCA codifica a un aminoácido distinto, en este caso prolina. La sustitución por un aminoácido incorrecto se denomina mutación “de sentido erróneo”.
- 3. Mutación de pérdida de sentido:** el codón que contiene la base cambiada puede convertirse en un codón de terminación. Por ejemplo, si al codón de serina UCA se le asigna una segunda base diferente “A” para convertirse en UAA, el codón nuevo define la terminación de la traducción en ese punto y la producción de una proteína corta (truncada). La creación de un codón de terminación en un sitio inapropiado se denomina mutación “de pérdida de sentido”.



Figura 9-3

Efectos potenciales del cambio de una sola base nucleotídica en la región codificadora de la cadena de ARNm.

4. **Otras mutaciones:** estas pueden alterar la cantidad o la estructura de la proteína que se produce con la traducción.
 - a. **Expansión de triplete de repetición:** en ocasiones una secuencia de tres bases que se repite en tándem se amplifica en número, de modo que existen demasiadas copias del triplete. Si esto ocurre en la región codificadora de un gen la proteína contiene muchas copias adicionales de un aminoácido. Por ejemplo, la amplificación del codón CAG determina la inserción de muchos residuos adicionales de glutamina en la proteína de Huntington, lo que induce el trastorno neurodegenerativo denominado enfermedad de Huntington (fig. 9-4). Las glutaminas adicionales dan origen a proteínas inestables que causan la acumulación de agregados proteicos. Si la expansión de los tripletes de repetición ocurre en la porción no transducida del gen, el resultado puede ser una disminución de la cantidad de proteína sintetizada, como se observa en el síndrome de X frágil y la distrofia miotónica.
 - b. **Mutaciones del sitio de corte y empalme:** las mutaciones en los sitios de corte y empalme pueden modificar el modo en que los intrones se eliminan de las moléculas de pre-ARNm, lo que produce proteínas aberrantes.
 - c. **Mutaciones de desplazamiento del marco de lectura:** si uno o dos nucleótidos se borran o agregan en la región codificadora de la secuencia de un mensaje, ocurre una mutación por desplazamiento del marco de lectura y este último se modifica. Esto puede generar un producto con una secuencia de aminoácidos radicalmente distinta (fig. 9-5) o, bien, uno truncado por la creación de un codón de terminación. Si se insertan tres nucleótidos, se agrega un aminoácido nuevo al péptido, o si se borran tres nucleótidos se

pierde un aminoácido. En estos casos el marco de lectura no se afecta. La pérdida de tres nucleótidos mantiene el marco de lectura, pero da origen a patología grave. Por ejemplo, la fibrosis quística (FQ), un trastorno hereditario que afecta ante todo los sistemas pulmonar y digestivo, casi siempre se debe a la delección de tres nucleótidos de la región codificadora de un gen, lo que desencadena la pérdida de la fenilalanina en la posición 508 ($\Delta F508$) de la proteína que codifica dicho gen. Esta mutación $\Delta F508$ impide el plegamiento normal de la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la FQ (CFTR, *cystic fibrosis transmembrane regulator*), lo que desencadena su degradación en el proteosoma (véase el [capítulo 12](#)). La CFTR suele fungir como un canal del cloro en las células epiteliales, y su pérdida genera la producción de secreciones espesas y adherentes en los pulmones y el páncreas, lo que conduce a daño pulmonar y deficiencias digestivas. En más de 70% de los pacientes con FQ la causa del trastorno es la mutación $\Delta F508$.

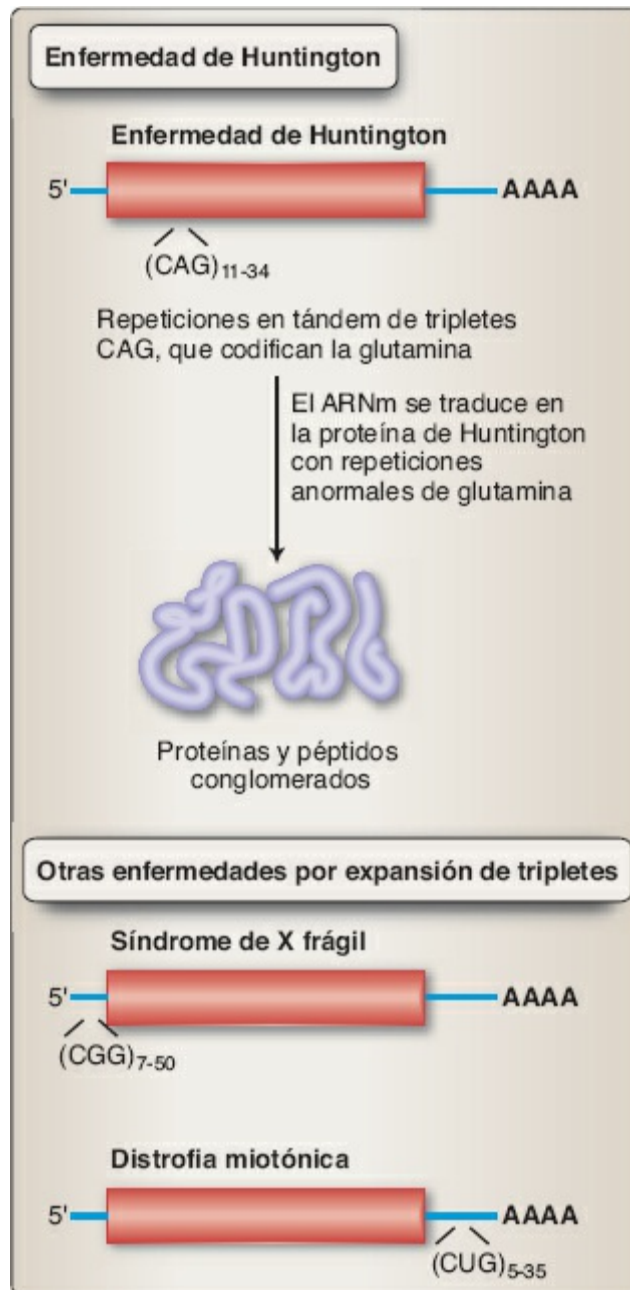


Figura 9-4

Papel de las repeticiones de tripletes en tándem en el ARNm que generan la enfermedad de Huntington y otras enfermedades por expansión de tripletes.

III. COMPONENTES REQUERIDOS PARA LA TRADUCCIÓN

Se necesita un gran número de componentes para la síntesis de una proteína. Esto incluye a todos los aminoácidos que se encuentran en el producto terminado, el ARNm que debe traducirse, ARN de transferencia (ARNt), ribosomas funcionales, fuentes de energía y enzimas, además de los factores proteicos necesarios para iniciar, elongar y terminar la cadena polipeptídica.

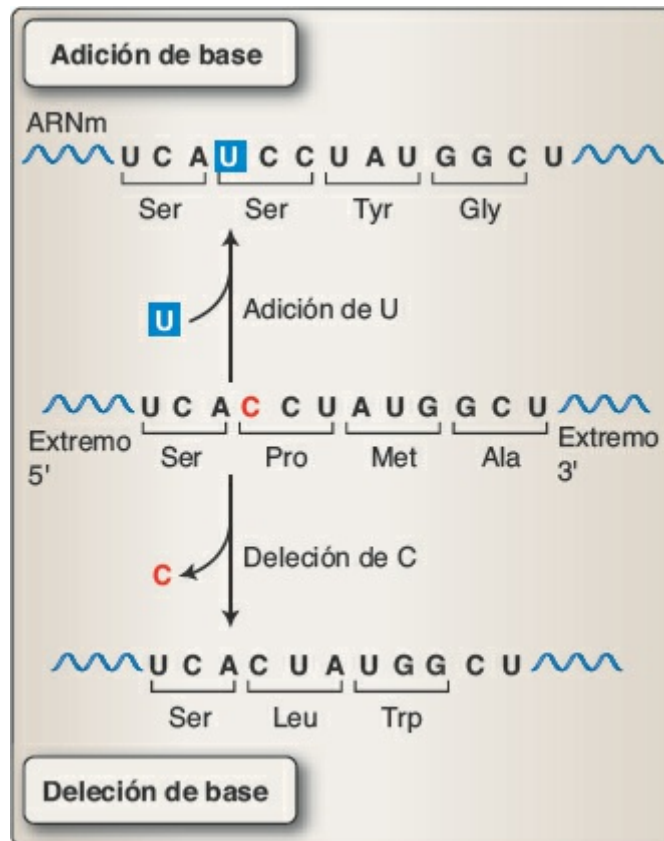


Figura 9-5

Las mutaciones del marco de lectura, consecuencia de la adición o delección de una base, pueden alterar el marco de lectura del ARNm.

A. Aminoácidos

Todos los aminoácidos que de manera eventual aparecen en la proteína terminada deben estar presentes al momento de su síntesis. (Nota: si falta un aminoácido [p. ej., si la dieta no aporta un aminoácido esencial] la traducción se detiene en el codón que especifica ese aminoácido. Esto demuestra la importancia de contar con todos los aminoácidos esenciales en cantidades suficientes en la dieta para asegurar una síntesis proteica continua.)

B. ARN de transferencia

Los ARNt tienen la capacidad de portar un aminoácido específico y reconocer el codón para ese aminoácido. De este modo, el ARNt actúa como una molécula adaptadora.

Se requiere por lo menos un tipo específico de ARNt por cada aminoácido. En los humanos existen por lo menos 50 especies de ARNt, en tanto las bacterias cuentan con entre 30 y 40 especies. Debido a que sólo existen 20 aminoácidos distintos portados de ordinario por el ARNt, algunos aminoácidos tienen más de una molécula específica de ARNt. Esto es en particular válido para los aminoácidos codificados por varios codones.

- 1. Sitio de unión del aminoácido:** cada molécula de ARNt tiene un sitio de unión para un aminoácido específico (relacionado) en su extremo 3' (fig. 9-6). El

grupo carboxilo del aminoácido forma un enlace éster con el grupo hidroxilo 3' del radical ribosa del nucleótido de adenosina en la secuencia –CCA en el extremo 3' del ARNt. (Nota: cuando un ARNt tiene un aminoácido en unión covalente se dice que está cargado; cuando el ARNt no está unido a algún aminoácido se le describe como descargado.) El aminoácido enlazado con la molécula de ARNt se considera activado.

2. **Anticodón:** cada molécula de ARNt también contiene una secuencia de tres bases de nucleótidos –el anticodón– que reconoce a un codón específico en el ARNm (véase fig. 9-6). Este codón determina la inserción del aminoácido que aporta ese ARNt en la cadena polipeptídica en crecimiento.

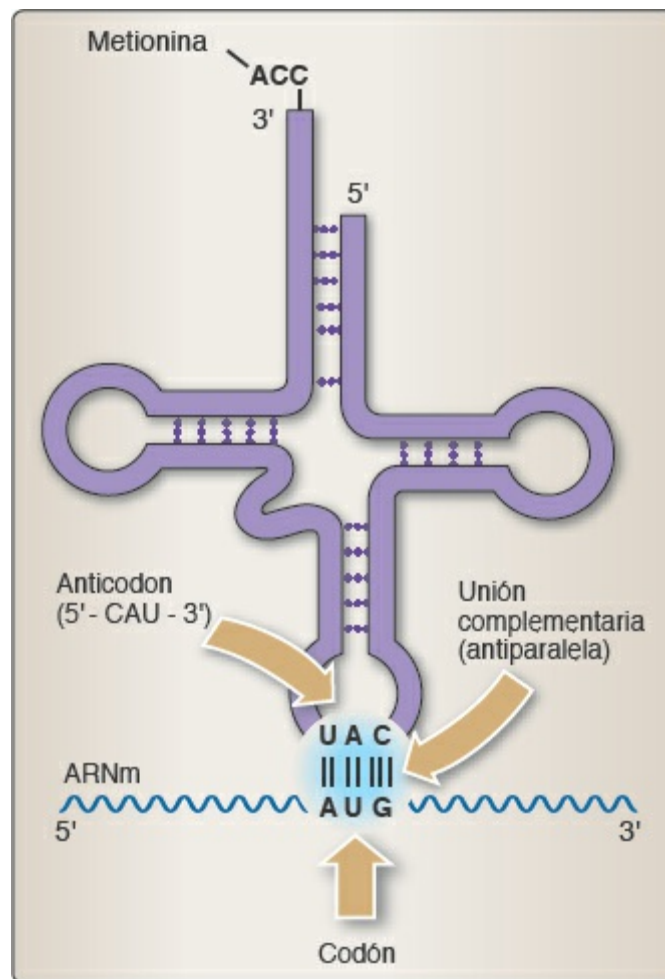


Figura 9-6

Unión antiparalela complementaria del anticodón para el metionil-ARNt (CAU) al codón del ARNm para la metionina (AUG).

C. Sintetasas del aminoacil-ARNt

Esta familia de enzimas es necesaria para unir a los aminoácidos a su ARNt correspondiente. Cada miembro de esta familia reconoce a un aminoácido específico y el ARNt que corresponde a ese aminoácido (ARNt isoaceptor). Estas enzimas implementan así el código genético, ya que actúan como diccionarios moleculares capaces de leer tanto el código de tres letras de los ácidos nucleicos

como el código de 20 letras de los aminoácidos. Cada una de las **sintetasas del aminoacil-ARNt** cataliza una reacción de dos pasos que permite el enlace covalente del grupo carboxilo de un aminoácido al extremo 3' de su ARNt correspondiente. La reacción completa requiere trifosfato de adenosina (ATP), que es escindido en monofosfato de adenosina (AMP) y pirofosfato inorgánico (PP_i; [fig. 9-7](#)). La especificidad extrema de la **sintetasa** para reconocer tanto el aminoácido como su ARNt específico contribuye a la gran fidelidad de la traducción del mensaje genético. Además, las sintetasas tienen una actividad de “verificación” o “edición” que les permite eliminar aminoácidos mal cargados de la enzima o de la molécula de ARNt.

D. ARN mensajero

El ARNm específico que se requiere como templete para la síntesis de la cadena polipeptídica deseada debe estar presente.

E. Ribosomas con competencia funcional

Los ribosomas son complejos grandes de proteínas y ARN ribosómico (ARNr; [fig. 9-8](#)). Estos están constituidos por dos subunidades –una mayor y una menor–, cuyos tamaños relativos se suelen asignar a partir de sus coeficientes de sedimentación, o valores S (Svedberg). (Nota: puesto que los valores S dependen tanto de la configuración como de la masa molecular, sus valores numéricos no son estrictamente aditivos. Una subunidad eucariótica 60S y una 40S conforman un ribosoma 80S.) Los ribosomas procarióticos y eucarióticos son similares en estructura y realizan la misma función, es decir, sirven como “fábricas” en las que ocurre la síntesis de proteínas.

La subunidad ribosómica mayor cataliza la formación de los enlaces peptídicos que unen a los residuos de aminoácidos en una proteína. La subunidad menor enlaza al ARNm y es responsable de la precisión de la traducción al asegurar un apareado correcto entre las bases del codón del ARNm y el anticodón del ARNt.

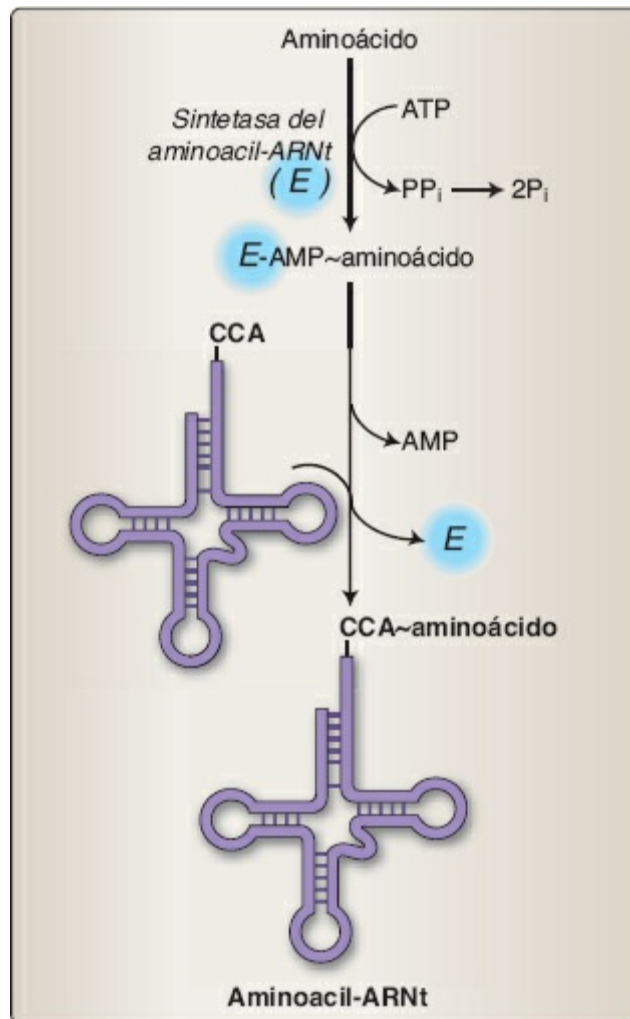


Figura 9-7

Unión de un aminoácido específico a su ARNt correspondiente por mediación de la sintetasa del aminoacil-ARNt (E).

1. **ARN ribosómico:** los ribosomas eucarióticos contienen cuatro moléculas de ARNr (véase fig. 9-8). Los ARNr tienen una estructura secundaria que abarca regiones extensas y es producto del apareamiento de las bases de las secuencias complementarias de nucleótidos en distintas porciones de la molécula.
2. **Proteínas ribosómicas:** las proteínas ribosómicas desempeñan papeles diversos en la estructura y la función del ribosoma, así como en sus interacciones con otros componentes del sistema de traducción.
3. **Sitios A, P y E en el ribosoma:** el ribosoma tiene tres sitios de unión para las moléculas de ARNt (A, P y E), y cada uno se extiende sobre ambas subunidades (véase fig. 9-8). Juntos cubren tres codones vecinos. Durante la traducción el sitio A se une al aminoacil-ARNt que llega, según lo determina el codón que ocupa en el momento ese espacio. Este codón especifica el aminoácido que debe agregarse a continuación a la cadena polipeptídica en crecimiento. El codón del sitio P es ocupado por el peptidil-ARNt. Este ARNt carga la cadena de aminoácidos que ya se está sintetizando. El sitio E es ocupado por el ARNt vacío (*empty*) que está a punto de salir del ribosoma.

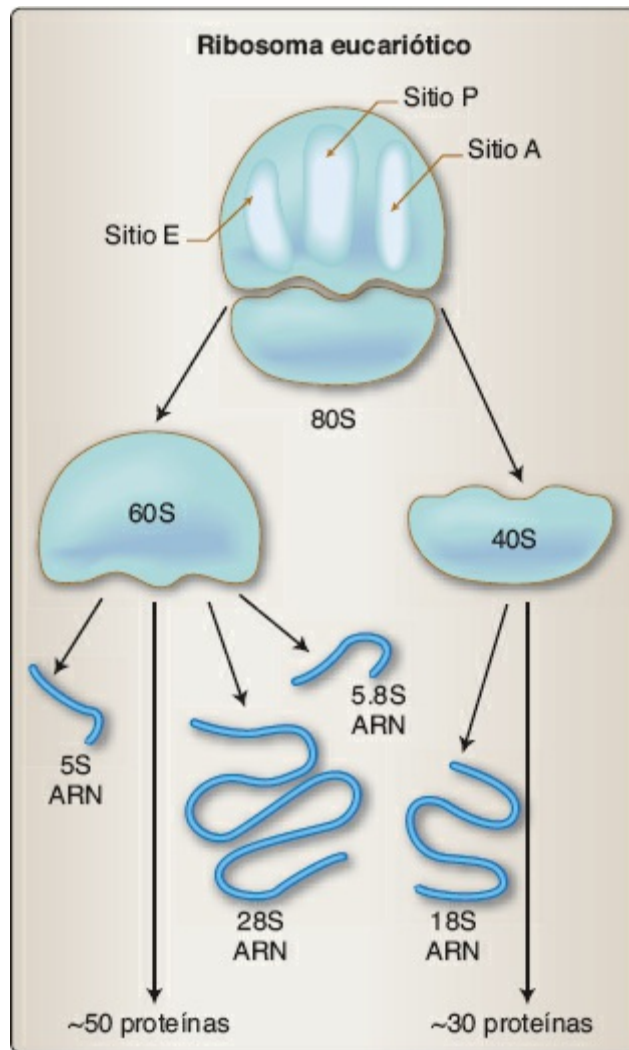


Figura 9-8

Composición de los ribosomas eucarióticos.

4. **Ubicación de los ribosomas en la célula:** en las células eucarióticas los ribosomas pueden hallarse “libres” en el citosol o en relación estrecha con el retículo endoplásmico (que se conoce entonces como retículo endoplásmico “rugoso” o RER). Los ribosomas asociados con el RER son responsables de la síntesis de las proteínas que van a exportarse de la célula, y también de aquellas destinadas a integrarse a las membranas plasmática, del retículo endoplásmico o de Golgi, o bien incorporarse a los lisosomas. Los ribosomas del citosol sintetizan las proteínas que este requiere o que están destinadas al núcleo, las mitocondrias y los peroxisomas. (Nota: las mitocondrias contienen su propia serie de ribosomas y su ADN circular único.)

F. Factores proteicos

Para la síntesis de péptidos se necesitan factores para el inicio, la elongación y la terminación (o liberación). Algunos de estos factores proteicos desempeñan una función catalítica, en tanto otros parecen estabilizar el aparato de síntesis.

G. Se requieren ATP y GTP como fuentes de energía

La escisión de cuatro enlaces de alta energía es necesaria para agregar un

aminoácido a la cadena polipeptídica en crecimiento: dos obtenidos a partir de ATP en la reacción de la **sintetasa del aminoacil-ARNt** –uno en la eliminación del PP_i y otro en su hidrólisis subsecuente mediada por la **pirofosfatasa** para obtener fosfato inorgánico– y dos del trifosfato de guanosina (GTP) –uno para la unión del aminoacil-ARNt al sitio A y otro para el paso de translocación (véase [fig. 9-10](#)). (Nota: se requieren moléculas adicionales de ATP y GTP para iniciar la transcripción en los eucariotas, y una molécula adicional de GTP para la terminación.)

IV. RECONOCIMIENTO DE CODONES POR EL ARNt

El apareado correcto del codón en el ARNm con el anticodón del ARNt es esencial para una traducción precisa (véase [fig. 9-6](#)). Algunos ARNt reconocen más de un codón para un aminoácido determinado.

A. Unión antiparalela entre el codón y el anticodón

La unión del anticodón del ARNt con el codón del ARNm sigue las reglas de la unión complementaria y antiparalela, esto es, el codón del ARNm es “leído” en sentido $5' \rightarrow 3'$ por un anticodón que se para con orientación “opuesta” ($3' \rightarrow 5'$; [fig. 9-9](#)). (Nota: al escribir las secuencias tanto de codones como de anticodones el orden de los nucleótidos SIEMPRE debe señalarse en sentido $5' \rightarrow 3'$.)

B. Hipótesis del bamboleo (*wobble*)

El mecanismo por el cual los ARNt pueden reconocer más de un codón para un aminoácido específico se describe como la hipótesis del “bamboleo”, en la que la base en el extremo $5'$ del anticodón (la “primera” base del anticodón) no tiene una definición espacial tan precisa como las otras dos bases. El movimiento de esa primera base permite un apareado de bases no tradicional con la base $3'$ del codón (la “última” base del codón). Este movimiento se denomina “bamboleo” y permite a un solo ARNt reconocer más de un codón. Algunos ejemplos de estos apareados flexibles se muestran en la [figura 9-9](#). El resultado del bamboleo es que no se requieren 61 especies de ARNt para leer los 61 codones que codifican los aminoácidos.

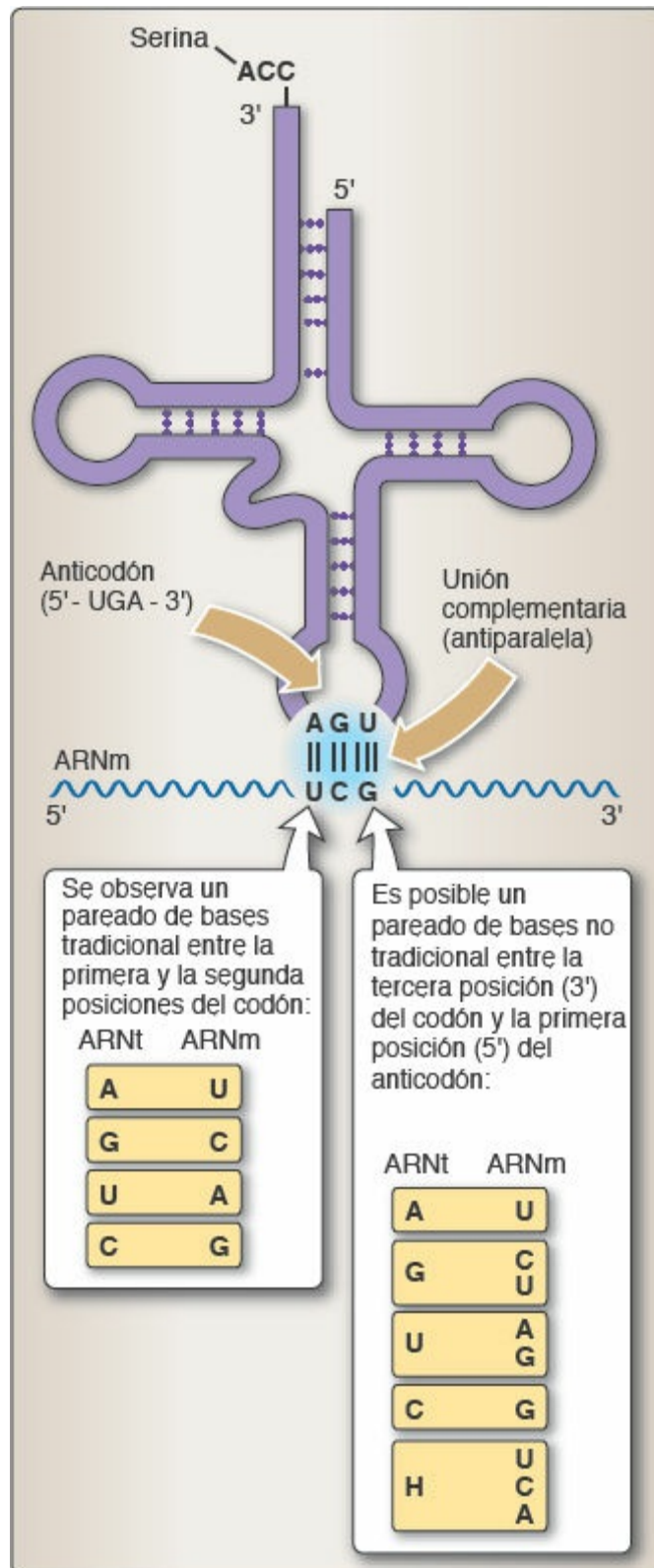


Figura 9-9

Bamboleo: pareado de bases no tradicional entre el nucleótido 5' (primer nucleótido) del anticodón con el nucleótido 3' (último nucleótido) del codón. H, hipoxantina (la base de la inosina).

V. PASOS EN LA TRADUCCIÓN DE LAS PROTEÍNAS

La vía de la síntesis de proteínas traduce el alfabeto de tres letras de las secuencias de

nucleótidos en el ARNm en el alfabeto de 20 letras de los aminoácidos que constituyen las proteínas. El ARNm se traduce de su extremo 5' al extremo 3', lo que hace que una proteína se sintetice desde su extremo aminoterminal en dirección a su extremo carboxiterminal. El proceso de traducción se divide en tres pasos independientes: inicio, elongación y terminación. Las cadenas polipeptídicas producidas pueden alterarse mediante modificación postraduccional.

A. Inicio

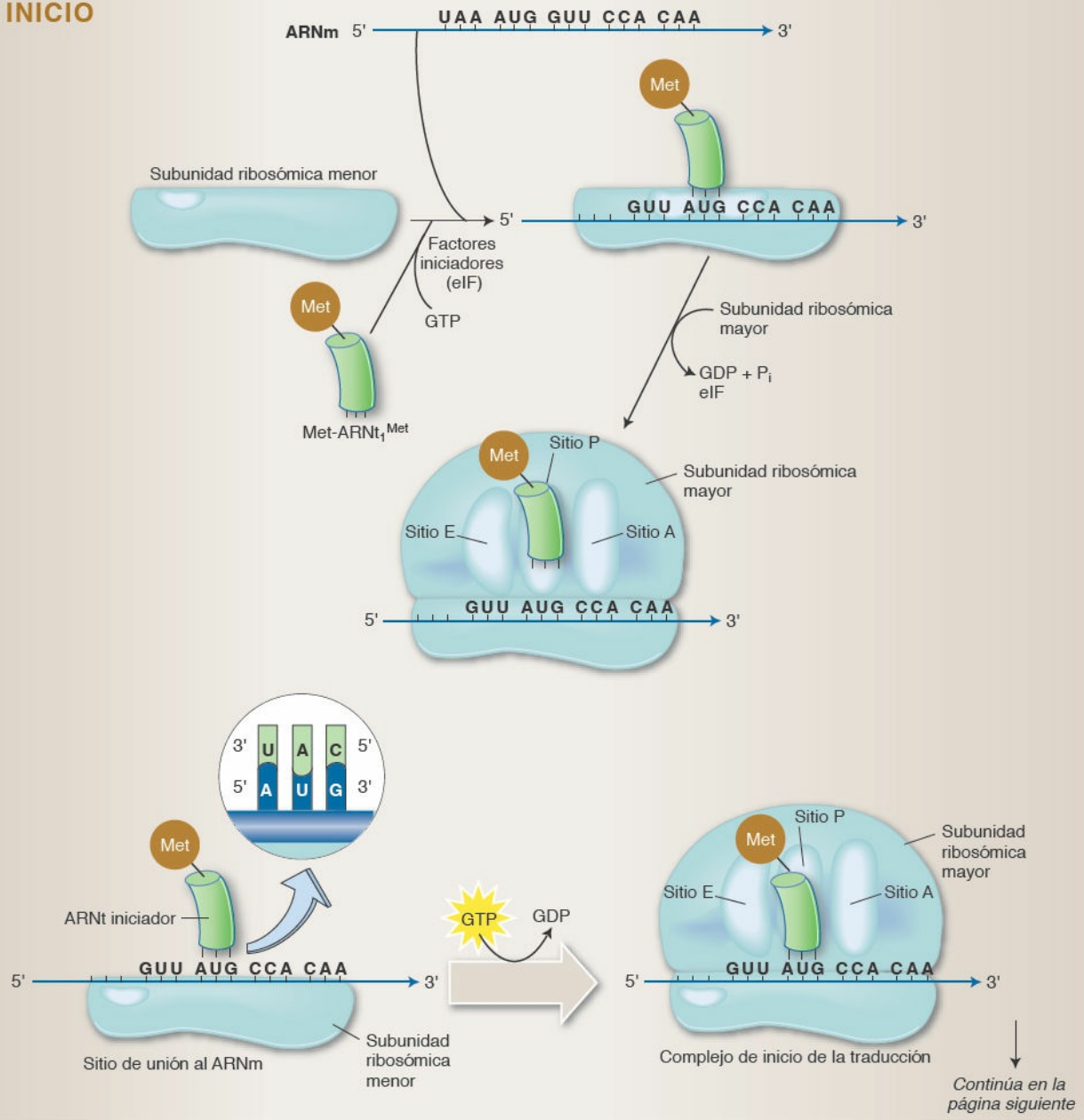
El inicio de la síntesis de una proteína implica el ensamblaje de los componentes del sistema de traducción antes de que ocurra la formación del enlace peptídico. Estos componentes incluyen las dos subunidades ribosómicas, el ARNm que va a traducirse, el aminoacil-ARNt especificado por el primer codón en el mensaje, GTP (que aporta la energía para el proceso) y los factores iniciadores que facilitan el ensamblaje de este complejo de inicio (véase [fig. 9-10](#)). (Nota: en los procariotas se conocen tres factores iniciadores [IF-1, IF-2 e IF-3], en tanto en los eucariotas existen más de 10 [que se designan eIF para hacer referencia a su origen eucariótico]. Los eucariotas también requieren ATP para el inicio.) El mecanismo por el que el ribosoma reconoce la secuencia de nucleótidos que inicia la traducción es distinto en eucariotas y procariotas.

En los eucariotas el AUG inicial es reconocido por un ARNt iniciador especial. El reconocimiento es facilitado por los eIF (eIF-2 más eIF adicionales). El ARNt iniciador cargado con un aminoácido ingresa al sitio P ribosómico, y el GTP se hidroliza en bifosfato de guanosina (GDP). (Nota: el ARNt iniciador es el único ARNt al que reconoce el eIF-2, y el único que se dirige en forma directa al sitio P.)

B. Elongación

La elongación de la cadena polipeptídica implica la adición de aminoácidos al extremo carboxilo de la cadena creciente. Durante la elongación el ribosoma se desplaza desde el extremo 5' hasta el extremo 3' del ARNm que se traduce (véase [fig. 9-10](#)). La entrega del aminoacil-ARNt cuyo codón aparece a continuación en el templete de ARNm en el sitio A del ribosoma es facilitada por factores de elongación (*eukaryotic elongation factors*; eEF-1 α y eEF-1 $\beta\gamma$). Estos actúan como factores de intercambio de nucleótidos, al cambiar su GTP por GDP (por la hidrólisis del GTP). La formación de los enlaces peptídicos es catalizada por la **peptidiltransferasa**, una actividad intrínseca del ARNr 28S que se ubica en la subunidad ribosómica 60S. Puesto que este ARNr cataliza la reacción se le denomina ribozima. Una vez que el enlace peptídico se forma, el ribosoma avanza tres nucleótidos hacia el extremo 3' del ARNm. Este proceso se conoce como translocación y requiere la participación del eEF-2 y la hidrólisis de GTP. Esto genera el movimiento del ARNt no cargado hacia el sitio E del ribosoma (antes de ser liberado) y el desplazamiento del peptidil-ARNt hacia el sitio P.

INICIO



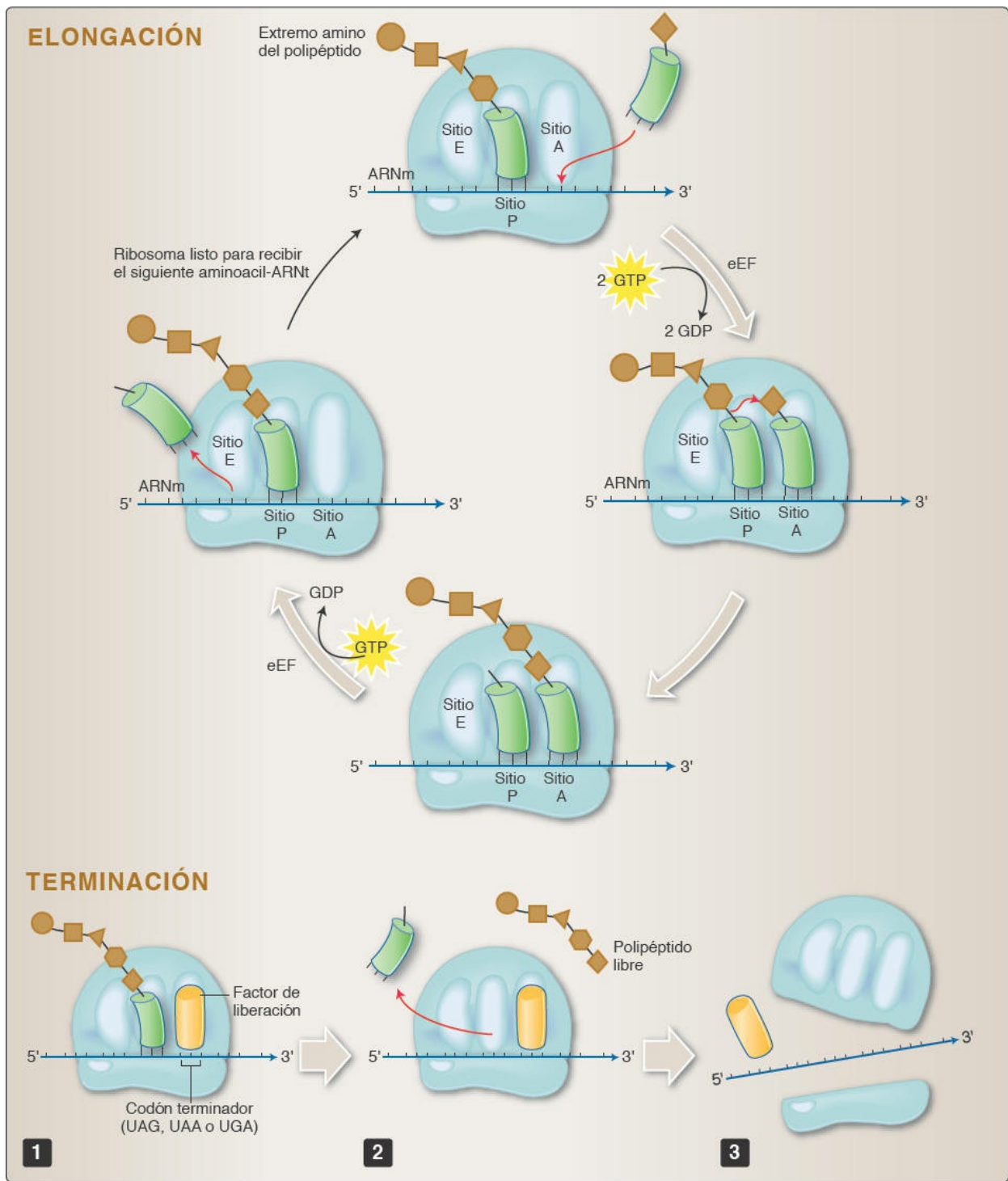


Figura 9-10
Pasos en la síntesis de las proteínas.

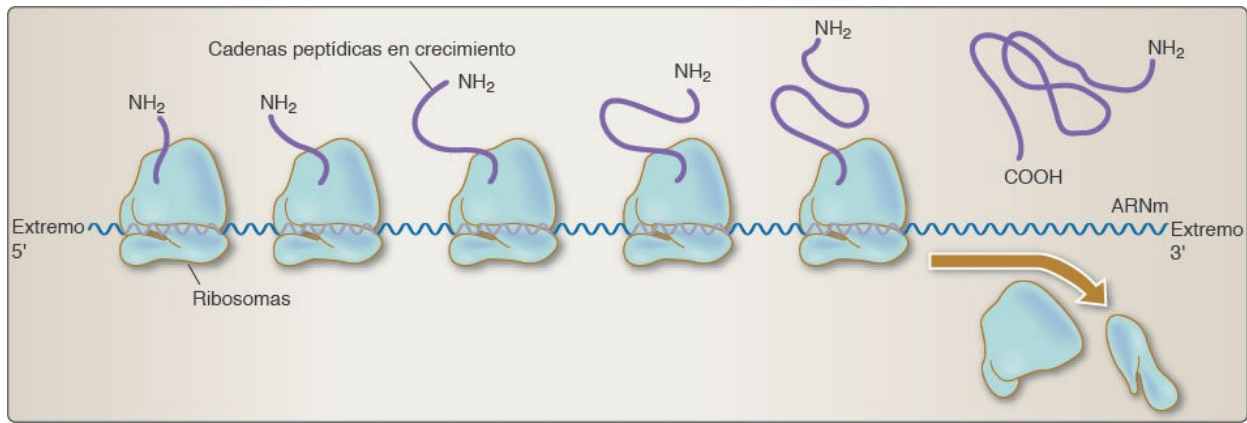


Figura 9-11

Un polirribosoma está constituido por varios ribosomas que traducen de manera simultánea un ARNm.

C. Terminación

La terminación ocurre cuando uno de los tres codones de terminación se mueve hacia el sitio A (véase fig. 9-10). Los eucariotas tienen un solo factor de liberación, eRF (*eukaryotic release factor*), que reconoce los tres codones de terminación. El polipéptido recién sintetizado puede sufrir modificación adicional, como se describe más adelante, y las subunidades ribosómicas, el ARNm, el ARNt y los factores proteicos pueden reciclarse y utilizarse para sintetizar otro polipéptido.

D. Polisomas

La transducción inicia en el extremo 5' del ARNm y el ribosoma avanza a lo largo de la molécula de ARN. Por efecto de la longitud de casi todos los ARNm, en general más de un ribosoma puede transducir un mensaje a la vez (fig. 9-11). Un complejo de este tipo, con un ARNm y varios ribosomas, se denomina polisoma o polirribosoma.

E. Regulación de la traducción

Si bien la expresión genética casi siempre está regulada en el nivel de la transcripción, en ocasiones también se controla la velocidad de la síntesis proteica. Un mecanismo importante por el cual se logra esto en los eucariotas es la modificación covalente del eIF-2 (el eIF-2 fosforilado es inactivo).

VI. VARIOS ANTIMICROBIANOS TIENEN COMO BLANCO LA TRADUCCIÓN BACTERIANA

El proceso de inicio de la síntesis de proteínas difiere en procariontes y eucariotas, como se muestra en la tabla 9-1. Muchos antibióticos que se utilizan para combatir las infecciones bacterianas en el humano aprovechan las diferencias entre los mecanismos para la síntesis proteica de los procariontes y los eucariotas (tabla 9-2).

Tabla 9-1. Diferencias en el inicio de la síntesis proteica entre procariontes y eucariotas

	Eucariotas	Procariotas
Unión del ARNm a la subunidad ribosómica menor	El casquete en el extremo 5' del ARNm se une a los eIF y a la subunidad ribosómica 40S. El ARNm es escaneado para identificar el primer AUG	Una secuencia específica proximal respecto del AUG iniciador se une a una secuencia complementaria en el ARN 16S
Primer aminoácido	Metionina	Formilmetionina
Factores iniciadores	eIF (12 o más)	IF (3)
Ribosomas	80S (subunidades 40S y 60S)	70S (subunidades 30S y 50S)

VII. MODIFICACIÓN POSTRADUCCIONAL DE LAS CADENAS POLIPEPTÍDICAS

Muchas cadenas polipeptídicas sufren modificación covalente, ya sea mientras aún están unidas al ribosoma o una vez que su síntesis se completa. Debido que las modificaciones ocurren tras iniciar la traducción se denominan modificaciones postraduccionales. Estas pueden incluir la eliminación de una parte de la secuencia traducida o la adición covalente de uno o más grupos químicos que se requieren para la actividad de la proteína. Algunos tipos de modificaciones postraduccionales se mencionan a continuación.

A. Escisión

Muchas proteínas destinadas a la secreción a partir de la célula se sintetizan al inicio como moléculas precursoras largas que carecen de actividad fisiológica. Ciertas porciones de la cadena proteica deben ser eliminadas por endoproteasas especializadas, lo que permite la liberación de una molécula activa. El sitio celular en que ocurre la reacción de escisión depende de la proteína que va a modificarse. Por ejemplo, algunas proteínas precursoras se recortan en el retículo endoplásmico o en el aparato de Golgi, otras se escinden en las vesículas secretoras en desarrollo, y otras más, como la colágena, después de su secreción. Los zimógenos son precursores inactivos de enzimas secretadas (incluidas las proteasas requeridas para la digestión). Estos se activan mediante escisión, cuando llegan a su sitio de acción específico. Por ejemplo, el zimógeno pancreático tripsinógeno se activa en **tripsina** en el intestino delgado.

|| La síntesis de enzimas a manera de zimógenos protege a la célula de ser digerida por sus propios productos.

Tabla 9-2. Efectos de los antibióticos en la síntesis de las proteínas procarióticas

Estreptomycin	Inhibe el inicio e induce lectura errónea
----------------------	--

Tetraciclina	Se une a la subunidad 30S e inhibe la unión de los aminoacil-ARNt
Eritromicina	Se une a la subunidad 50S e inhibe la translocación

B. Modificación covalente

Las proteínas, tanto enzimáticas como estructurales, pueden activarse o desactivarse mediante el enlace covalente de distintos grupos químicos. Algunos ejemplos de estas modificaciones son ([fig. 9-12](#)):

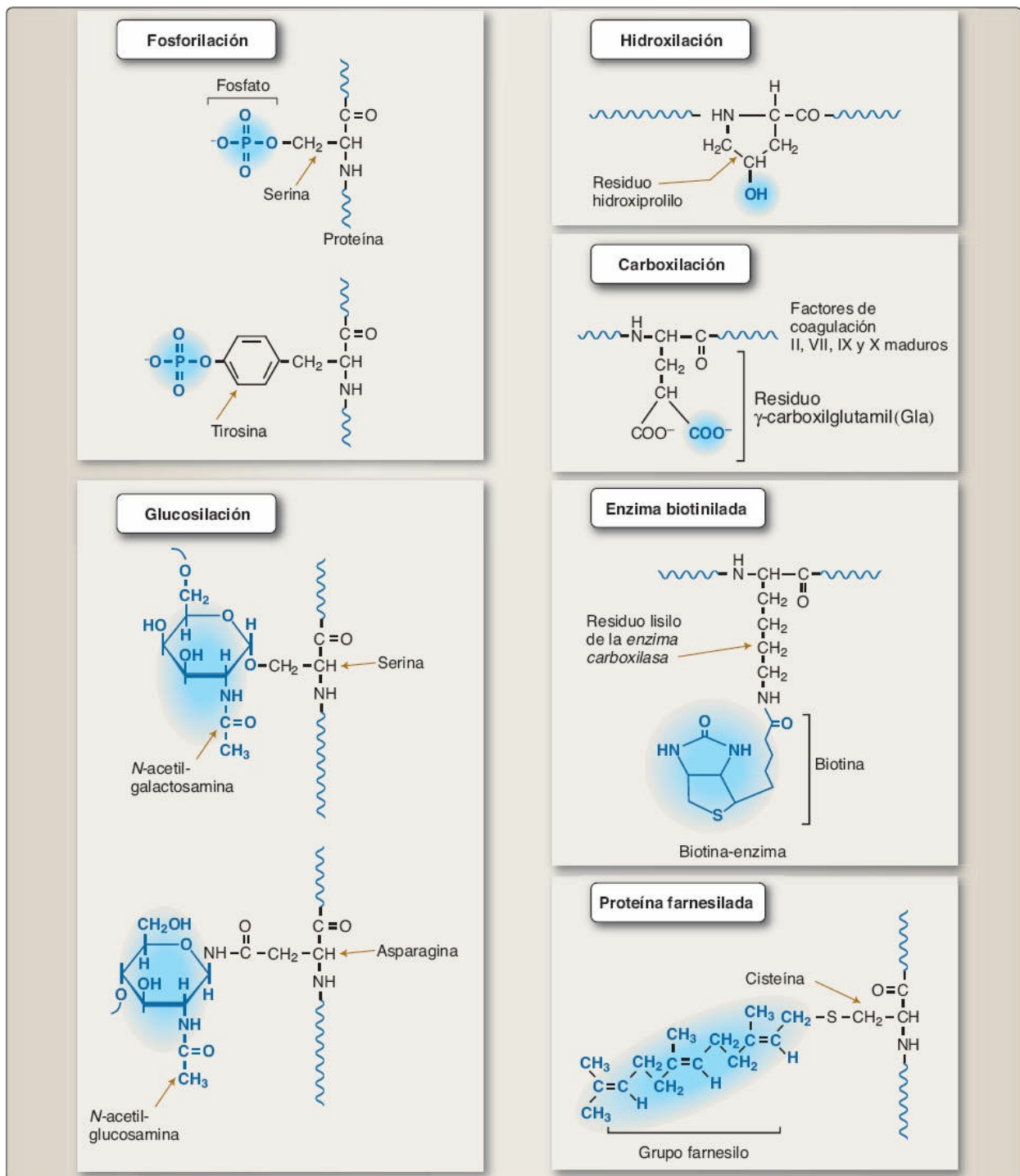


Figura 9-12
Modificaciones postraduccionales de ciertos residuos de aminoácidos.

- 1. Fosforilación:** la fosforilación ocurre en los grupos hidroxilo de los residuos de serina, treonina o, con menos frecuencia, tirosina de una proteína. Esta fosforilación es catalizada por alguno de los miembros de una familia de proteincinasas, y puede revertirse por la acción de proteinfosfatasas celulares. La fosforilación puede incrementar o disminuir la actividad funcional de la proteína.
- 2. Glucosilación:** muchas de las proteínas destinadas a ser parte de la membrana plasmática o el lisosoma, o a ser secretadas de la célula, tienen cadenas de

carbohidratos unidas a los grupos hidroxilo (enlace O) de la serina o la treonina, o bien al nitrógeno amídico de la asparagina (enlace N). La adición de azúcares ocurre en el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi. En ocasiones la glucosilación se utiliza para dirigir a las proteínas hacia organelos específicos. Por ejemplo, las enzimas destinadas a incorporarse a los lisosomas se modifican mediante la fosforilación de sus residuos de manosa (véase el capítulo 11).

- 3. Hidroxilación:** los residuos de prolina y lisina de las cadenas α de la colágena sufren hidroxilación intensa en el retículo endoplásmico.
- 4. Otras modificaciones covalentes:** pueden requerirse para la actividad fisiológica de una proteína. Por ejemplo, pueden agregarse grupos carboxilo adicionales a los residuos de glutamato mediante carboxilación dependiente de vitamina K. Los residuos de γ -carboxiglutamato obtenidos son esenciales para la actividad de varias de las proteínas de la coagulación. La biotina tiene unión covalente con los grupos ϵ -amino de los residuos de lisina de las enzimas dependientes de biotina que catalizan las reacciones de carboxilación, como la carboxilasa del piruvato. La adición de lípidos, como los grupos farnesilo, puede ayudar a anclar las proteínas a las membranas. Además, muchas proteínas se acetilan después de su traducción.

Resumen del capítulo

- Los codones están compuestos por tres bases de nucleótidos representados en el lenguaje del ARNm como A, G, C y U. Existen 64 combinaciones potenciales, de las que 61 codifican los 20 aminoácidos comunes, y tres las señales de terminación.
- El código genético es específico, universal, degenera, carece de sobreposición y su lectura es continua.
- Las mutaciones son consecuencia de la alteración de la secuencia de nucleótidos.
- Para la síntesis de proteínas se requieren todos los aminoácidos que de manera eventual contendrá la proteína terminada, por lo menos un tipo específico de ARNt para cada aminoácido, una sintetasa del aminoacil-ARNt para cada aminoácido, el ARNm que codifica la proteína que va a sintetizarse, ribosomas, factores proteicos, además de ATP y GTP como fuentes de energía.
- La formación del enlace peptídico es catalizada por la peptidiltransferasa, una actividad intrínseca a la subunidad ribosómica mayor.
- Varios ribosomas pueden traducir un mensaje a la vez, lo que constituye un polisoma.
- Numerosos antibióticos interfieren en el proceso de síntesis de proteínas de manera selectiva en procariontes y eucariontes.
- Muchos polipéptidos sufren modificación covalente después de su síntesis.

Preguntas de estudio

Elija la RESPUESTA correcta.

- 9.1 En un hombre de 20 años de edad con diagnóstico de anemia se detecta una forma anómala de globina β con 172 aminoácidos de longitud, y no los 141 que se identifican en la proteína normal. ¿Cuál de las mutaciones puntuales siguientes concuerda con esta anomalía?
- A. UAA \rightarrow CAA
 - B. UAA \rightarrow UAG

- C. CGA → UGA
- D. GAU → GAC
- E. E. GCA → GAA

Respuesta correcta = A. La mutación del codón terminador normal para la globina β de UAA a CAA hace que el ribosoma inserte una glutamina en ese sitio. Por tanto, sigue la extensión de la cadena proteica hasta que llega al siguiente codón de detención en un sitio distal del mensaje, lo que determina una proteína anormalmente larga. Un cambio de UAA a UAG tan solo cambia un codón terminador por otro y carece de efecto sobre la proteína. La sustitución de CGA (arginina) por UGA (*stop*) hace que la proteína sea demasiado corta. GAU y GAC codifican al aspartato y no producen alguna modificación en la proteína. El cambio de GCA (alanina) por GAA (glutamato) no cambia el tamaño del producto proteico.

- 9.2 Una molécula de ARNt que se supone porta cisteína (ARNt^{cys}) se carga en forma errónea, de modo que en realidad lleva alanina (ala-ARNt^{cys}). ¿Cuál será el destino de este residuo de alanina durante la síntesis de proteínas?
- A. Ser incorporado a la proteína en respuesta a un codón de alanina.
 - B. Ser incorporado a la proteína en respuesta a un codón de cisteína.
 - C. Permanecer unido al ARNt, ya que no puede utilizarse para la síntesis de proteínas.
 - D. Ser incorporado de manera aleatoria a cualquier codón.
 - E. Ser convertido por medios químicos en cisteína por las enzimas celulares.

Respuesta correcta = B. Una vez que un aminoácido se une a una molécula de ARNt sólo el anticodón para ese ARNt determina la especificidad de la incorporación. Por ende, la alanina mal cargada será incorporada a la proteína en la posición determinada por un codón para cisteína.

- 9.3 En un paciente con fibrosis quística secundaria a la mutación ΔF508, la proteína del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) mutante se pliega en forma inapropiada. Las células del paciente modifican esta proteína anómala al agregarle moléculas de ubiquitina. ¿Cuál es el destino de esta proteína CFTR modificada?
- A. Desempeña su función normal debido a que la ubiquitina corrige en gran medida el efecto de la mutación.
 - B. Es secretada de la célula.
 - C. Es colocada en vesículas de almacenamiento.
 - D. Es degradada en el proteosoma.
 - E. Es reparada por las enzimas celulares.

Respuesta correcta = D. La ubiquitinación suele marcar a las proteínas viejas, dañadas o mal plegadas destruidas en el proteosoma. No se conoce algún mecanismo celular para reparar las proteínas dañadas.

- 9.4 La traducción de un polirribonucleótido sintético que contiene la secuencia repetida CAA en un sistema de síntesis proteica libre de células produce tres homopolipéptidos: poliglutamina, poliasparagina y politreonina. Si los codones para la glutamina y la asparagina son CAA y AAC, de manera respectiva, ¿cuál de los tripletes siguientes es el codón para la treonina?
- A. AAC
 - B. CAA
 - C. CAC
 - D. CCA
 - E. ACA

Respuesta correcta = E. La secuencia CAACAACAACAA del polinucleótido sintético podría leerse en el sistema de síntesis proteica *in vitro* a partir de la primera C, la primera A o la segunda A. En el primer caso el codón del primer triplete sería CAA, que codifica a la glutamina; en el segundo caso el codón del primer triplete sería AAC, que codifica a la asparagina; y en el último caso el codón del primer triplete sería ACA, que codifica a la treonina.

Regulación de la expresión genética 10

I. GENERALIDADES

La secuencia del ácido desoxirribonucleico (ADN) dentro de cada una de las células somáticas contiene toda la información requerida para sintetizar miles de moléculas de ácido ribonucleico (ARN) y proteínas distintas. Por lo regular una célula sólo expresa una fracción de sus genes a manera de proteínas. Los distintos tipos de células en un organismo multicelular surgen debido a que cada uno expresa una serie distinta de genes. Por otra parte, las células pueden cambiar el patrón de genes que expresan en respuesta a los cambios ambientales, entre ellos las señales de otras células. Si bien en principio todos los pasos implicados en la expresión pueden ser regulados, para la mayor parte de los genes el inicio de la transcripción del ARN es el punto de control más importante.

II. REGULACIÓN ESCALONADA DE LA EXPRESIÓN GENÉTICA

Existen varios sitios potenciales para la regulación de la expresión genética, que inician en el ADN y su transcripción en ARN mensajero (ARNm), y también incluyen la modificación postraducciona de la proteína recién sintetizada (fig. 10-1). Los cambios epigenéticos que sufre el genoma implican modificaciones químicas y estructurales en la cromatina y el ADN, mientras el procesamiento y el transporte del ARNm recién sintetizado hacia el citoplasma también se regulan. En el citoplasma es posible controlar la estabilidad del ARNm y su susceptibilidad a la traducción. Casi todas las proteínas se modifican después de la traducción, lo que controla su actividad, compartimentalización y vida media.

A. Control de la transcripción

El momento y la frecuencia con la que se copia la secuencia de un gen para obtener ARN se denomina control transcripcional, y ocurre en dos niveles:

- Modificaciones estructurales-químicas (p. ej., acetilación de las histonas y desmetilación de los nucleótidos CpG; véase el capítulo 6) convierten a la cromatina compacta en una estructura de ADN con una disposición más laxa (fig. 10-2), lo que permite el acceso de los factores de transcripción que se requieren para la expresión genética.
- Proteínas de unión al ADN, conocidas como factores de transcripción, modulan la expresión genética para activar o desactivar la transcripción. Existen dos categorías de factores de transcripción, los generales (o basales) y los

específicos.

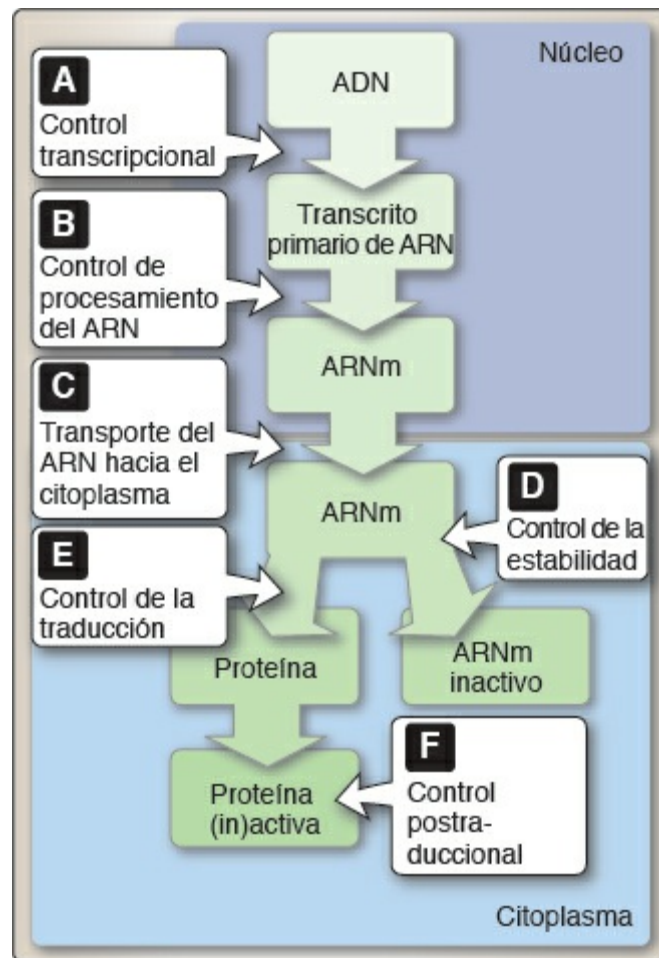


Figura 10-1

La regulación de la expresión génica puede ocurrir en distintos niveles

- 1. Factores de transcripción generales (basales):** los factores de transcripción generales son proteínas abundantes que se ensamblan sobre todos los genes transcritos por la polimerasa tipo II del ARN (véase el [capítulo 8](#)). Estos factores de transcripción son relevantes para la actividad basal del promotor y para ubicar y activar a la ARN polimerasa II al inicio de una secuencia codificadora de proteínas ([fig. 10-3](#)).

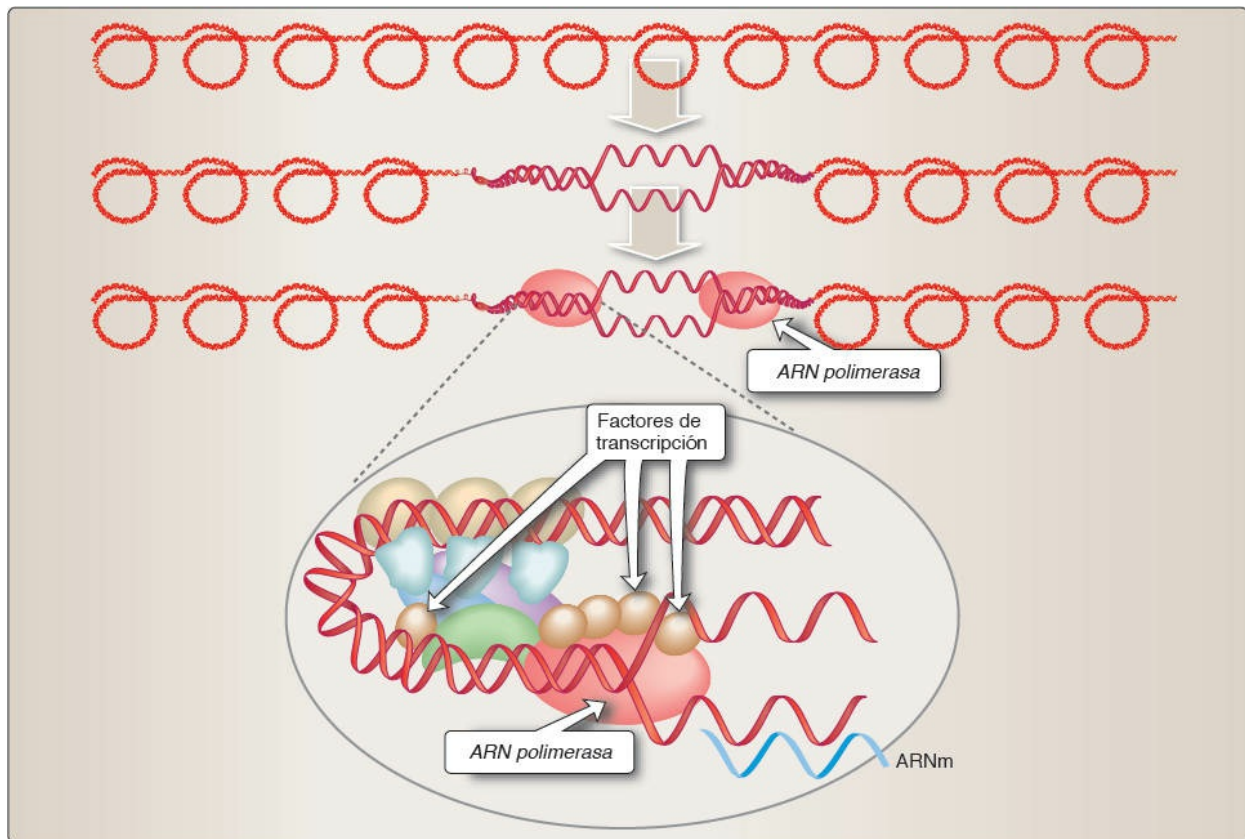


Figura 10-2

Para la transcripción se requiere que el ADN pierda compactación.

2. **Factores de transcripción específicos:** los factores de transcripción específicos, o proteínas reguladoras de los genes, existen en un número bajo en cada célula y desempeñan su función al unirse a una secuencia específica de nucleótidos del ADN y permitir que los genes que controlan se activen o repriman. Estas proteínas reconocen segmentos cortos de ADN de doble cadena con una secuencia definida y determinan así cuál de los miles de genes de una célula se transcribirá. Se han identificado muchas proteínas reguladoras únicas, cada una con patrones estructurales (motivos) únicos, y en su mayoría se unen al ADN como homodímeros o heterodímeros (fig. 10-4). La secuencia precisa de aminoácidos del motivo determina la(s) secuencia(s) de ADN que se reconoce(n). Los factores de transcripción específicos son importantes para la expresión genética específica del tejido y para el crecimiento y la diferenciación de las células, y ciertas hormonas liposolubles regulan los factores de transcripción en sus células blanco.

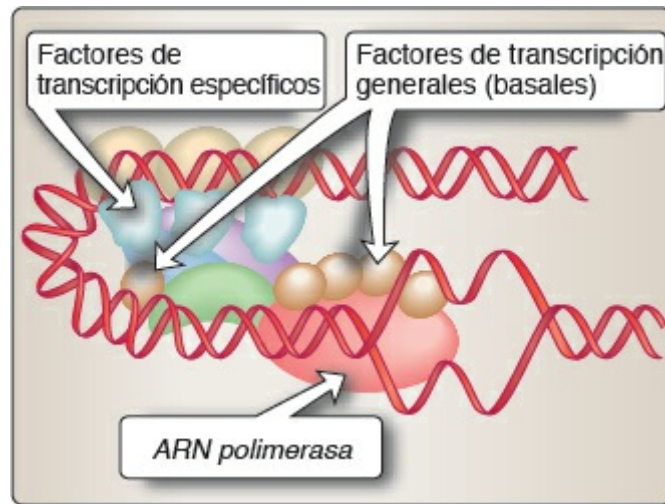


Figura 10-3
Se requieren factores de transcripción generales para cebar la transcripción.

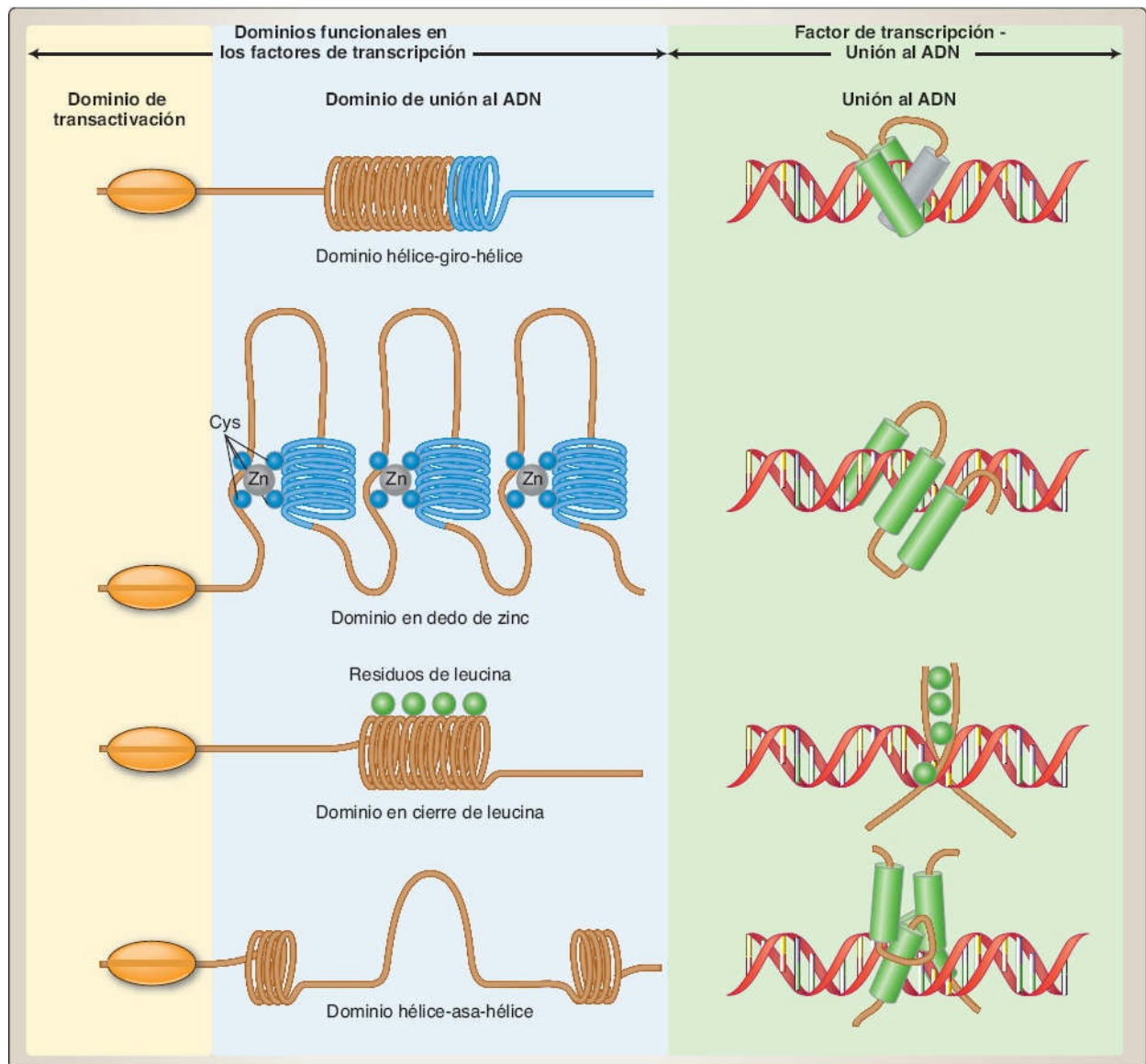


Figura 10-4
Los factores de transcripción específicos tienen un diseño modular.

Algunos ejemplos de factores de transcripción y las secuencias que reconocen estas proteínas en el ADN se representan en la [tabla 10-1](#).

La ARN polimerasa II cataliza la síntesis de ARN a partir de un molde de ADN a una velocidad singular cercana a 30 a 40 nucleótidos por segundo. Si bien la velocidad de síntesis (transcripción) es constante, el número de polimerasas que sintetiza en forma simultánea ARN a partir de una secuencia genética específica determina la velocidad absoluta de la transcripción genética. Factores de transcripción específicos modulan el número de moléculas de ARN polimerasa que sintetizan en forma activa ARN a partir de un segmento definido de ADN ([fig. 10-5](#)). Por esta razón los factores de transcripción tienen un diseño modular, que consiste en por lo menos dos dominios distintos (dominio de unión al ADN y dominio de activación de la transcripción). Un dominio está constituido por el motivo estructural que reconoce secuencias de ADN específicas (unión al ADN, que se discute antes) y el otro dominio entra en contacto con la maquinaria transcripcional y acelera la velocidad del inicio de la transcripción al tener el mismo efecto sobre el ensamblaje de los factores de transcripción generales en el sitio promotor (activación de la transcripción; véase [fig. 10-5](#)).

Tabla 10-1. Los factores de transcripción específicos están diseñados para unirse a secuencias específicas de ADN y regular la transcripción genética

Factor de transcripción	Secuencia que reconoce
Myc y Max	CACGTG
Fos y Jun	TGACTCA
TR (receptor de las hormonas tiroideas)	GTGTCAAAGGTCA
MyoD	CAACTGAC
RAR (receptor del ácido retinoico)	ACGTCATGACCT

B. Control del procesamiento del ARN

El transcrito primario se produce como un ARN nuclear heterogéneo que contiene intrones, que de manera eventual se escinden para dar origen al ARNm maduro (véase el [capítulo 8](#)). Este proceso ocurre en el núcleo, y se requiere un procesamiento subsecuente para controlar el número de moléculas de ARNm que se traducen con el tiempo.

- 1. Adición de casquete al ARNm:** la adición de una estructura de cubierta en el extremo 5' (véase el [capítulo 8](#)) resulta crítica para la traducción del ARNm en el citoplasma, y también se requiere para proteger a la cadena de ARN creciente de la degradación en el núcleo por la acción de las exonucleasas 5'.

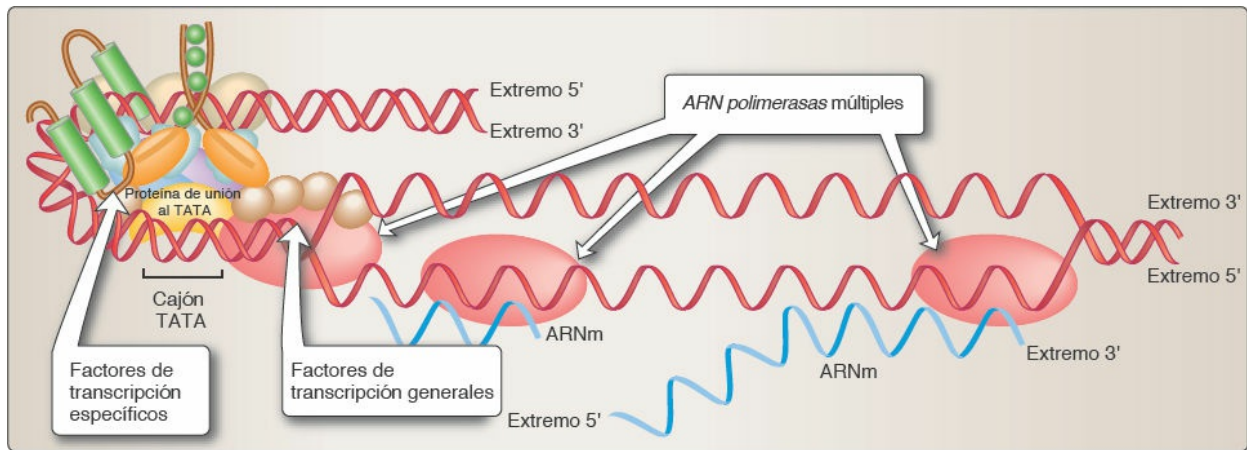


Figura 10-5

Los factores de transcripción específicos influyen sobre el número de ARN polimerasas que se unen al ADN e inician la transcripción.

2. **Cola poli(A):** la segunda modificación de un transcrito de ARNm ocurre en su extremo 3', la adición de una cola poli(A) (se agregan cerca de 200 residuos de nucleótidos de adenina). La reacción de poliadenilación es un paso regulador importante, toda vez que la longitud de la cola poli(A) modula tanto la estabilidad del ARNm como la eficiencia de la traducción. La cola poli(A) protege al ARNm de la degradación prematura mediada por las exonucleasas 3'.
3. **Eliminación de intrones:** tras la modificación de los extremos 5' y 3' del transcrito primario, los segmentos de los intrones no codificadores se eliminan y las secuencias de exones codificadores se unen entre sí mediante el proceso de corte y empalme del ARN (fig. 10-6). La especificidad del enlace de los axones deriva de la presencia de secuencias de señalización que marcan el principio (sitio donador 5') y el final (sitio aceptor 3') del segmento de intrón. Puesto que estas secuencias de señalización tienen conservación intensa, su alteración puede derivar en moléculas aberrantes de ARNm.
4. **Corte y empalme alternativos:** la capacidad de los genes para formar distintas proteínas mediante la unión de diferentes segmentos de exones en el transcrito primario se denomina corte y empalme alternativo. El corte y empalme alternativo es posible mediante un cambio de la capacidad de acceso de la maquinaria correspondiente a los diferentes sitios de corte y empalme, lo que depende de las proteínas de unión al ARN. Estas proteínas pueden cubrir los sitios de corte y empalme preferidos o modificar la estructura local del ARN para favorecer el corte y empalme en sitios alternativos. Además, la regulación celular específica puede determinar el tipo de transcrito alterno y, de manera eventual, el producto proteico sintetizado. El corte y empalme del ARN también permite transitar entre la síntesis de proteínas no funcionales y funcionales, de proteínas unidas a membrana a proteínas para secreción, etc. La capacidad para sintetizar más de un producto proteico a partir de un gen también pudiera explicar la razón por la que el genoma humano tiene menos genes que lo esperado (fig. 10-7).

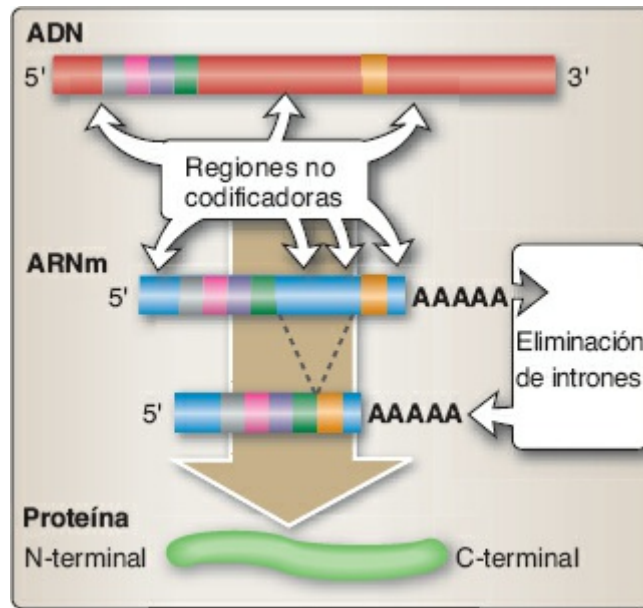


Figura 10-6
Reacciones de procesamiento del ARN.

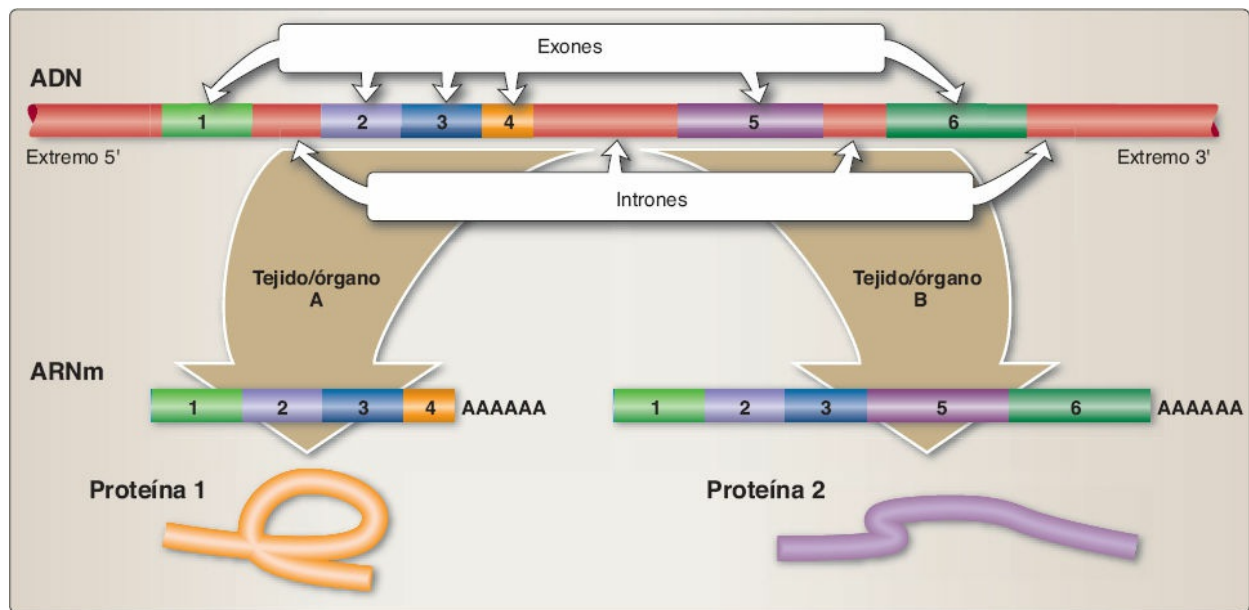


Figura 10-7
Escisión alternativa de los genes para generar proteínas diversas.

Aplicación clínica 10-1: corte y empalme alternativo del gen de la calcitonina

El corte y empalme alternativo permite obtener dos proteínas distintas a partir del gen de la calcitonina. En las células parafoliculares de la glándula tiroides el gen de la calcitonina da origen a un ARNm que codifica a la hormona reguladora del calcio calcitonina, que contrarresta la acción de la hormona paratiroidea. La calcitonina se utiliza en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, cuando los estrógenos están contraindicados. En los tejidos neurales este mismo gen de la calcitonina se escinde y empalma en forma distinta, y recurre a un sitio de poliadenilación diferente para dar origen a un neuropéptido, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), que desempeña un papel central en la fisiopatología de la migraña. Las concentraciones séricas de CGRP se elevan en los pacientes durante la cefalea vascular de

cualquier tipo, entre otras migraña y cefalea en racimos. Estos hallazgos sugieren que los antagonistas del receptor del CGRP son efectivos para el tratamiento de la migraña al bloquear la actividad de ese péptido.

C. Transporte del ARN hacia el citoplasma

Los ARNm procesados en su totalidad corresponden sólo a una pequeña fracción del ARN en el núcleo. Los ARN dañados y mal procesados se retienen en el núcleo y se degradan. Un ARNm maduro típico porta una serie de proteínas que lo identifican como el ARNm destinado al transporte. La exportación ocurre a través del complejo del poro nuclear, pero los ARNm y sus proteínas asociadas son grandes y requieren transporte activo. Distintos tipos de ARN recurren a vías de exportación nuclear diferentes. En el caso de los ARN no codificadores de proteínas, una clase de receptores de transporte de proteínas conocidos como carioferinas media a los movimientos de estos ARN y requiere el apoyo de una proteína pequeña que hidroliza el trifosfato de guanosa (GTP) denominada Ran. El ARNm que ha sufrido corte y empalme atraviesa el poro nuclear por una vía independiente de Ran que requiere una serie específica de factores de exportación. Estas proteínas se asocian para formar un complejo grande denominado TREX (transcripción-exportación). El complejo TREX interactúa con la polimerasa II del ARN y facilita la carga de los factores asociados en el ARN naciente para ser empacados y exportados del núcleo, con lo que integran todos los pasos para la biogénesis del ARNm. Algunas de las proteínas del complejo TREX pueden interactuar con las proteínas asociadas con el casquete 5' del ARNm, para transportarlas así fuera del núcleo en sentido 5'-3' (fig. 10-8).

D. Control de la estabilidad

El periodo que los ARNm permanecen en el citosol determina la cantidad de producto proteico que se sintetiza mediante traducción. Todos los transcritos tienen un tiempo de vida limitado en la célula. El nivel de estado estable de cada una de las especies de ARN en una célula está determinado tanto por la velocidad de la transcripción como por la tasa de degradación.

- 1. Vida media del ARNm:** en las células eucarióticas los ARNm se degradan a distintas tasas selectivas. La degradación del ARN está a cargo de las ribonucleasas, que hidrolizan a los ARN en los nucleótidos que los componen. Una medida de la velocidad de degradación para un ARNm específico se denomina vida media (el periodo necesario para degradar una población de ARN hasta la mitad de su concentración inicial). Por lo regular los ARNm inestables codifican proteínas reguladoras cuyos niveles de producción cambian con rapidez en las células (p. ej., factores de crecimiento y proteínas reguladoras de genes; vida media de minutos u horas). Los ARNm estables suelen codificar proteínas de mantenimiento (vida media de días).

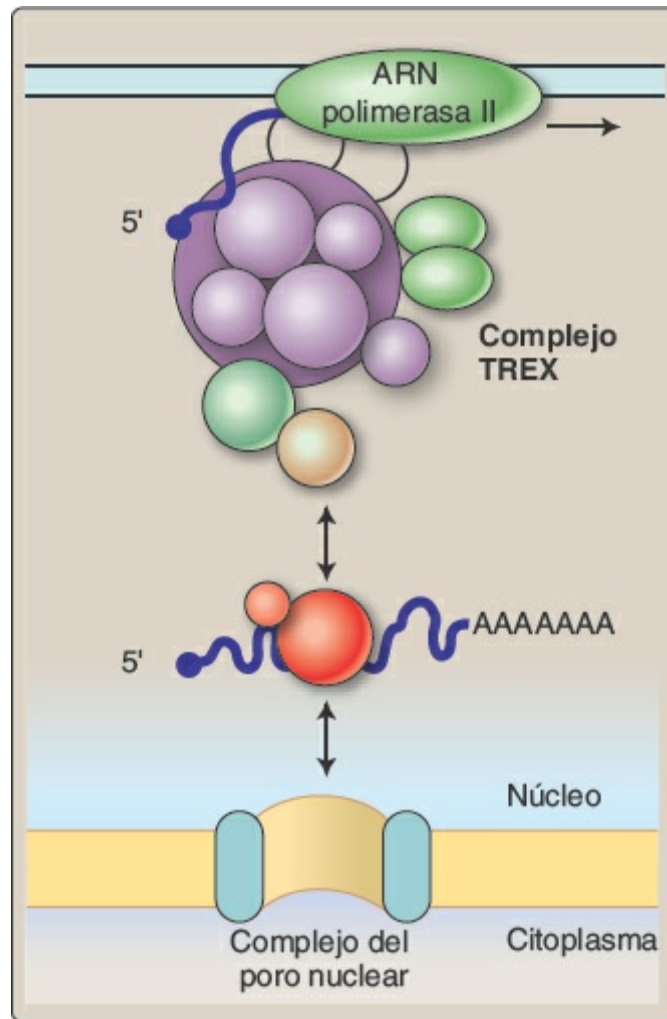


Figura 10-8
Exportación del ARNm del núcleo al citoplasma.

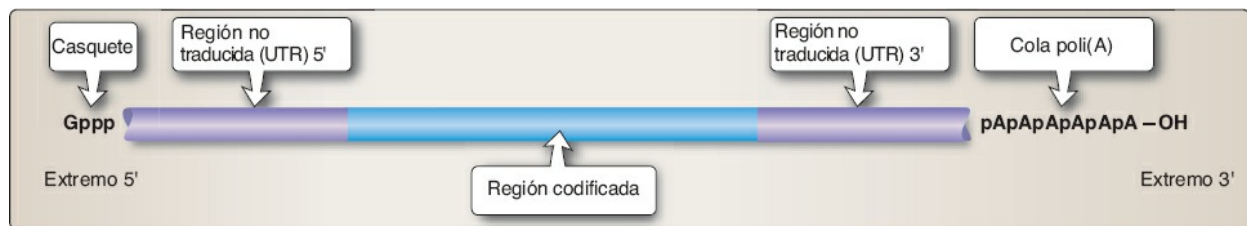


Figura 10-9
Regiones no traducidas del ARNm.

- Región no traducida 3' del ARNm:** el ARNm contiene regiones que no se traducen, e incluyen la región no traducida 5' (UTR 5') y la región no traducida 3' (UTR 3'). La estabilidad de un ARNm puede estar influenciada por señales inherentes a una molécula de ARN. Cuando la secuencia AUUUA se identifica en el UTR 3' corresponde a una señal para degradación temprana (y, por ende, una vida media corta). A mayor número de repeticiones de la secuencia, menor el periodo de vida del ARNm. Debido a que está codificada en la secuencia de nucleótidos, se trata de una propiedad establecida para cada ARNm distinto. Las secuencias de la UTR 3' forman una estructura de asa con tallo que permite

la unión de proteínas y la protección contra la degradación (fig. 10-9).

Aplicación clínica 10-2: regulación de las concentraciones de hierro

La deficiencia de hierro aún es una de las deficiencias nutricionales con mayor prevalencia en todo el mundo. El diagnóstico de deficiencia de hierro se basa ante todo en mediciones de laboratorio. Debido a que el hierro libre es reactivo, y por ello tóxico para el organismo, casi todo el hierro que existe en el organismo está unido a proteínas. El hierro libre está unido a proteínas de almacenamiento (ferritina), o se transporta unido a la transferrina. Si bien la mayor parte de ferritina está confinada al compartimiento intracelular, se secretan pequeñas cantidades a la sangre. Puesto que la ferritina plasmática es proporcional a la almacenada dentro de la célula, esta es en consecuencia un índice valioso de las reservas intracelulares en la anemia por deficiencia de hierro. Las concentraciones del receptor de la transferrina también se cuantifican con fines clínicos, toda vez que la velocidad de internalización del hierro a las células depende de su nivel de expresión en la superficie celular. La biosíntesis de ferritina y receptores de la transferrina se regula en proporción inversa a las concentraciones celulares de hierro. La biosíntesis del receptor de la transferrina aumenta cuando las concentraciones disponibles de hierro son bajas y disminuye cuando son altas. Como se aprecia en la figura 10-10, esta regulación se logra al modificar la cantidad de ARNm para los receptores de la transferrina y la ferritina. Los elementos de respuesta al hierro en el ARNm del receptor de la transferrina y la ferritina se enlazan con la proteína de respuesta al hierro, cuya actividad depende de las reservas de hierro de la célula.

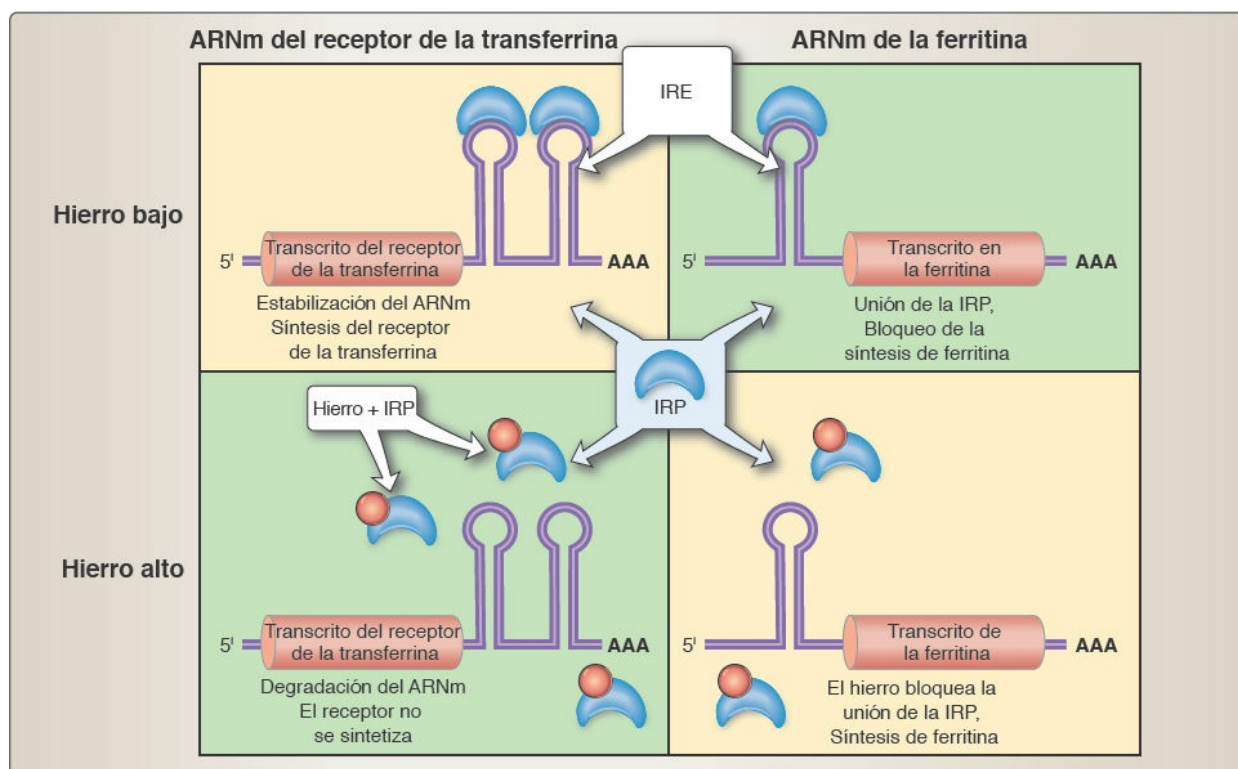


Figura 10-10
Regulación del ARNm del receptor de la transferrina y la ferritina.

E. Control de la traducción

El segundo paso básico de la expresión genética es la traducción de los ARNm en proteínas. La traducción ocurre en el citoplasma; sin embargo, no todos los ARNm se traducen a su llegada. Las moléculas de ARN en el citoplasma se asocian en forma constante con proteínas, la función de algunas de las cuales es regular la traducción. Los mecanismos para la represión de la traducción tienen

una amplia operación. En el caso de la ferritina su ARNm se mantiene en el citoplasma, pero se impide su traducción hasta que se eleva la concentración de hierro intracelular. El bloqueo en este caso es mediado por el enlace de una proteína represora (la misma proteína que se une al ARNm del receptor de la transferrina en la UTR 3') en el extremo 5' no codificado de la molécula (véase fig. 10-10).

F. Control postraduccional

Una vez que los complejos ribosómicos citoplásmicos sintetizan una proteína, las capacidades funcionales de esta última a menudo no se alcanzan hasta que se le modifica. Si bien estos mecanismos, conocidos de manera colectiva como modificaciones postraduccionales, no se consideran controles de la expresión genética, se reconoce que la manifestación de la expresión genética no se completa hasta que una proteína lleva a cabo su función dentro de la célula.

III. INTERFERENCIA DEL ARN

La presencia de ARN de doble cadena (dc) en la célula eucariota puede desencadenar un proceso conocido como interferencia del ARN (iARN; también conocido como silenciamiento del ARN o inactivación del ARN). La iARN tiene dos fases principales. En primer lugar, el ARN de doble cadena (ARNdc) es reconocido por una endonucleasa (*Dicer*) y escindido en moléculas más pequeñas de 21 a 24 nucleótidos que se denominan ARN de interferencia corto (ARNic). En la segunda fase, una sola cadena del ARNic (la hebra conductora o de sentido inverso) se asocia con proteínas para constituir un complejo de silenciamiento inducido por ARN (*RNA-induced silencing complex*, RISC). La hebra conductora que forma parte del RISC se hibridiza entonces con una secuencia complementaria de un ARNm blanco de longitud total. Una endonucleasa (*Slicer*) en el RISC degrada al ARNm blanco (fig. 10-11). Se piensa que la iARN es parte del sistema inmunitario natural del organismo, y evolucionó como una defensa contra los retrovirus, como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que almacenan su información genética en el ARNdc.

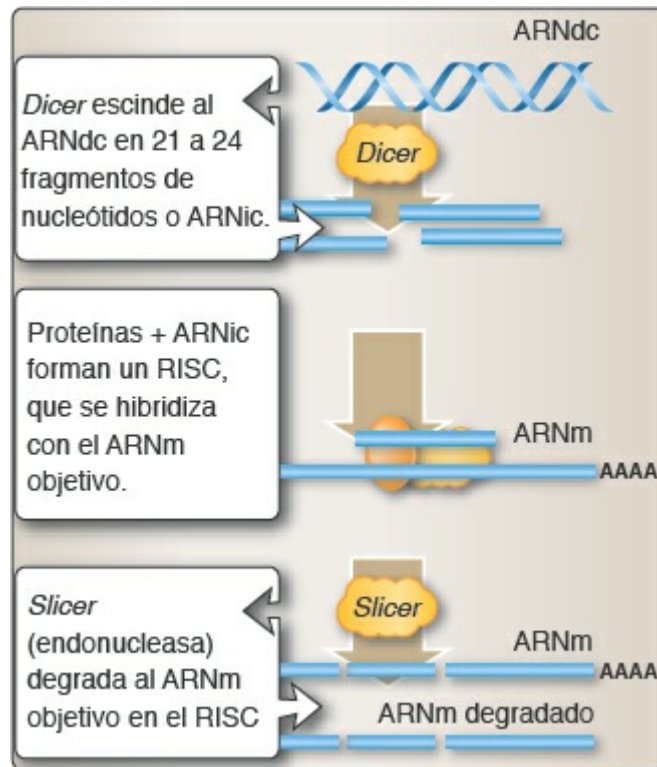


Figura 10-11
Interferencia del ARN o iARN.

Aplicación clínica 10-3: oligonucleótidos de sentido inverso de ARN e interferencia del ARN (iARN) como estrategias quimioterapéuticas potenciales

El ARN de sentido inverso es un ARN monocatenario complementario a un ARNm diseñado para inhibir la traducción específica de ese ARNm mediante su capacidad para parearse con sus bases y obstruir por medios físicos el acceso de la maquinaria traduccional al mismo. Esta propuesta se desarrolló en la década de 1990 para sobreponerse a las limitaciones de la quimioterapia citotóxica con fármacos y antimetabolitos que se intercalaban en el ADN, los cuales no discriminan entre las células normales y las cancerosas. Desde la perspectiva histórica esta estrategia no ha dado resultado por los efectos de la interferencia del ARN, un proceso que se dilucidó en fecha más reciente. Sin embargo, esta tecnología permitió la producción del primer fármaco de ARN de sentido inverso (fomivirsen), utilizado para tratar la retinitis inducida por citomegalovirus en pacientes inmunocomprometidos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). El medicamento se aplica en forma periódica mediante inyección intravítrea y se afirma que sólo produce efectos colaterales leves en comparación con otros fármacos antivirales. La iARN del ARN de doble cadena de administración exógena ofrece un potencial terapéutico sustancial. Las aplicaciones que se evalúan en estudios clínicos incluyen el tratamiento con ARNc para la degeneración macular relacionada con la edad, los ARNc contra el virus sincicial respiratorio, y el tratamiento de pacientes con infección por VIH en un estudio de fase I.

Resumen del capítulo

- La expresión de genes eucarióticos puede regularse en distintos niveles, entre ellos la transcripción, el procesamiento, la estabilización del ARNm y la traducción.
- La transcripción puede ser controlada por varios factores de transcripción, y constituye un nivel de control importante. Si bien se requieren factores de transcripción generales para la expresión basal, factores de transcripción específicos incrementan esta actividad en los genes respecto de la basal cuando

se unen a potenciadores y otros elementos de respuesta. Estos también son importantes para la expresión genética específica del tejido.

- Algunas moléculas de ARN pueden sufrir escisión diferencial y dar origen a moléculas de ARNm distintas que codifican polipéptidos con pequeñas diferencias.
- Los factores de transcripción tienen un dominio funcional para la unión al ADN y otro para la activación de la transcripción. Los factores para transcripción pueden clasificarse con base en la estructura de sus dominios de unión al ADN; estos incluyen a las proteínas del dedo de zinc, las proteínas hélice-giro-hélice, las proteínas en cierre de leucina, las proteínas hélice-asa-hélice y los receptores de esteroides. Los factores para transcripción afectan el número de ARN polimerasa que se unen al ADN.
 - En el citoplasma la transducción puede ser controlada tanto por la capacidad de los ribosomas para unirse al ARNm como por la estabilidad del mismo.
 - Secuencias en la UTR 3' controlan la estabilidad, y aquellas en la UTR 5' controlan la eficiencia de la traducción.
- Las proteínas también se activan mediante modificaciones postraduccionales, que incluyen fosforilación y carboxilación gamma, entre otras.

Preguntas de estudio

Elija la RESPUESTA correcta.

- 10.1 Si se detecta que una proteína recién descubierta tiene dominios en cierre de leucina, la función putativa de esta sustancia se relaciona con
- A. La unión de secuencias específicas de ADN.
 - B. La escisión del ARNm en el núcleo.
 - C. La modificación postraduccional de proteínas recién sintetizadas.
 - D. La regulación de la cola poli(A) del ARNm.
 - E. La regulación de la vida media de los ARNm.

Respuesta correcta = A. Los dominios en el cierre de leucina representan una disposición de aminoácidos en las proteínas de factores de transcripción que se unen al ADN. Se trata de un motivo que se ubica en la región de unión al ADN de una clase de factores de transcripción. Los factores de transcripción no se comportan como exonucleasas o endonucleasas, que escinden los ácidos nucleicos. No influyen en forma directa sobre los cambios postraduccionales de las proteínas recién sintetizadas ni regulan otros aspectos de la estructura del ARNm, como la cola poli(A) o su vida media.

- 10.2 Si sustituye la secuencia UTR 3' de un ARNm con una vida media de 20 min por la UTR 3' de un ARNm con una vida media de 10 h, entonces el ARNm que resulte tendrá una vida media de
- A. 10 min.
 - B. 20 min.
 - C. 5 h y 10 min.
 - D. 10 h.
 - E. 10 h y 20 min.

Respuesta correcta = D. Puesto que las señales para la vida media del ARNm son inherentes a su UTR 3', el cambio de esta región entre ARNm con vidas medias distintas generará otro con la vida media correspondiente. No será un producto ni modificará el tiempo de vida del ARNm a algún otro valor que el que especifica la secuencia codificada por la UTR 3'.

- 10.3 El tamoxifeno, un fármaco que se usa para tratar el cáncer mamario, es un inhibidor competitivo del receptor de estrógenos, una proteína de dedo de zinc. De este modo el tamoxifeno afectará la expresión genética en estas células, de manera primordial al
- A. Unirse a los cajones TATA de los genes sensibles a estrógenos.
 - B. Cambiar los sitios de escisión en los genes de respuesta a estrógenos.

- C. Exportar los ARNm sensibles a estrógenos hacia el citoplasma.
- D. Impedir la transcripción de los genes sensibles a estrógenos.
- E. Degradar con rapidez las proteínas reguladas por estrógenos.

Respuesta correcta = D. Puesto que el tamoxifeno es un inhibidor del receptor de estrógenos, que cuenta con una proteína en dedo de zinc y un factor de transcripción específico, afectará al gen en el nivel de la traducción. Los factores de transcripción generales se unen en torno al cajón TATA del gen para cebar la transcripción. Un inhibidor de la transcripción puede no afectar el transporte o el periodo de vida de las proteínas blanco.

- 10.4 En la anemia por deficiencia de hierro las concentraciones de ferritina son bajas debido a que el ARNm de la ferritina
- A. Se degrada con rapidez en el citoplasma.
 - B. No se transcribe a partir del gen de la ferritina.
 - C. No puede ser traducido.
 - D. Se retiene el núcleo.
 - E. Sólo se transcribe en cantidad escasa.

Respuesta correcta = C. Puesto que se necesita responder con rapidez a los cambios de las concentraciones del hierro el ARNm de la ferritina siempre se sintetiza, pero su traducción es bloqueada por la unión de proteínas en su UTR 5'. El ARNm de la ferritina siempre se encuentra en el citoplasma, pero no se degrada. Por las razones mencionadas el ARNm se transcribe a partir del gen de la ferritina. Si la regulación ocurre en el nivel del transporte o el procesamiento del ARN, el ARNm puede ser retenido en el núcleo. La regulación en el nivel de la transcripción no es la modalidad primaria utilizada para este ARNm.

- 10.5 Los oligonucleótidos de ARN de sentido inverso de uso terapéutico, como el fomivirsén, se unen a una secuencia complementaria en
- A. El ADN genómico e impiden su transcripción en ARN.
 - B. El ARN mensajero e impiden su traducción en una proteína.
 - C. El ARN nuclear pequeño e impiden el ensamblaje del complejo del espliceosoma.
 - D. El ARN ribosómico e impiden el ensamblaje de los ribosomas.
 - E. El ARN nuclear heterogéneo e impiden su poliadenilación.

Respuesta correcta = B. Los oligonucleótidos de ARN de sentido inverso están diseñados para unirse al ARNm monocatenario objetivo y bloquear su traducción. No pueden unirse al ADN genómico bicatenario. No afectan el corte y empalme del ARNm o su procesamiento. Carecen de efecto directo sobre el ensamblaje de los ribosomas.

Tráfico de proteínas

11

I. GENERALIDADES

Las proteínas se sintetizan ya sea en los ribosomas libres o los unidos al retículo endoplásmico (RE; véase también en [capítulo 5](#) un análisis sobre los organelos). Los ribosomas se dirigen para unirse al RE cuando participan en la síntesis de proteínas destinadas a insertarse en las membranas celulares, actuar dentro de los lisosomas o ser secretadas de la célula ([fig. 11-1](#)). Las proteínas recién sintetizadas se modifican en el RE y se trasladan o movilizan por medio de una vesícula de transporte cubierta por membrana hacia el complejo de Golgi, donde sufren modificaciones adicionales. Las características estructurales de la proteína que se está produciendo son reconocidas por los organelos, lo que facilita el desplazamiento de la molécula. Estas características estructurales se denominan **péptido señal** y dirigen a la proteína hacia sitios en que puede modificarse en forma apropiada con el objetivo de volverse funcional. Los péptidos actúan como “tarjetas de presentación”, que dirigen a las proteínas nuevas hacia sus destinos correctos (véase también *LIR. Bioquímica*, pp. 190-193). Las proteínas que actuarán en el núcleo, las mitocondrias o los peroxisomas se sintetizan en los ribosomas libres ([fig. 11-2](#)). Estas proteínas también tienen características estructurales que les permiten ser transferidas hacia el interior del organelo en que desempeñarán su función.

En todos los casos, si las señales apropiadas no se incorporan a las proteínas nuevas estas serán dirigidas por una **vía por defecto**. Las proteínas sintetizadas en los ribosomas unidos serán secretadas de la célula a menos que cuenten con la señal apropiada para dirigirse a una ubicación intracelular. Para las proteínas que se sintetizan en los ribosomas libres la alternativa por defecto es permanecer en el citosol.

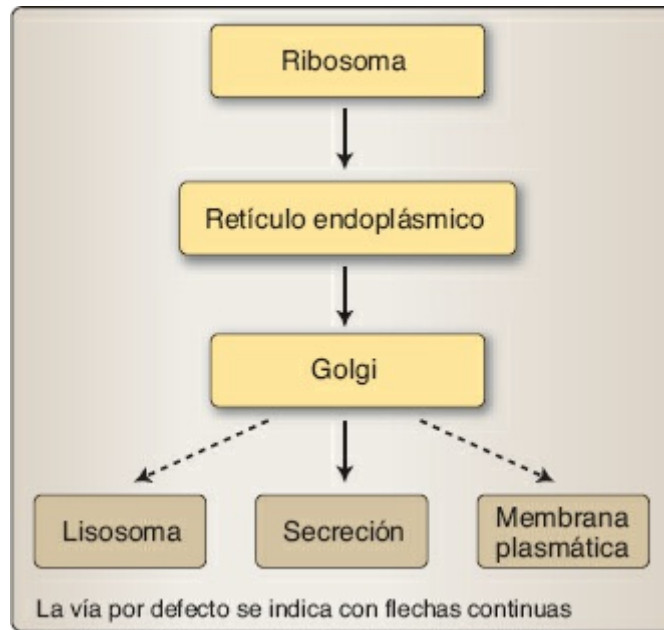


Figura 11-1
Tráfico de proteínas sintetizadas en los ribosomas unidos.

II. TRÁFICO DE PROTEÍNAS SINTETIZADAS EN LOS RIBOSOMAS UNIDOS

La presencia de una secuencia específica de aminoácidos en una proteína recién sintetizada hace que el ribosoma que la produce se enlace al RE. Esta es una **péptido señal N-terminal** (en el extremo aminoterminal de la proteína) **hidrofóbica** (que contiene aminoácidos que no interactúan con el agua), en ocasiones denominada secuencia líder. Cuando una proteína recién sintetizada (polipéptido naciente) que sigue unida a su ribosoma cuenta con una secuencia líder, compuestos citosólicos formados por proteínas y ácido ribonucleico (ARN) que se conocen como **partículas de reconocimiento de la señal (PRS)** facilitan la unión del ribosoma al RE (fig. 11-3). Las PRS y el péptido señal se enlazan juntas a un receptor de PRS en la membrana del RE (véase también el capítulo 5). El ribosoma atraca entonces en la membrana del RE, y la proteína nueva ingresa al espacio o lumen existente entre las membranas de este organelo.

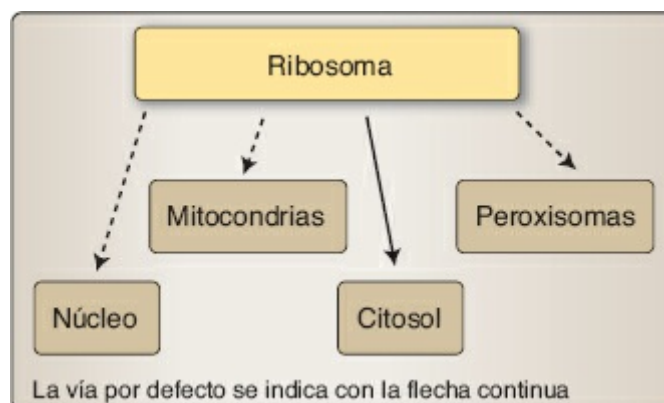


Figura 11-2

Tráfico de proteínas sintetizadas en los ribosomas libres.

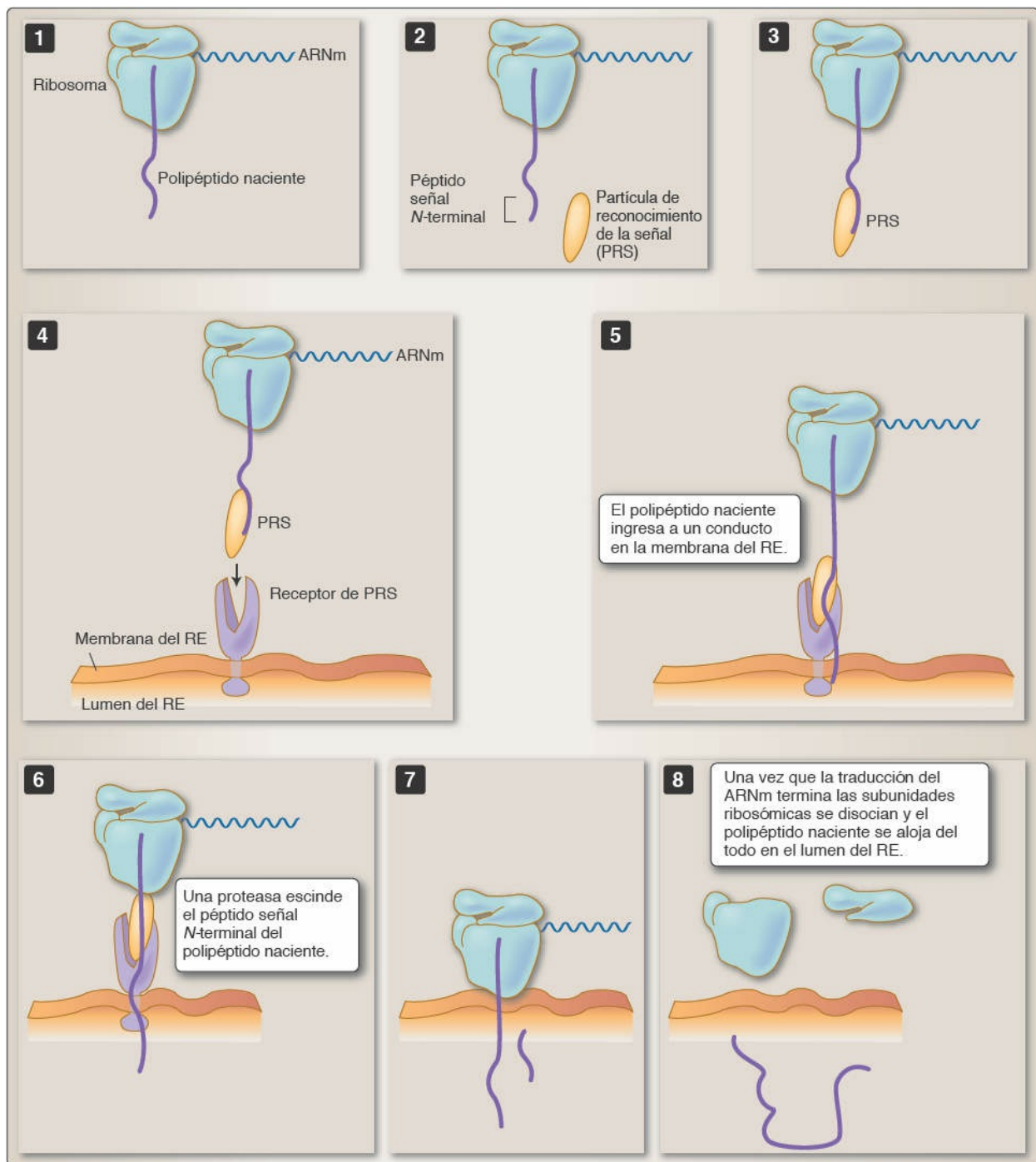


Figura 11-3
Unión de los ribosomas al RE.

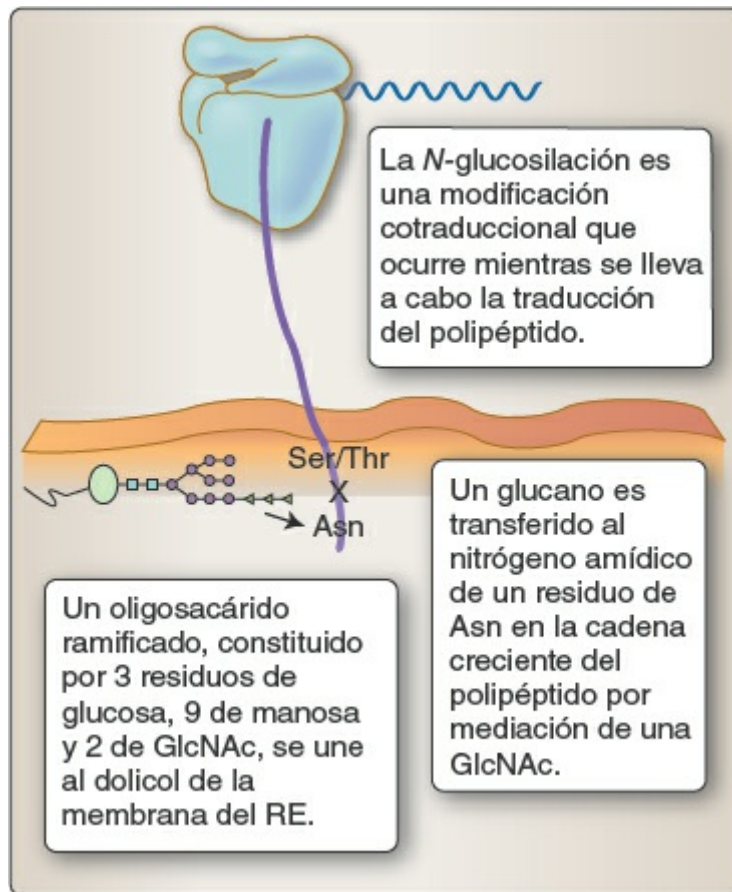


Figura 11-4
Glucosilación en el lumen del RE. GlcNAc, *N*-acetilglucosamina.

A. Retículo endoplásmico

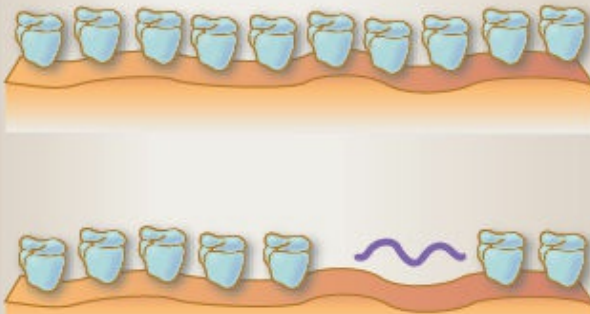
Una vez que un ribosoma se une a la membrana del RE y el polipéptido naciente se transloca a su lumen, el péptido señal se elimina de la proteína por la acción de las proteasas. El resto de la secuencia de aminoácidos de la proteína nueva ingresa al lumen, en tanto su ribosoma permanece unido y sintetiza componentes adicionales de la proteína. Las modificaciones que se hacen a la proteína nueva mientras se le traduce, como las *N*-glucosilaciones, se denominan **procesos cotraduccionales**.

Casi todas las proteínas nuevas que ingresan al lumen del RE se someten a una adición de carbohidratos, o glucosilación. Si el polipéptido naciente contiene una de dos secuencias de consenso formadas por tres aminoácidos, entonces se transfiere un carbohidrato a algún residuo aminoácido en la proteína nueva. Estas secuencias son Asn-X-Ser y Asn-X-Thr, en que Asn es asparagina, X es cualquier aminoácido excepto prolina, Ser es serina y Thr es treonina. Un oligosacárido ramificado (a menudo denominado glucano) es transferido del lípido de membrana **dolicol** al nitrógeno amídico de la Asn en un proceso conocido como ***N*-glucosilación** (fig. 11-4). El glucano central está constituido por 14 residuos: tres glucosas, nueve manosas y dos *N*-acetilglucosaminas (**GlcNAc**), y esta última se une a la Asn.

Una vez que termina la traducción el ribosoma se disocia del RE. Si bien algunas

proteínas nuevas dentro del lumen del RE están destinadas a permanecer y actuar dentro del mismo, la mayor parte se transfiere hacia el complejo de Golgi. Estas proteínas avanzan a continuación por una serie de espacios de membrana dentro del RE hasta un área de RE liso (que carece de ribosomas unidos) conocida como **elemento transicional**. Esta región del RE facilita la transferencia del polipéptido naciente al organelo siguiente en su trayectoria, el complejo de Golgi. La membrana del elemento transicional circunda y encierra al polipéptido naciente hasta gemar del RE y convertirse en una **vesícula transportadora** (fig. 11-5). La vesícula se fusiona a continuación con el Golgi *cis* y deposita al polipéptido naciente en los confines de esa primera región del complejo de Golgi.

1



El polipéptido naciente en el lumen del RE se traslada a una región que carece de ribosomas unidos.

2



La membrana del RE comienza a circundar al polipéptido naciente.

3



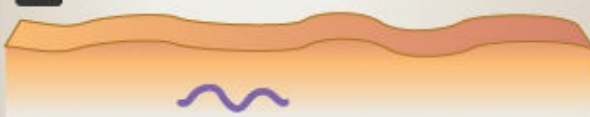
La región de la membrana del RE que contiene al polipéptido naciente gema del RE y forma una vesícula de transporte.

4



La vesícula de transporte se une a la siguiente estructura limitada por membrana que encuentra, la porción *cis* del complejo de Golgi.

5



La fusión de la vesícula de transporte con la membrana del Golgi *cis* permite que el polipéptido naciente se aloje entre las membranas del Golgi.

Figura 11-5
Tráfico del RE al complejo de Golgi en vesículas de transporte.

B. Complejo de Golgi

El complejo de Golgi está integrado por una serie de sacos membranosos aplanados y sobrepuestos con tres regiones principales, *cis*, *medial* y *trans*. El polipéptido nascente que ingresa al *cis* Golgi será transferido al *medial* Golgi y luego al *trans* mediante vesículas de transporte. Cada región es responsable de realizar modificaciones específicas, entre ellas glucosilación, fosforilación, sulfatación y proteólisis (degradación de la proteína mediada por enzimas) a las proteínas que se están procesando (fig. 11-6). Por ejemplo, la **O-glucosilación** se lleva a cabo en el Golgi cuando hay carbohidratos unidos a los grupos hidroxilo de los aminoácidos serina o treonina en las secuencias Asn-X-Ser/Thr del polipéptido nascente.

El glucano de 14 azúcares unido a las proteínas que sufrieron *N*-glucosilación en el RE se procesa y modifica en el Golgi. En el Golgi *cis*, el *medial* y luego en el *trans* (fig. 11-7) el glucano es liberado primero de toda su glucosa y varios de sus residuos de manosa, antes de que se le agreguen residuos nuevos de GlcNAc, a continuación galactosa y por último ácido siálico. El glucano final unido a las proteínas que llegan a la red del Golgi *trans* cuenta con cuatro GlcNAc, tres manosas, dos galactosas y dos residuos de ácido siálico.

Algunas proteínas permanecen en el Golgi y participan en el procesamiento de otras proteínas nuevas que pasan por ese organelo. Sin embargo, la mayor parte se modifica y es transferida. Los residuos de manosa de muchas de las proteínas destinadas a actuar dentro de los lisosomas se fosforilan, acción que media la *N*-acetilglucosamina-1-fosfotransferasa (GlcNAc-1PT) para generar marcadores de **manosa-6-fosfato** (M6P) en las proteínas destinadas a fungir como enzimas líticas en los lisosomas (fig. 11-8A).

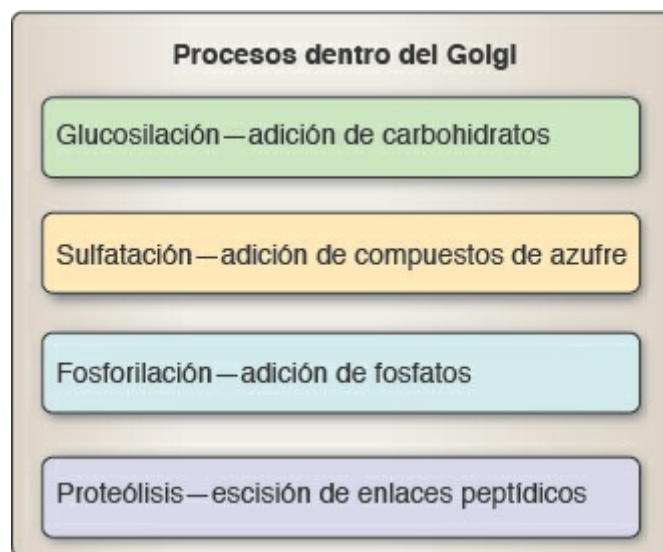


Figura 11-6

C. Red *trans* Golgi y tráfico posterior

La **red del Golgi *trans*** (RGT) es la última región de distribución y empaquetamiento en el Golgi. A partir de ese sitio los polipéptidos nacientes son enviados ya sea a un lisosoma o al exterior de la célula.

- 1. Lisosomas:** los lisosomas son organelos limitados por membrana con un pH interno ácido, que contienen enzimas líticas potentes conocidas de manera colectiva como **hidrolasas ácidas** (véase también el [capítulo 5](#)). Estas enzimas actúan en el ambiente ácido de los lisosomas para hidrolizar macromoléculas no funcionales (proteínas, ácidos nucleicos, carbohidratos y lípidos). A la mayor parte de los precursores de la hidrolasa ácida se le agregan marcadores de M6P en forma más temprana en el complejo de Golgi. Con el objetivo de separar estas proteínas de otras en el Golgi y asegurar que se incorporarán a un lisosoma, hay receptores para M6P distribuidos en ciertas regiones de la RGT a las que se une la proteína de recubrimiento **clatrina** ([fig. 11-8B](#)). Las proteínas que contienen M6P se unen a estos receptores, tras lo cual la porción de la RGT que contiene las hidrolasas ácidas nuevas unidas a los receptores de M6P se desprende, acción que encierra a las proteínas lisosómicas nuevas en una vesícula de transporte. Las vesículas dirigidas a los lisosomas se fusionan con los **endosomas**, vesículas de transporte generadas por endocitosis a partir de la membrana plasmática. El pH dentro del precursor lisosómico se reduce gracias al ingreso de protones (H^+) mediante bombeo. A continuación el recubrimiento de clatrina se pierde y las proteínas nuevas se disocian de sus receptores de M6P, que se reciclan hacia la RGT para uso posterior. La M6P unida a los precursores de las hidrolasas ácidas pierde el fosfato unido a sus residuos de manosa, lo que permite a aquellos convertirse en enzimas funcionales dentro del lisosoma.

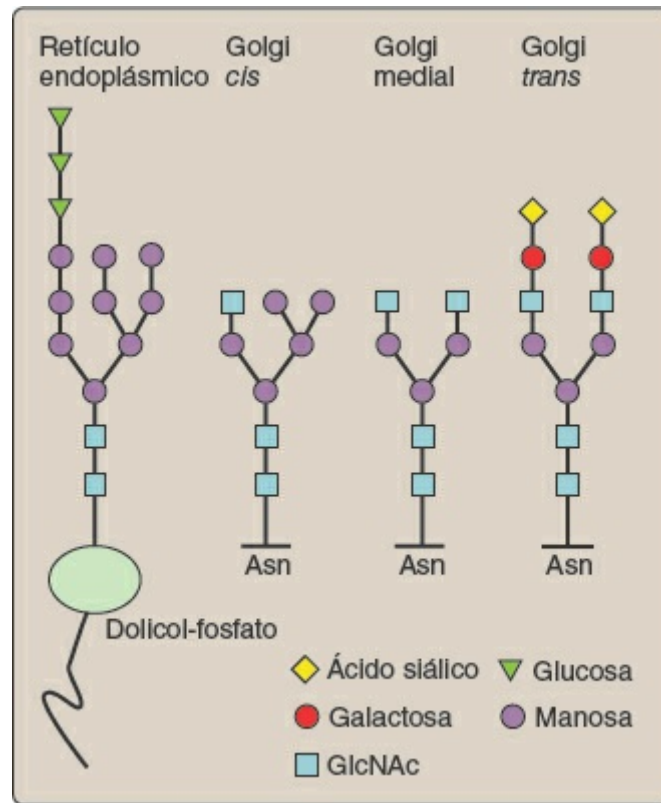


Figura 11-7
Procesamiento en el Golgi.

Debido a que la vía por defecto para las proteínas que se sintetizan en los ribosomas unidos es la secreción celular, los defectos del marcado de las hidrolasas ácidas precursoras determinan su expulsión de la célula como proteínas no funcionales. Por ejemplo, la pérdida de la actividad de la GlcNAc-1PT da origen a la secreción de hidrolasas ácidas en vez de su incorporación a los lisosomas.

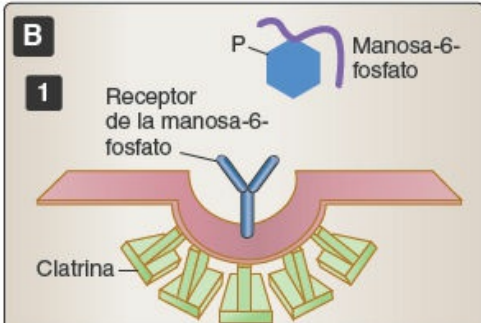
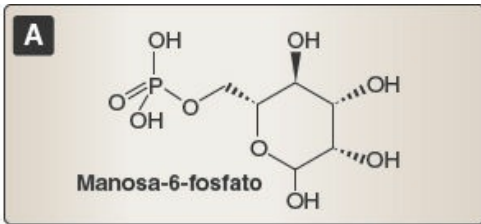
Aplicación clínica 11-1: El tráfico lisosómico independiente de manosa-6-fosfato de la glucocerebrosidasa

En ausencia de actividad de la GlcNAc-1PT, caso en que se esperaría que los precursores de la hidrolasa ácida fueran secretados por mecanismos constitutivos en vez de ser dirigidos a los lisosomas, la hidrolasa ácida glucosidasa β lisosómica aún puede llegar a estos organelos, lo que sugiere que existe una señal distinta a la M6P que la marca para su tráfico lisosómico. En vez de recurrir al sistema de marcado con M6P, los precursores de la glucosidasa β se unen a la proteína integral tipo 2 de la membrana lisosómica (LIMP-2, *lysosomal integral membrane protein type 2*) de manera dependiente del pH. Estudios recientes confirmaron que la LIMP-2 no es un sustrato de la GlcNAc-1PT, y no contiene M6P. Por ende, la glucosidasa β , la enzima que muestra deficiencia en individuos con enfermedad de Gaucher, transita hacia los lisosomas de manera independiente a la M6P y sus receptores.

Heredada como un trastorno autosómico recesivo, la enfermedad de Gaucher se debe a mutaciones del gen de la glucosidasa β (*GBA*) que suele codificar a la glucocerebrosidasa β . Esta afección se caracteriza por la acumulación de glucocerebrósido en los macrófagos, así como su acumulación en bazo, hígado, médula ósea, riñones, pulmón y/o cerebro, lo que depende de la variante del trastorno. Considerada el trastorno por almacenamiento lisosómico más común, la enfermedad de Gaucher tiene tres variantes, los tipos I, II y III, que se definen a partir de la naturaleza de las mutaciones heredadas. La tipo I es la más frecuente, y los individuos afectados muestran debilidad esquelética a la vez que ingurgitación fosfolipídica en las células

de la médula ósea que les genera deficiencia de células hemáticas tanto de la serie roja como la blanca. Los tipos II y III muestran afectación neurológica, con el tipo II como el que suele inducir la muerte antes de los 2 años de edad, mientras en los tipos I y II el paciente alcanza la edad adulta.

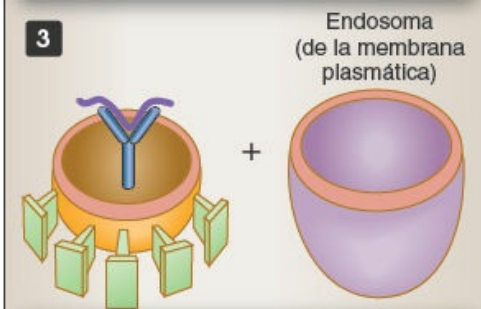
- 2. Secreción a partir de la célula:** las proteínas nuevas que salen de la RGT y no están destinadas a actuar en los lisosomas o insertarse en la membrana plasmática se excretan de la célula. Muchas proteínas son liberadas de la célula tan pronto como su vesícula de transporte puede fusionarse con la membrana plasmática. Otras proteínas se almacenan en el citoplasma dentro de su vesícula de transporte (que en ocasiones se denomina gránulo) hasta el momento en que su liberación de la célula resulta apropiada.
 - a. Secreción constitutiva:** las vesículas que transportan a casi todas las proteínas secretoras dejan la RGT y se fusionan con la membrana plasmática cercana en un proceso continuo para liberar su contenido hacia el exterior de la célula (fig. 11-9). Este proceso se conoce como secreción constitutiva y opera para las proteínas liberadas con regularidad a partir de la célula que las sintetiza. Las proteínas de la matriz extracelular, entre ellos colágeno, elastina y fibronectina, son ejemplos de proteínas que muestran secreción constitutiva a partir de las células en los tejidos conectivos (*véase también el capítulo 2*).



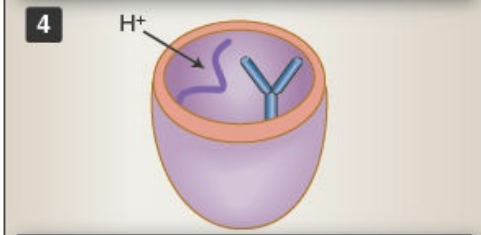
Los precursores lisosómicos que contienen marcas de manosa-6-fosfato identifican los receptores de la manosa-6-fosfato en las regiones con recubrimiento de clatrina del *trans* Golgi.



Las proteínas que contienen manosa-6-fosfato se unen a sus receptores en las regiones recubiertas con clatrina del Golgi *trans*, y la membrana de este último comienza a gemar.



Las secciones recubiertas con clatrina geman, encerrando a los precursores lisosómicos unidos a los receptores de la manosa-6-fosfato.



El recubrimiento de clatrina se pierde, la vesícula de transporte se fusiona con un endolisosoma y la disminución del pH permite la liberación de los precursores de las enzimas lisosómicas a partir de sus receptores.

Figura 11-8
Desplazamiento de las proteínas nuevas hacia los lisosomas.

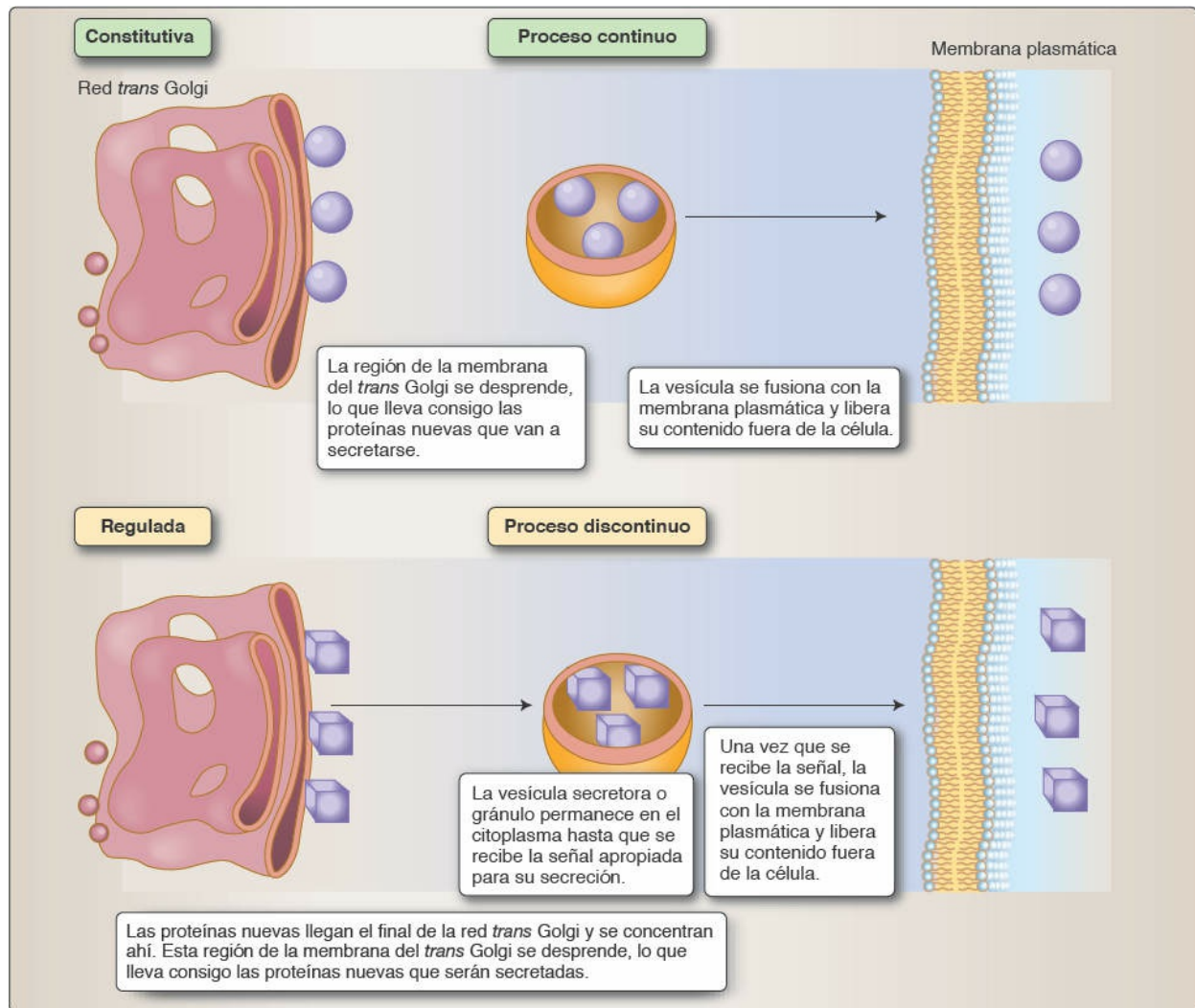


Figura 11-9
Secreción constitutiva y regulada.

- b. Secreción regulada:** otras proteínas son liberadas de las células solo en ciertos momentos, en un proceso discontinuo que se conoce como secreción regulada o **exocitosis**. Las proteínas que se liberan de este modo suelen desempeñar papeles reguladores importantes. Se concentran en la RGT antes de su liberación en una vesícula de transporte (sin embargo, ya no se considera que la clatrina participe como proteína de cubierta durante la secreción regulada). Estas proteínas se retienen entonces en el citoplasma, dentro de estas vesículas o gránulos de almacenamiento, hasta que se recibe el estímulo apropiado para su secreción. Por ejemplo, la insulina se libera a partir de las células β de los islotes de Langerhans del páncreas solo en respuesta al incremento de la glucemia.

III. TRÁFICO DE PROTEÍNAS SINTETIZADAS EN LOS

RIBOSOMAS LIBRES

Las proteínas destinadas a permanecer en el citosol o actuar en el núcleo, en las mitocondrias o los peroxisomas se sintetizan en ribosomas libres (véase [fig. 11-2](#)). Los ribosomas que sintetizan estas proteínas permanecen libres debido a que las proteínas carecen de un péptido señal *N*-terminal que haga que el ribosoma se una al RE. Sin embargo, otras características estructurales de las proteínas nuevas pueden fungir como marcadores para dirigirlos hacia ciertos organelos. La vía por defecto para las proteínas que se sintetizan en los ribosomas libres permanecen en el citosol. Si a las proteínas precursoras nucleares, mitocondriales o peroxisómicas no se les incorporan señales correctas permanecen en el citosol en estado no funcional.

A. Proteínas citosólicas

Las proteínas intracelulares que actúan fuera de los límites de los organelos se consideran proteínas citosólicas. Algunos ejemplos son las proteínas estructurales del citoesqueleto, como la actina y la tubulina (véase el [capítulo 4](#)). Además, las enzimas que participan en el metabolismo de los carbohidratos, incluidas las de la glucólisis (degradación de la glucosa para la obtención de ATP) y el metabolismo del glucógeno (una molécula para almacenamiento de glucosa), actúan en el citosol. Estas proteínas carecen de un péptido señal *N*-terminal y sus ribosomas permanecen libres. No poseen otras características estructurales que les lleven a ser captadas por algún otro organelo.

B. Proteínas nucleares

El núcleo aloja al ácido desoxirribonucleico (ADN) genómico de la célula. Además, debe contener proteínas, entre otras las enzimas necesarias para la replicación del ADN y su transcripción (véanse también los [capítulos 8 y 9](#)). El ARN mensajero (ARNm) que codifica a estas proteínas nucleares sale del núcleo para traducirse en los ribosomas del citosol. Casi todas las proteínas que acceden al núcleo contienen una **señal de localización nuclear** (SLN) que les permite pasar por un poro nuclear. Hay distintos tipos de SLN, compuestas por secuencias variables de aminoácidos. Todas las secuencias de localización nuclear tienen en común formar un enlace fuerte con la **importina**, una proteína que facilita el ingreso al núcleo. Juntas, la importina y la proteína recién sintetizada que posee una SLN, se unen a un receptor en la cubierta nuclear y se desplazan por un poro nuclear ([fig. 11-10](#)). Una vez dentro de los límites de la cubierta nuclear la importina se disocia de su carga proteica (en un proceso que depende del trifosfato de guanosina [GTP]) y de este modo la proteína nuclear libre recién sintetizada alcanza su sitio de destino.

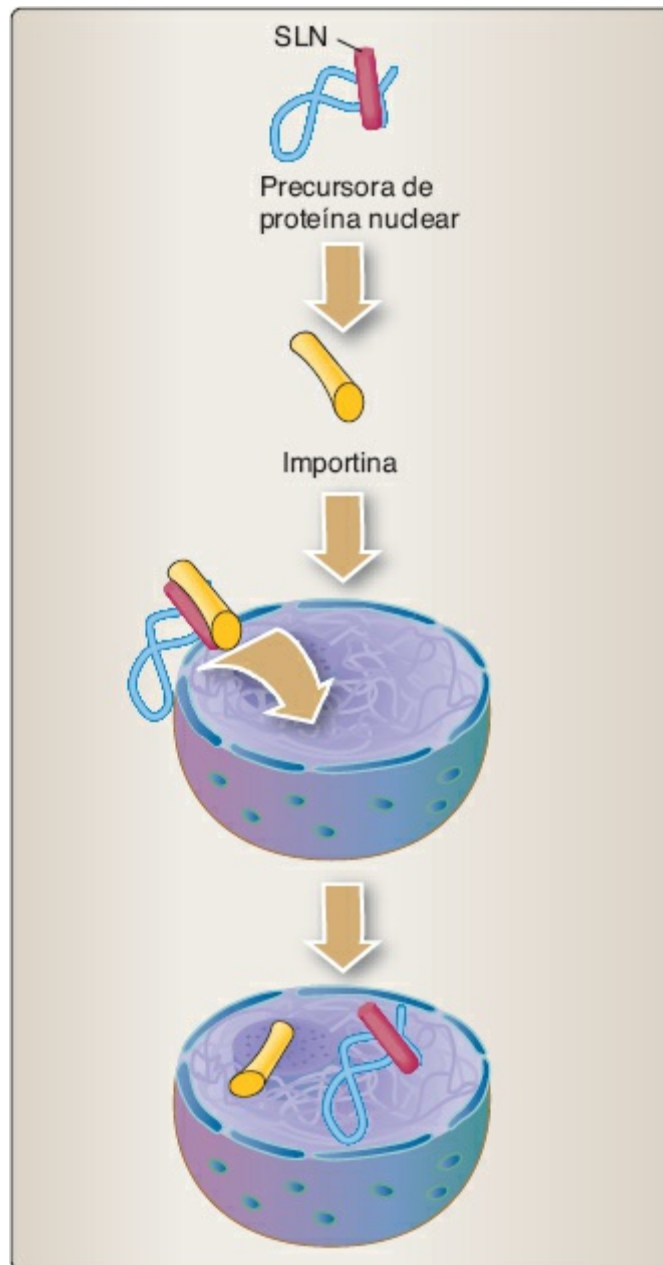


Figura 11-10
Transporte al interior del núcleo.

C. Proteínas mitocondriales

Las mitocondrias contienen su propio ADN y también tienen ribosomas para la síntesis de proteínas. Sin embargo, solo alrededor de 1% de las proteínas en las mitocondrias está codificado en el ADN mitocondrial. El resto está codificado en el ADN nuclear y se sintetiza en los ribosomas del citosol. Estas proteínas incluyen aquellas que participan en la fosforilación oxidativa para incrementar la cantidad de ATP obtenido a partir de la degradación de la glucosa (*véanse también los capítulo 5 y LIR. Bioquímica*, pp. 101-104). Deben ser importadas hacia el interior de las mitocondrias desde el citosol, y cuentan con una secuencia *N*-terminal para importación mitocondrial (fig. 11-11). Las proteínas se mantienen desplegadas antes de ingresar a las mitocondrias mediante la unión de **proteínas chaperonas** cuya actividad depende de ATP. El complejo de la

translocasa de la membrana mitocondrial externa (TOM, *translocase of outer mitochondrial membrane*) importa las proteínas mitocondriales nuevas a través de esa primera barrera. A continuación se unen al complejo de la translocasa de la membrana mitocondrial interna (TIM, *translocase of inner mitochondrial membrane*) que les permite ingresar a la matriz mitocondrial. Se recurre al ATP y el potencial de membrana para impulsar la importación de proteínas hacia el espacio interno (matriz) de la mitocondria.

D. Proteínas peroxisómicas

Los peroxisomas contienen enzimas hidrolíticas que deben introducirse a los organelos a partir del citosol (*véase también* el [capítulo 5](#)). Las proteínas destinadas a actuar en los peroxisomas contienen un tripéptido (serie de tres aminoácidos) C-terminal o carboxiterminal (el extremo distal de la proteína que va a sintetizarse) que funge como señal para dirigirlas al peroxisoma ([fig. 11-12](#)). La relevancia del transporte apropiado hacia los peroxisomas lo ilustra el síndrome de Zellweger, inducido por un defecto del transporte hacia estos organelos en hígado, riñones y cerebro. Los individuos afectados no suelen sobrevivir más allá de los 6 meses de edad.

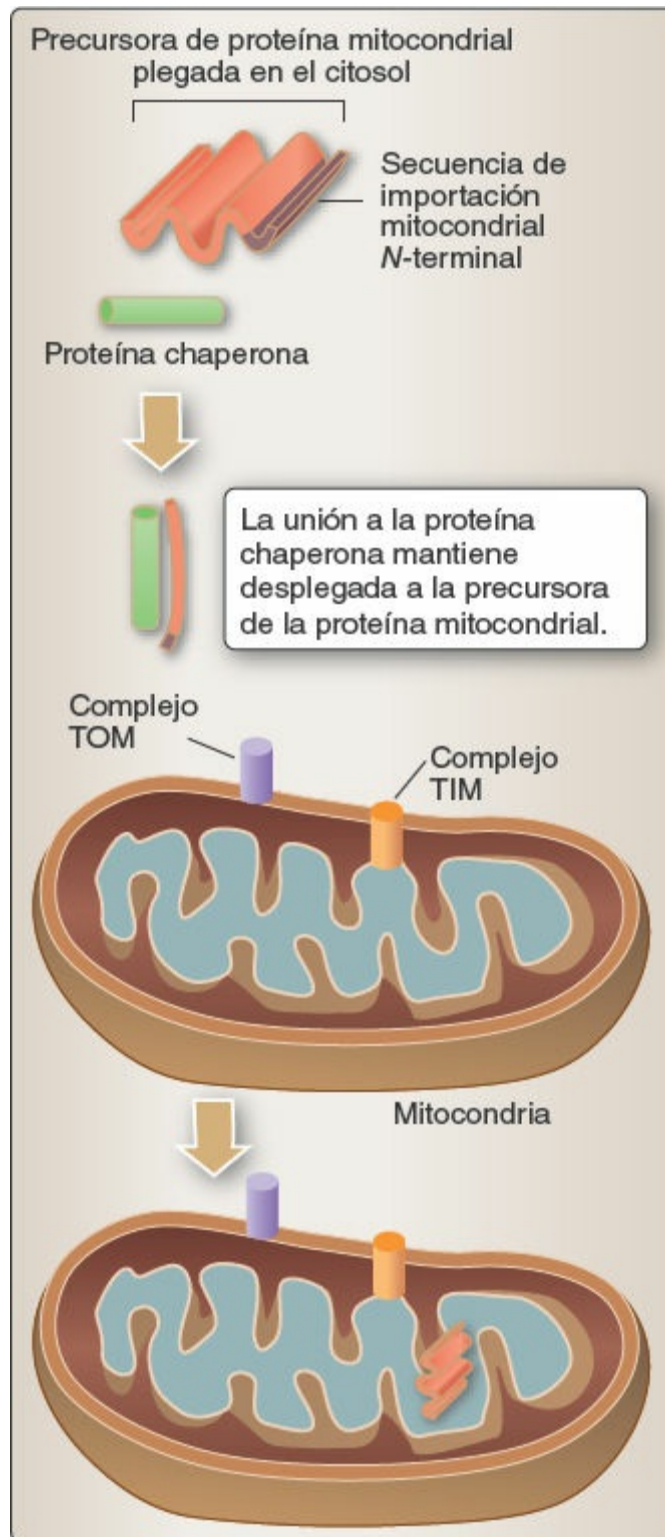


Figura 11-11
Transporte al interior de la mitocondria.

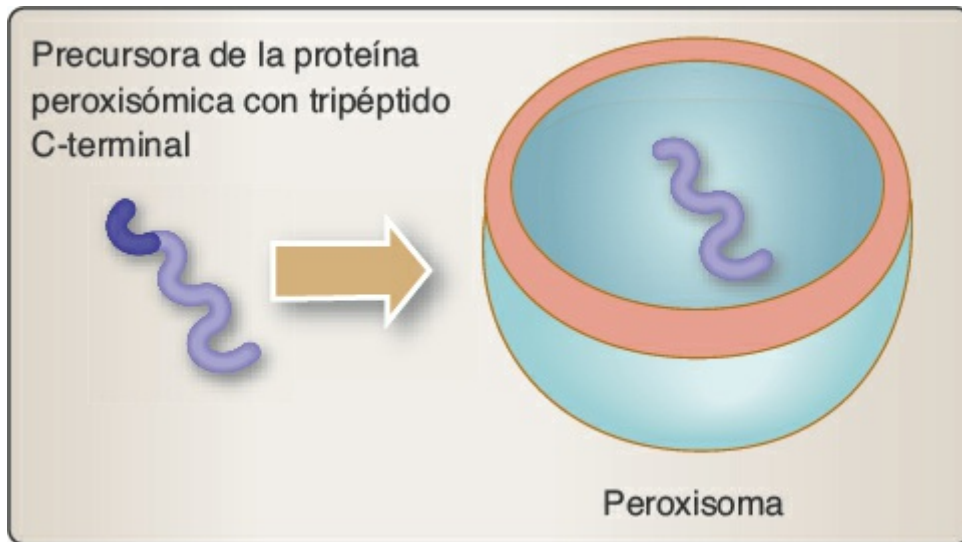


Figura 11-12

Transporte al interior de los peroxisomas.

Resumen del capítulo

- Las proteínas se sintetizan ya sea en ribosomas libres o ribosomas unidos al retículo endoplásmico.
- Los ribosomas se unen al retículo endoplásmico cuando las proteínas que sintetizan contienen un péptido señal *N*-terminal o líder.
- Los ribosomas permanecen libres cuando las proteínas que se sintetizan carecen de un péptido líder.
- La vía por defecto para las proteínas sintetizadas en los ribosomas unidos es su ingreso al lumen del retículo endoplásmico, pasar luego al complejo de Golgi y después ser secretadas de la célula.
- Las proteínas destinadas a actuar en los lisosomas reciben una marca de manosa-6-fosfato en el Golgi.
- Las proteínas que se secretan de la célula se liberan ya sea en forma constitutiva o regulada.
- Las proteínas que se sintetizan en los ribosomas libres permanecen en el citosol, a menos que cuenten con una marca que las dirija al núcleo, las mitocondrias o los peroxisomas.

Preguntas de estudio

Elija la RESPUESTA correcta.

- 11.1 Un ribosoma unido al retículo endoplásmico participa en la traducción de una proteína nueva. El destino final de esa proteína puede ser:
- El citosol.
 - Un lisosoma.
 - Una mitocondria.
 - El núcleo.
 - Un peroxisoma.

Respuesta correcta = B. Las proteínas lisosómicas se sintetizan en ribosomas unidos al retículo endoplásmico. Las proteínas citosólicas, mitocondriales, nucleares y peroxisómicas se sintetizan en ribosomas libres.

- 11.2 El destino final programado de una proteína nueva es un peroxisoma. Sin embargo, la señal para direccionamiento peroxisómico no se incorpora en forma adecuada a su precursora. Por tanto el destino final de esa proteína será:

- A. El citosol.
- B. Un lisosoma.
- C. Una mitocondria.
- D. El núcleo.
- E. El exterior de la célula.

Respuesta correcta = A. Las proteínas peroxisómicas se sintetizan en los ribosomas libres, y la vía por defecto es su permanencia en el citosol. Las proteínas lisosómicas se sintetizan en ribosomas unidos y se desplazan por el retículo endoplásmico y el complejo de Golgi. Tanto las proteínas mitocondriales como las nucleares se sintetizan en ribosomas libres. Ambas requieren marcas distintas a las señales de direccionamiento al peroxisoma, con el objetivo de ingresar a sus organelos de destino. La secreción a partir de la célula es la vía por defecto para las proteínas sintetizadas en los ribosomas unidos.

- 11.3 A una proteína precursora cuya finalidad es actuar en un lisosoma no se le agrega una marca lisosómica apropiada mientras se le procesa. Por tanto, la proteína será enviada a
- A. Un peroxisoma.
 - B. Una mitocondria.
 - C. El citosol.
 - D. El núcleo.
 - E. El exterior de la célula.

Respuesta correcta = E. Las proteínas lisosómicas se sintetizan en los ribosomas unidos, y la vía por defecto para ellas es la secreción de la célula. Si no se le incorpora la marca lisosómica de manosa-6-fosfato a la precursora destinada al lisosoma se le enviará fuera de la célula. Las proteínas citosólicas, mitocondriales, nucleares y peroxisómicas se sintetizan en ribosomas libres, y su destino por defecto es permanecer en el citosol.

- 11.4 ¿Qué organelo es la parada siguiente en el tráfico normal de una proteína que sale del retículo endoplásmico?
- A. Complejo de Golgi.
 - B. Lisosomas.
 - C. Mitocondrias.
 - D. Núcleo.
 - E. Peroxisomas.

Respuesta correcta = A. El complejo de Golgi es la parada siguiente en el tráfico de una proteína que sale del retículo endoplásmico. Las proteínas contenidas en el retículo endoplásmico se sintetizan en ribosomas unidos. Los ribosomas libres sintetizan proteínas para las mitocondrias, el núcleo y los peroxisomas. Ninguna de estas ingresa al retículo endoplásmico. El lisosoma es el destino final de algunas proteínas sintetizadas en ribosomas unidos al retículo endoplásmico. Tras dejar el complejo de Golgi las proteínas lisosómicas son enviadas al lisosoma. Sin embargo, los lisosomas no constituyen la vía de desplazamiento principal para las proteínas sintetizadas en los ribosomas unidos.

- 11.5 Un niño de 3 meses de edad tiene un defecto que le genera imposibilidad para agregar manosa-6-fosfato a ciertas proteínas contenidas en el complejo de Golgi. Este defecto hará que existan proteínas anormales en:
- A. El complejo de Golgi.
 - B. Los lisosomas.
 - C. Las mitocondrias.
 - D. El núcleo.
 - E. La membrana plasmática.

Respuesta correcta = B. La manosa-6-fosfato es la marca que se agrega a las proteínas lisosómicas. Las proteínas que actúan en el Golgi no se modifican mediante la adición de manosa-6-fosfato. Las proteínas mitocondriales y nucleares se sintetizan en los ribosomas libres y no ingresan al Golgi. Las proteínas de la membrana plasmática pasan por el Golgi, pero no son marcadas con manosa-6-fosfato, que se utiliza para

dirigir a las proteínas hacia los lisosomas.

- 11.6 Para sufrir secreción constitutiva a partir de una célula, ¿cuál de los siguientes elementos debe contener una proteína recién producida en algún momento de su síntesis y procesamiento?
- A. Tripéptido C-terminal.
 - B. Clatrina.
 - C. Manosa-6-fosfato.
 - D. Péptido señal *N*-terminal.
 - E. Complejo TOM.

Respuesta correcta = D. Una proteína destinada a secretarse de una célula contendrá un péptido señal *N*-terminal. Este péptido señal dirige al ribosoma que traduce a la proteína a unirse al retículo endoplásmico. A partir de este, el polipéptido naciente se desplazará por el Golgi y luego hacia el exterior de la célula. El tripéptido C-terminal es una secuencia que dirige a una proteína hacia un peroxisoma. La clatrina es una proteína de cubierta que se detecta en forma transitoria en regiones de la membrana del Golgi implicadas en la concentración de tipos específicos de proteínas. La adición de manosa-6-fosfato es una modificación que sufren casi todas las precursoras de las hidrolasas ácidas, lo que les permite dirigirse a los lisosomas. El complejo TOM es el complejo de la translocasa de la membrana mitocondrial externa, que importa proteínas mitocondriales nuevas a través de la primera membrana mitocondrial o externa.

- 11.7 Un polipéptido naciente que se traduce en un ribosoma unido al retículo endoplásmico contiene la secuencia Asn-X-Thr. Esta secuencia definirá que la proteína
- A. Sea degradada en un lisosoma.
 - B. Sea glucosilada.
 - C. Sea retenida en el retículo endoplásmico.
 - D. Se dirija al núcleo.
 - E. Se transloque por la membrana mitocondrial interna.

Respuesta correcta = B. Los polipéptidos nacientes que contienen la secuencia de consenso Asn-X-Thr sufren *N*-glucosilación al ingresar al lumen del RE. Las macromoléculas no funcionales son los blancos principales de la degradación en los lisosomas. La señal Asn-X-Thr no hace que un polipéptido naciente sea retenido en el retículo endoplásmico o se dirija al núcleo, para lo cual se requiere una señal de localización nuclear. Se necesita una señal de importación mitocondrial *N*-terminal y la unión a proteínas chaperonas para la translocación a través de las membranas externa e interna de las mitocondrias.

- 11.8 Un niño de 4 meses de edad es valorado por debilidad muscular y tono muscular deficiente. La exploración física revela hepatomegalia (crecimiento del hígado) y estudios adicionales revelan la presencia de defectos cardíacos. Se identifica un exceso de glucógeno en las células de sus músculos, corazón e hígado. Se sospecha deficiencia de maltasa ácida. Con base en esta información, ¿cuál es la localización del glucógeno acumulado en las células afectadas?
- A. Citosol.
 - B. Golgi.
 - C. Lisosomas.
 - D. Mitocondrias.
 - E. Núcleo.

Respuesta correcta = C. Los hallazgos en este caso corresponden a un trastorno del almacenamiento lisosómico. Las hidrolasas ácidas, como la maltasa ácida, suelen actuar en los lisosomas para degradar el exceso de macromoléculas de tipos específicos. En este caso el glucógeno se está acumulando porque no es degradado por la maltasa ácida. Este cuadro clínico corresponde a la enfermedad de Pompe, un trastorno por almacenamiento lisosómico. El exceso de alguna macromolécula específica, como el glucógeno, no se identificaría en alguno de los otros sitios intracelulares mencionados, porque las enzimas líticas no suelen localizarse en esos organelos.

- 11.9 Los precursores de la glucocerebrosidasa β lisosómica se unen a la proteína LIMP-2 durante su tráfico hacia los lisosomas. Se ha demostrado que la LIMP-2 y la glucocerebrosidasa β no son sustratos de la GlcNAc-1PT. Con base en esta información el tráfico de la glucocerebrosidasa β hacia su sitio de

acción

- A. Sigue una vía de tráfico por defecto.
- B. Ocurre de manera independiente a la manosa-6-fosfato.
- C. Requiere una secuencia de consenso Asn-X-Ser.
- D. Implica ribosomas libres, no unidos al RE.
- E. Recurre a proteínas chaperonas que requieren ATP.

Respuesta correcta = B. Como se describió, el proceso es independiente de la manosa-6-fosfato, la marca común en los precursores de las proteínas lisosómicas. Ya que la GlcNAc-1PT no actúa sobre la enzima o su proteína de unión LIMP-2, estas no contendrán manosa-6-fosfato. La vía por defecto haría que la proteína sufriera secreción constitutiva a partir de la célula y no llegara al lisosoma. La *N*-glucosilación ocurre en proteínas que cuentan con la secuencia de consenso Asn-X-Ser al ingresar al RE. Las proteínas lisosómicas se traducen en ribosomas unidos al RE. La incapacidad para fungir como sustrato de la GlcNAc-1PT no implica que la proteína se haya sintetizado en un ribosoma libre. Las proteínas chaperonas que requieren ATP se usan para introducir las proteínas a las mitocondrias.

- 11.10 ¿A cuál de las moléculas siguientes debe unirse la señal de localización nuclear de una proteína destinada a ubicarse en el núcleo para facilitar su entrada a ese organelo?
- A. Proteínas chaperonas.
 - B. Clatrina.
 - C. Dolicol.
 - D. GlcNAc.
 - E. Importina.

Respuesta correcta = E. Las proteínas que acceden al núcleo cuentan con señales de localización nuclear que se unen a la importina para facilitar su ingreso al núcleo. La clatrina es una proteína de recubrimiento que ayuda a concentrar y localizar proteínas en ciertas regiones del Golgi. Las proteínas chaperonas facilitan el ingreso a las mitocondrias. El dolicol es un portador ubicado en el RE para los oligosacáridos ramificados de 14 azúcares que contienen GlcNAc, y participa en la *N*-glucosilación de proteínas a su ingreso al lumen del RE.

Degradación de las proteínas

12

I. GENERALIDADES

Todas las proteínas se encuentran en equilibrio dinámico con su medio circundante, y sus concentraciones se ajustan de manera continua en respuesta a las necesidades fisiológicas y ambientales cambiantes. Las concentraciones de proteínas intracelulares se mantienen mediante una regulación balanceada entre su síntesis y degradación. La degradación de las proteínas permite a una célula contar con una provisión constante de aminoácidos libres, que se liberan durante la degradación de las proteínas. La degradación también impide la acumulación excesiva de proteínas anormales.

Las proteínas tienen vidas medias diversas pero finitas dentro de las células y de manera eventual se degradan mediante sistemas proteolíticos especializados. Las proteínas con vidas medias cortas y las que tienen algún tipo de defecto suelen ser degradadas por un sistema que requiere ATP. Un segundo sistema de degradación que recurre a enzimas hidrolíticas potentes opera en los lisosomas. La degradación lisosómica es importante para el reciclado de los aminoácidos de las proteínas unidas a membrana y extracelulares, y también de aquellas con vidas medias más prolongadas.

II. VÍAS DE DEGRADACIÓN INTRACELULAR DE LAS PROTEÍNAS

Existe una variación enorme en las vidas medias de las proteínas; la vida media es un reflejo directo del papel que tiene la proteína en la célula. Las proteínas con vida media breve, de segundos a minutos, se eliminan mediante una vía de degradación de proteínas dependiente de ATP que opera en el citosol. Este sistema también es importante para la degradación de las proteínas defectuosas y dañadas, y para las enzimas reguladoras principales de las vías metabólicas al final de su periodo de vida. Esta vía dependiente de energía está mediada por las proteínas que forman el complejo del proteosoma que lleva a cabo la escisión hidrolítica de las proteínas blanco.

El segundo sistema para la degradación de proteínas recurre a los lisosomas ubicados en las células. Enzimas hidrolíticas potentes dentro de los lisosomas, conocidas de manera colectiva como hidrolasas ácidas, actúan para degradar las moléculas biológicas, entre ellas las proteínas. En general los lisosomas degradan las proteínas que actuaban en membranas, fuera de las células y aquellas con vidas medias

prolongadas, al llegar al final de su vida útil (fig. 12-1).

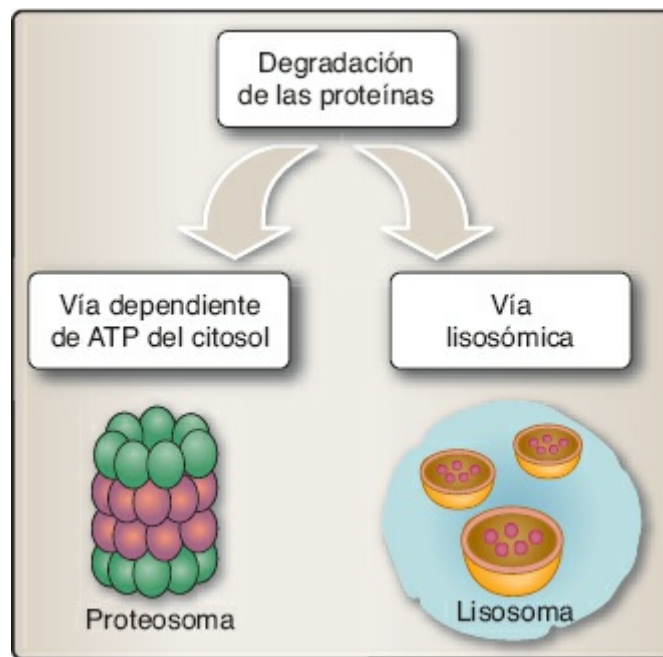


Figura 12-1

Vías de degradación de las proteínas.

A. Mecanismo general de la degradación de proteínas en los lisosomas

Los lisosomas son organelos circundados por membrana que contienen enzimas digestivas, incluidas las que funcionan como lipasas, nucleasas y proteasas. El interior del lisosoma es más ácido que el citosol (pH 4.8 vs. 7.2). Esta compartimentalización o segregación de las enzimas lisosómicas es importante para prevenir la degradación descontrolada de los contenidos celulares funcionales por la acción de estas enzimas digestivas potentes. Una vía para la captación de las moléculas que deben degradarse es la **auto-fagia**, un proceso por el que se forman vesículas a partir de porciones del retículo endoplásmico (autofagosomas), que engloban cantidades pequeñas de citoplasma u organelos específicos (fig. 12-2). La fusión de las vesículas con los lisosomas deriva en la liberación de las enzimas hidrolíticas lisosómicas, lo que permite que degraden las macromoléculas. Si bien existen varias vías para la autofagia, que permiten la degradación tanto selectiva como no selectiva de las proteínas, también comparten varios pasos, lo que les hace tanto específicas como flexibles.

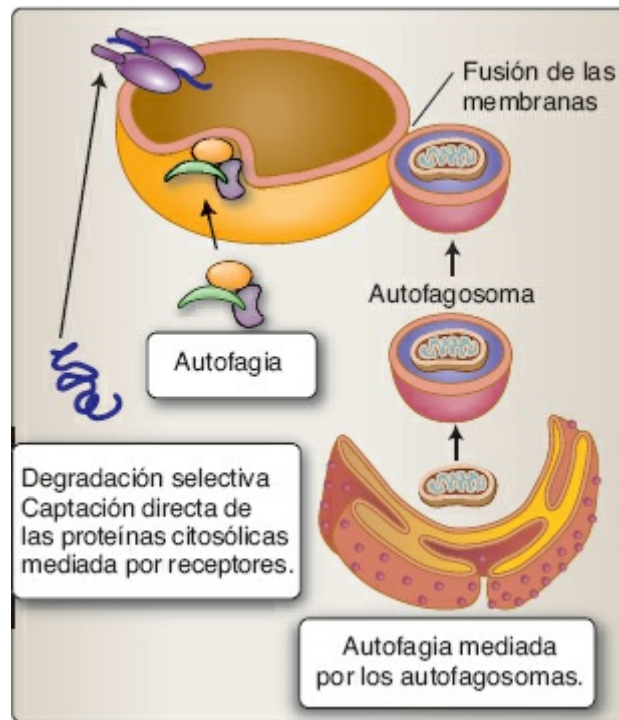


Figura 12-2
Esquema general de la degradación lisosómica de las proteínas.

Aplicación clínica 12-1: la autofagia y los trastornos neurodegenerativos

En las enfermedades crónicas degenerativas, como la de Huntington, Alzheimer y Parkinson, existe una acumulación anómala de proteínas defectuosas en el tejido nervioso. Puesto que se había demostrado que los autofagosomas se acumulaban en el cerebro de los pacientes con estos trastornos, se pensaba que la autofagia contribuía a la patogenia de estas enfermedades. Sin embargo, evidencia reciente más sólida sugiere que la autofagia puede de hecho participar en la protección contra varios trastornos neurodegenerativos. Y la acumulación de autofagosomas se considera ahora ante todo una representación de la activación de la autofagia como respuesta fisiológica benéfica en estas condiciones patológicas.

Degradación lisosómica selectiva

En ciertas circunstancias, los lisosomas degradan de manera selectiva a las proteínas del citosol. Un ejemplo de degradación selectiva se observa durante la inanición, en que las proteínas que contienen la secuencia de aminoácidos Lys-Phe-Glu-Arg-Gln se convierten en blanco de los lisosomas. Este proceso también requiere el desdoblamiento de las cadenas polipeptídicas de la proteína (mediada por chaperonas del citosol) y un receptor de la membrana lisosómica para transportar a las proteínas a través de la membrana. Las proteínas blanco suelen tener vidas medias largas y tienden a ser moléculas dispensables, que bajo condiciones de estrés e inanición se sacrifican para liberar aminoácidos y producir energía para sostener las reacciones metabólicas básicas (véase [fig. 12-2](#)).

B. Degradación en el proteosoma

La vía del proteosoma dependiente de ATP implica a la proteína **ubiquitina**. Se trata de una proteína con gran conservación evolutiva que contiene 76 aminoácidos y que, como su nombre sugiere, tiene distribución ubicua en el reino

eucariota. Las proteínas destinadas a la destrucción por la vía del proteosoma son marcadas mediante la unión covalente de ubiquitina, y sufren degradación subsecuente en un complejo proteolítico denominado **proteosoma** (véase [fig. 12-1](#)).

- 1. Ubiquitinación de las proteínas:** la ubiquitinación es un proceso con regulación precisa e importancia crítica para la degradación de las proteínas. La ubiquitina se enlaza por medios covalentes a las proteínas en una vía dependiente de ATP que implica a tres enzimas independientes, E1, E2 y E3 ([fig. 12-3](#)). Estas reacciones traen consigo el enlace del residuo carboxiterminal de glicina de la ubiquitina con un residuo lisilo en la proteína que va a degradarse. El proceso ocurre mediante una secuencia de tres pasos que requiere que la enzima activadora de la ubiquitina, E1, se una en principio a la ubiquitina, que luego se transfiere a la enzima de conjugación de la ubiquitina, E2. La ligasa de la ubiquitina, E3, promueve entonces la transferencia de esta sustancia de la E2 al residuo lisilo de la proteína que la E3 reconoce como seleccionada para degradación. En general las proteínas sufren poliubiquitinación, con la adición de varias moléculas de ubiquitina, que forman una cadena al unirse un residuo lisilo de una molécula de ubiquitina con el extremo carboxiterminal de la ubiquitina adyacente. Al parecer se requiere un mínimo de cuatro moléculas de ubiquitina en la proteína blanco para lograr su degradación eficiente.
- 2. Modalidades de reconocimiento de los sustratos para su degradación:** las vidas medias de las proteínas se correlacionan con su residuo aminoterminal. En general las proteínas con un residuo Met, Ser, Ala, Thr, Val o Gly *N*-terminal tienen vidas medias superiores a 20 h, en tanto las proteínas con Phe, Leu, Asp, Lys o Arg *N*-terminal tienen vidas medias de 3 min o menos. Las proteínas ricas en Pro (P), Glu (E), Ser (S) y Thr (T) (proteínas “PEST”) se degradan con más rapidez que otras. Otros mecanismos para reconocimiento incluyen la identificación de sustratos fosforilados, la detección de proteínas auxiliares unidas al sustrato y el reconocimiento de proteínas anormales mutadas. Distintas clases de enzimas (ligasas E3 —véase más adelante) están implicadas en cada vía para la degradación de sustratos específicos, como se muestra en la [figura 12-4](#).
- 3. Proteosoma:** el proteosoma es un complejo 26S grande de proteínas, constituido por cerca de 60 subunidades proteicas, y con una estructura que recuerda a un gran cilindro tapado por ambos extremos ([fig. 12-5](#)). Contiene un núcleo central 20S y una partícula reguladora 19S en cada extremo. La partícula central 20S tiene configuración en barril y está integrada por cuatro anillos. Los anillos externos están compuestos por siete subunidades alfa, en tanto el anillo interno está formado por siete subunidades beta. Algunas de las subunidades beta tienen actividad de proteasa.

La partícula reguladora 19S es importante para varias actividades, entre ellas el reconocimiento y la unión de las proteínas poliubiquitinadas, la eliminación de la ubiquitina, el desplegamiento del sustrato proteico y la translocación hacia su

elemento central. Estas funciones diversas son facilitadas por la composición de partículas 19S del complejo, integradas por varias ATPasas y otras enzimas. Las proteínas extendidas se hidrolizan entonces en el elemento central para obtener péptidos de menor tamaño. Los péptidos más pequeños emergen por el extremo opuesto de la partícula 20S y son degradados en mayor medida por las peptidasas citosólicas (fig. 12-5).

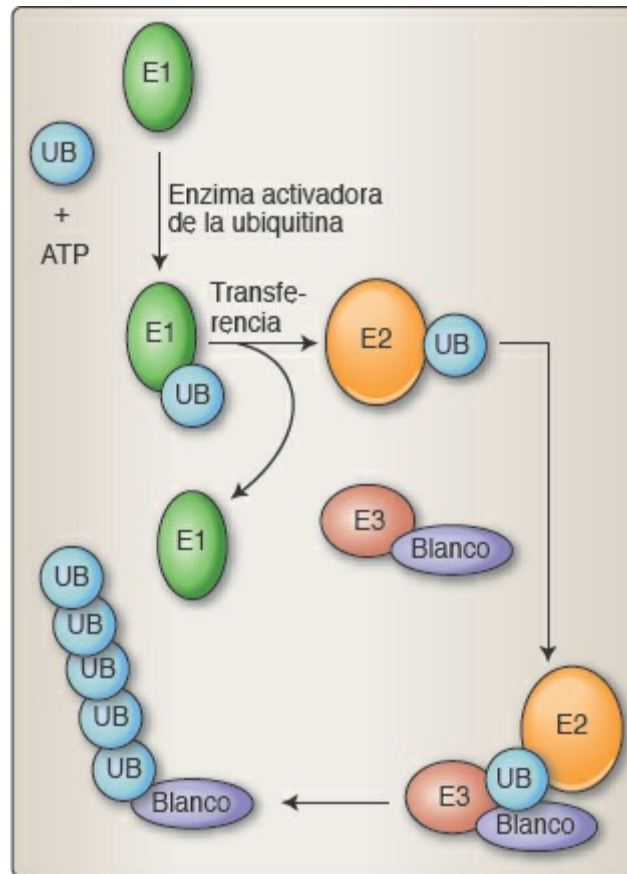


Figura 12-3
Pasos en la ubiquitinación de las proteínas. UB, ubiquitina.

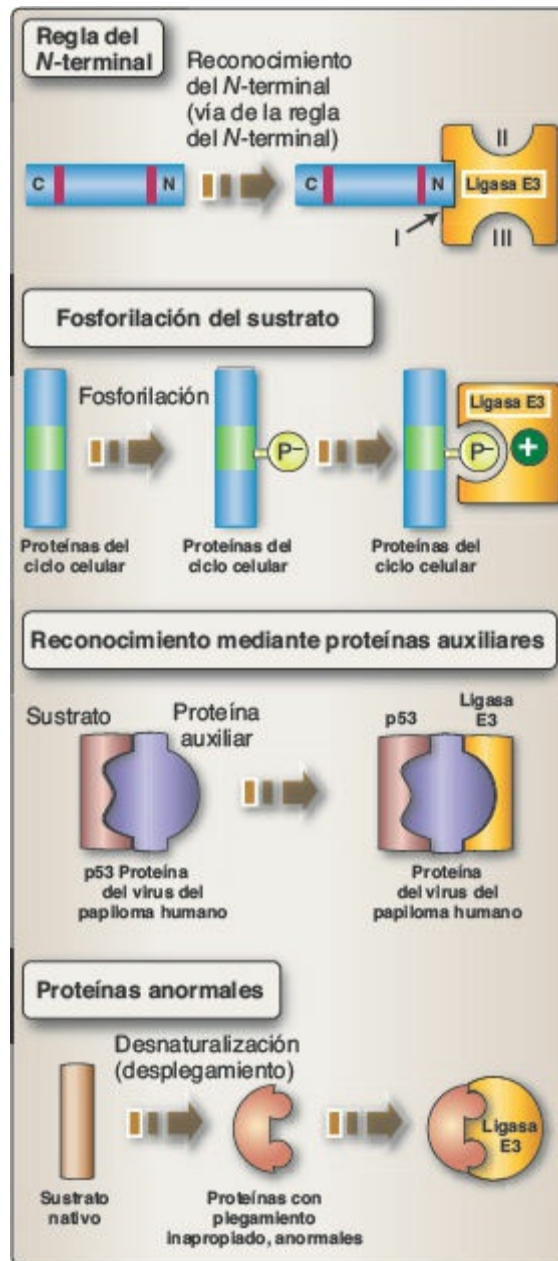


Figura 12-4
Modalidades de reconocimiento de los sustratos para su degradación.

Aplicación clínica 12-2: los virus del papiloma humano inductores de cáncer marcan como blanco para degradación a las proteínas celulares del hospedero

Se acepta en gran medida que ciertos virus del papiloma humano (VPH), entre ellos los tipos 16 y 18, desempeñan un papel etiológico en la carcinogénesis cervicouterina. Las oncoproteínas principales de estos VPH están codificadas en los genes E6 y E7, que son los únicos genes virales que suelen retenerse y expresarse en las células cancerosas positivas a VPH. La proteína supresora tumoral p53 (véanse los capítulos 21 y 22) es un blanco para estas cepas de VPH de alto riesgo. Sin embargo, a diferencia de la mayor parte de los cánceres humanos, en que p53 sufre inactivación por mutaciones de sentido erróneo, su mecanismo de inactivación en el cáncer cervicouterino es único. La p53 es seleccionada como blanco por la oncoproteína E6 del VPH, que se une a ella y utiliza a la ligasa de proteínas ubiquitinadas E6-AP de la célula para identificar a la p53 como blanco para degradación (véase fig. 12-3). En células normales la p53

suele ser el blanco de degradación de una ligasa de ubiquitina diferente denominada Mdm2 (una ligasa E3) y no la E6-AP. Mientras algunas clases de proteínas E3 funcionan como adaptadoras que permiten a las enzimas E2 formar complejos con sus sustratos (la clase RING de proteínas a las que pertenece la Mdm2), la E6-AP pertenece a una clase de ligasas de proteínas ubiquitinadas denominadas HECT E3, que transfieren en forma directa la ubiquitina a sus sustratos.

Aplicación clínica 12-3: inhibidores del proteosoma como agentes antineoplásicos

El bortezomib es el primer inhibidor del proteosoma de uso terapéutico que se prueba en humanos. Está autorizado para tratar el mieloma múltiple (cáncer de las células plasmáticas) y células del manto en linfoma (un cáncer raro de los linfocitos). El fármaco es un péptido y se une al sitio catalítico del proteosoma 26S e inhibe la degradación de las proteínas. Se piensa que el bortezomib inhibe la degradación de factores proapoptóticos, con lo que incrementa la muerte de las células cancerosas mediante apoptosis. Pueden existir otros mecanismos responsables de la efectividad del fármaco.

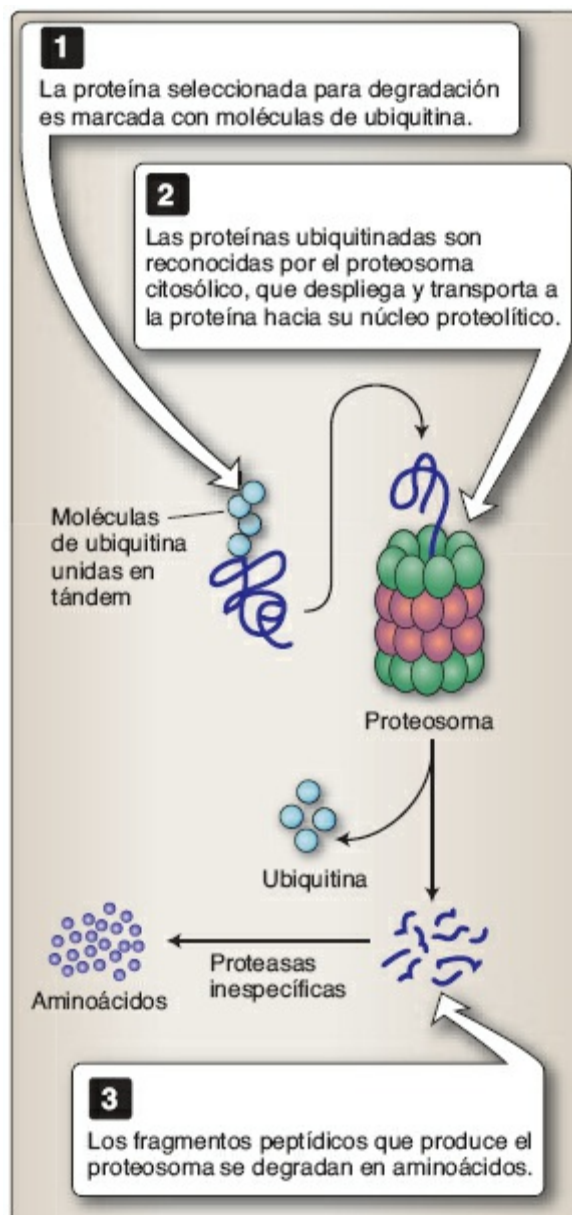


Figura 12-5

Resumen del capítulo

- Todas las proteínas se degradan de manera eventual mediante el sistema proteolítico de la célula.
- Los dos sistemas para la degradación de las proteínas son la vía de degradación lisosómica y la vía de la degradación proteosómica dependiente de ATP.
- Las proteínas con vidas medias más cortas se degradan por la vía del proteosoma, en tanto para las proteínas con vidas medias más largas se recurre a la vía lisosómica.
- La autofagia por la vía lisosómica es importante para la generación de energía y aminoácidos en condiciones de estrés celular.
- Las proteínas destinadas a la degradación se enlazan por medios covalentes a una cadena de residuos de ubiquitina.
- La degradación en el proteosoma es desencadenada por un proceso escalonado que requiere enzimas que agregan ubiquitina a la proteína destinada a la degradación.
- Los proteosomas son complejos proteínicos grandes que llevan a cabo la degradación de las proteínas para obtener péptidos más pequeños, al tiempo que regeneran la ubiquitina.
- La vida media de la proteína está determinada tanto por el residuo aminoterminal como por su composición de aminoácidos.

Preguntas de estudio

Elija la **RESPUESTA** correcta.

12.1 La autofagia se refiere a

- A. La eliminación y la degradación subsecuente de vesículas limitadas por membrana dentro de las células:
- B. La degradación de proteínas citoplásmicas en el compartimiento lisosómico.
- C. Un proceso que genera energía y aminoácidos cuando una célula está bajo estrés.
- D. La formación de un autofagosoma, seguida por la digestión mediada por hidrolasas lisosómicas.
- E. Todas las anteriores.

Respuesta correcta = E. La autofagia es un proceso por el que los organelos o las proteínas citoplásmicas se degradan en el compartimiento lisosómico. Este proceso suele pasar por la formación de un autofagosoma, que luego se fusiona con la membrana lisosómica y permite la liberación y la degradación de su contenido. La autofagia también se activa cuando la célula está bajo estrés y requiere materias primas como aminoácidos y energía.

12.2 Una proteína con vida media corta:

- A. Suele tener un aminoácido serina *N*-terminal. B. Se degrada de manera preferencial por la vía lisosómica.
- C. Tiene un aminoácido fenilalanina *C*-terminal.
- D. Se marca con ubiquitina antes de su degradación.
- E. Es degradada en sus aminoácidos constituyentes en los autofagosomas.

Respuesta correcta = D. Las proteínas con vidas medias cortas suelen ser degradadas por la vía del proteosoma después de que se les marca con ubiquitina. Las proteínas con serina *N*-terminal tienen una vida media larga y se degradan de manera preferencial en los lisosomas. El residuo *C*-terminal no afecta la vida media de la proteína. Los autofagosomas son intermediarios en la vía de degradación proteica lisosómica.

12.3 Un proteosoma es

- A. Un complejo proteolítico que degrada a todas las proteínas celulares.
- B. Un complejo enzimático que se requiere para la adición de ubiquitina a las proteínas destinadas a la

degradación.

- C. Un complejo proteolítico integrado por ATPasas y otras enzimas para la degradación de proteínas.
- D. Un complejo constituido por un núcleo central y una partícula reguladora.
- E. Un complejo de proteínas que se ubica dentro de los lisosomas celulares.

Respuesta correcta = C. Los proteosomas son estructuras semejantes a barriles constituidos por varias subunidades proteicas con capacidad para degradar las proteínas intracelulares ubiquitinadas. Para este proceso se requiere ATP. Degrada en forma selectiva las proteínas celulares con vidas medias cortas, y estas proteínas deben ser ubiquitinadas. Los proteosomas eliminan la ubiquitina de las proteínas blanco, y están compuestos por un núcleo central y dos regiones reguladoras. Los proteosomas se encuentran en el citosol de las células y difieren de la vía lisosómica para la degradación de proteínas.

12.4 Una proteína intracelular no funcional rica en residuos de aminoácidos PEST y con un residuo Phe *N*-terminal tiene más probabilidad de degradarse mediante

- A. Autofagia.
- B. Digestión peroxisómica.
- C. Acción de la hidrolasa ácida.
- D. Fagocitosis.
- E. Una vía dependiente de ATP.

Respuesta correcta = E. Se recurre a un proceso dependiente de ATP y el uso de proteosomas para degradar a las proteínas ricas en residuos PEST. Además, las proteínas que cuentan con residuos Phe *N*-terminales tienen vidas medias cortas y se degradan en los proteosomas. Los lisosomas utilizan hidrolasas ácidas para digerir las macromoléculas en un proceso que implica a la autofagia. Los lisosomas suelen degradar proteínas con vidas medias largas, no a proteínas que contienen PEST con vidas medias cortas. Los peroxisomas no degradan macromoléculas, como las proteínas. En vez de esto, eliminan el peróxido de hidrógeno y degradan los ácidos grasos y las purinas (véase el [capítulo 5](#), pp. 52 y 53). La fagocitosis es un proceso por el que las células internalizan vesículas. Si el contenido de una vesícula debe degradarse se recurre a la digestión lisosómica.

12.5 Un niño de 6 meses de edad antes saludable comienza a perder habilidades motoras y se le diagnostica enfermedad de Tay-Sachs. En el año siguiente experimenta más y más acumulación de gangliósidos en el cerebro, lo que contribuye al agravamiento de sus signos y síntomas. ¿El defecto de cuál de los siguientes causó el trastorno de este niño?

- A. Una hidrolasa ácida.
- B. La digestión peroxisómica.
- C. La ubiquitinación.
- D. Una vía dependiente de ATP.
- E. Las proteínas que contienen PEST.

Respuesta correcta = A. La enfermedad de Tay-Sachs infantil deriva de una mutación del gen *HEXA*, que codifica a la hexosaminidasa A beta, una hidrolasa ácida que suele actuar en los lisosomas. La enfermedad de Tay-Sachs es un trastorno por almacenamiento lisosómico (véase también p. 52). Los gangliósidos son glucoesfingolípidos, no proteínas, por lo que no se degradan por la vía del sistema de marcado con ubiquitina dependiente del ATP de los proteosomas, que no participan en la degradación de las proteínas que contienen PEST y muchas otras. Los peroxisomas intervienen en la eliminación del peróxido de hidrógeno y degradan los ácidos grasos y las purinas, pero no los gangliósidos que se acumulan en los individuos con enfermedad de Tay-Sachs.

Existe un punto en que en el misterio de la existencia las contradicciones se encuentran; donde el movimiento no es en absoluto movimiento y la quietud no es quietud; donde la idea y la forma, el dentro y el fuera, están unidos; donde el infinito se convierte en finito, si bien no lo es

—Rabindranath Tagore (poeta hindú, 1861–1941)

A menudo para las células vivas la concentración de una molécula crítica es mayor en el exterior que dentro de los confines de su membrana plasmática. Los iones y nutrientes con frecuencia son capaces de atravesar la barrera para nutrir y proveer a la célula sus constituyentes esenciales. Tales moléculas suelen desplazarse siguiendo su gradiente de concentración de manera pasiva. En el primer capítulo de esta unidad se analizan los conceptos básicos del transporte, con enfoque ante todo en los procesos de transporte pasivo. Además, se considera la ósmosis, o el movimiento del agua. Puesto que las células existen en un ambiente acuoso, el agua, el fluido de la vida, se desplaza de manera continua hacia el interior y el exterior de las células por canales proteicos de la membrana. Si bien el transporte de agua es constante e implica volúmenes importantes en el transcurso del tiempo, en condiciones isotónicas no existe movimiento neto de agua. ¡El vasto movimiento parece ser nulo cuando no lo es! En ocasiones una célula requiere una molécula crucial que ya existe en una concentración mayor dentro de sus límites que fuera de ellos. Contrario a lo que pudiera considerarse un uso prudente de la energía disponible, una célula puede recurrir a un proceso de transporte activo con energía obtenida del ATP para bombear la molécula, que en ciertos casos se utiliza entonces para generar más energía para la célula. El transporte activo es el tema del segundo capítulo de esta unidad. En el tercer capítulo se analiza en detalle el transporte de la glucosa hacia el interior de las células, puesto que estas tienen una necesidad casi insaciable de tal carbohidrato. En la diabetes mellitus se identifican anomalías del transporte de la glucosa. El capítulo final de esta unidad se refiere al transporte de fármacos. Estas moléculas sintéticas pueden aprovechar los mecanismos de transporte que evolucionaron para cubrir las necesidades normales de la célula. Con ellos se cuenta con tratamientos para muchas enfermedades y quizá incluso con el potencial de prolongar la existencia finita de

nuestras células y nuestras especies.

13 Conceptos básicos del transporte

I. GENERALIDADES

Ciertos iones y moléculas deben ingresar y salir de las células. Las células deben mantener su volumen y equilibrio iónico con el objetivo de que ocurran los procesos normales de la vida celular. Las moléculas que funcionan como alimento celular también deben ingresar a las células de modo que puedan degradarse para obtener energía. La membrana plasmática protege y aísla al citoplasma del medio circundante, y al hacerlo presenta una barrera a la entrada de moléculas a la célula. Esta barrera tiene **permeabilidad selectiva**, lo que permite que moléculas con relevancia fisiológica ingresen y salgan de las células al tiempo que se excluye a otras ([fig. 13-1](#)). Algunos fármacos a menudo también pueden acceder al interior de la célula.

Las proteínas incluidas en la membrana plasmática son importantes para facilitar el transporte de iones y nutrientes al interior de las células ([fig. 13-2](#)). Estas proteínas son **canales iónicos, transportadores** y bombas. Cada proteína de membrana se une de manera específica a ciertos ligandos (p. ej., cloro, glucosa, o sodio y potasio) y facilita su desplazamiento a través de la membrana plasmática.

En casi todos los eventos de transporte de membrana se recurre al **transporte pasivo**, en el que a través de la membrana plasmática se desplazan moléculas en la dirección de sus gradientes de concentración ([fig. 13-3](#)). La molécula fluye del sitio en que existe en mayor concentración hacia aquel en que su concentración es menor. En contraste, en el **transporte activo** las moléculas se desplazan contra su gradiente de concentración en procesos que requieren energía (*véase también el [capítulo 14](#)*).

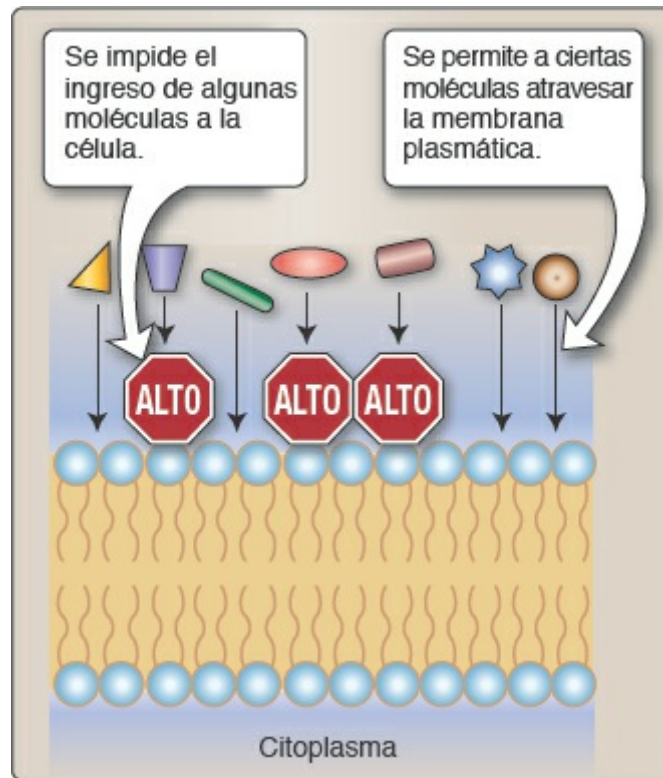


Figura 13-1
Permeabilidad selectiva de la membrana plasmática.

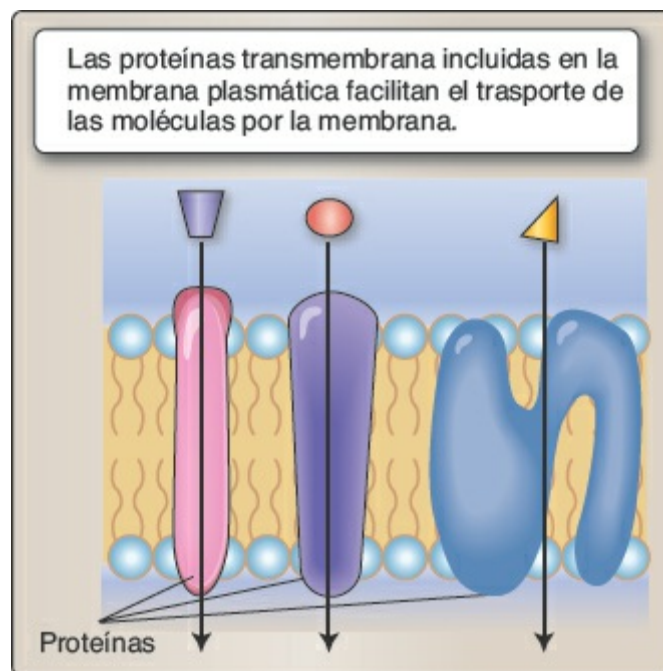


Figura 13-2
Proteínas de membrana facilitan el transporte.

II. DIFUSIÓN

El conocimiento sobre la difusión es útil para describir el movimiento de las moléculas desde un sitio con concentración más alta a otro de concentración menor.

La difusión recibe el impulso del movimiento aleatorio de las moléculas en una solución en que estas se diseminan hasta que alcanzan una distribución uniforme en el espacio que ocupan (fig. 13-4). El proceso puede continuar a la misma velocidad en tanto exista el gradiente de concentración. La difusión de una sustancia no interfiere con la difusión de otra en la misma solución. El movimiento o flujo neto de una sustancia que se difunde a través de una barrera depende de varios criterios. El primero es el gradiente de concentración, le sigue el tamaño de la molécula y luego está la permeabilidad de la barrera por la que ha de difundirse la sustancia.

A. Consideraciones

La permeabilidad en una membrana es una consideración importante si una molécula va a cruzarla mediante difusión. Los fosfolípidos que constituyen la membrana plasmática son de naturaleza **anfipática** y tienen componentes tanto hidrofílicos (que aman el agua) como hidrofóbicos (que temen al agua; véase también capítulo 3). Las moléculas hidrofóbicas, como las hormonas esteroideas, pueden disolverse en el núcleo hidrofóbico de la membrana plasmática. Sin embargo, los grupos hidrofílicos de la cabeza de los fosfolípidos constituyen un obstáculo en la interfase del medio externo y el citosol (fig. 13-5).

B. Difusión y membranas plasmáticas

En las láminas celulares en los tejidos, algunas moléculas pueden difundirse por las uniones estrechas entre células vecinas (véase también capítulo 2). De este modo, algunas moléculas pasan por la capa de células, pero no hacia su citoplasma. *La membrana plasmática es siempre una barrera para la difusión e impide el flujo de los materiales por ella.* En consecuencia, por lo regular no existe difusión espontánea de la mayor parte de las moléculas por las membranas plasmáticas. El movimiento de las moléculas siguiendo su gradiente de concentración hacia el citoplasma de las células ocurre a través de proteínas de membrana que forman canales en la membrana plasmática. Algunos iones y moléculas pequeñas (por lo general con un peso molecular < 80 Da), lo que incluye a ciertos gases, pueden acceder al citoplasma de las células sin una proteína de transporte específica propia al utilizar canales proteicos ubicados en las membranas plasmáticas para el transporte del agua (acuaporinas). Las moléculas de mayor tamaño requieren proteínas de transporte de membrana específicas para atravesar el límite de la membrana plasmática. El ingreso del agua a las células mediante ósmosis se describe como difusión, pero también ocurre por canales de membrana.

III. ÓSMOSIS

La **ósmosis** es la transferencia de un solvente líquido a través de una membrana semipermeable que no permite el paso de ciertos solutos. El agua es el solvente fisiológico más importante. Las membranas plasmáticas son permeables al agua pero no a ciertos solutos que se encuentran en ella. Canales proteicos conocidos como **acuaporinas** permiten al agua pasar por el centro hidrofóbico de los fosfolípidos de la membrana. Por ósmosis el agua atraviesa la membrana plasmática de un área con

concentración alta de agua (concentración menor del soluto) a un área con concentración más baja de agua (mayor concentración del soluto; fig. 13-6).

A. Movimiento neto del agua

El agua ingresa y egresa de manera constante en las células humanas mediante ósmosis. Sin embargo, el movimiento neto del agua suele ser insignificante. Por lo regular las velocidades de ingreso y egreso del agua son iguales. En los eritrocitos cada segundo ingresa y egresa de la célula un volumen de agua que equivale a cerca de 250 veces el de la célula, ¡pero sin movimiento neto de agua! No obstante, en el intestino delgado existe un movimiento neto de agua por las láminas celulares al tiempo que el agua se absorbe y secreta. De igual modo, el movimiento osmótico neto de agua sirve para concentrar la orina. En este caso el agua pasa desde el filtrado que formará la orina a través de una capa de células epiteliales que recubre los túbulos renales para llegar a la sangre.



Figura 13-3
Gradientes de concentración de los solutos que van a transportarse.

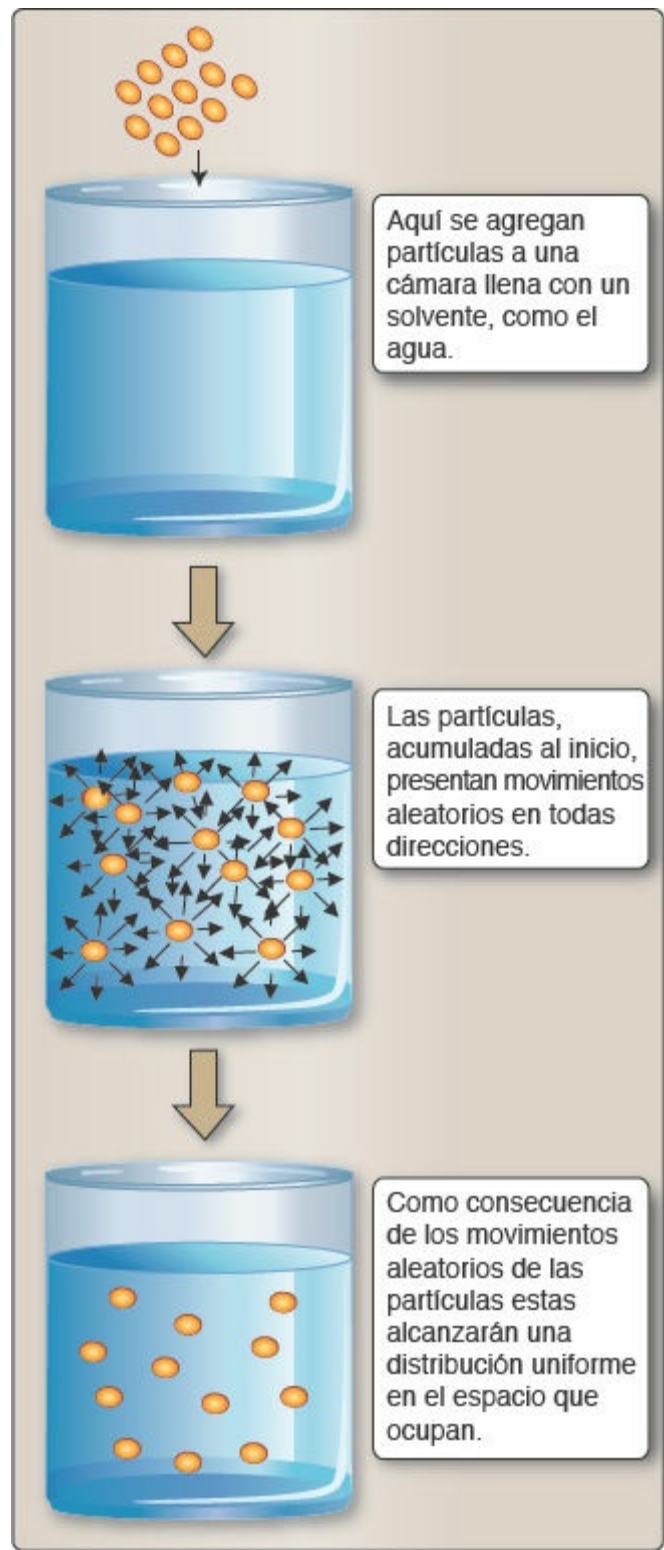


Figura 13-4
Distribución a partículas en una solución mediante difusión.

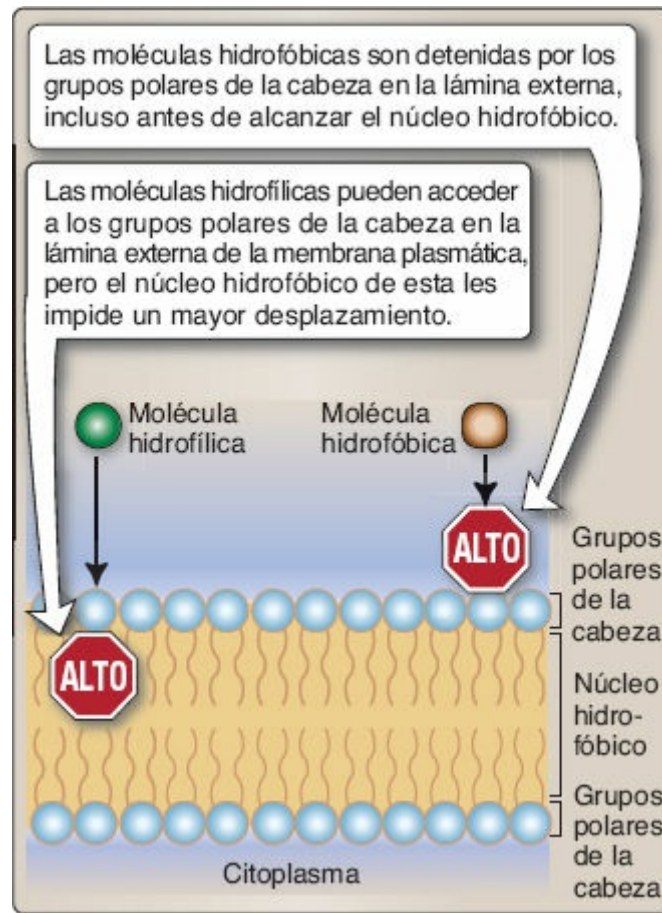


Figura 13-5
Fosfolípidos anfipáticos como barreras para la difusión por la membrana.

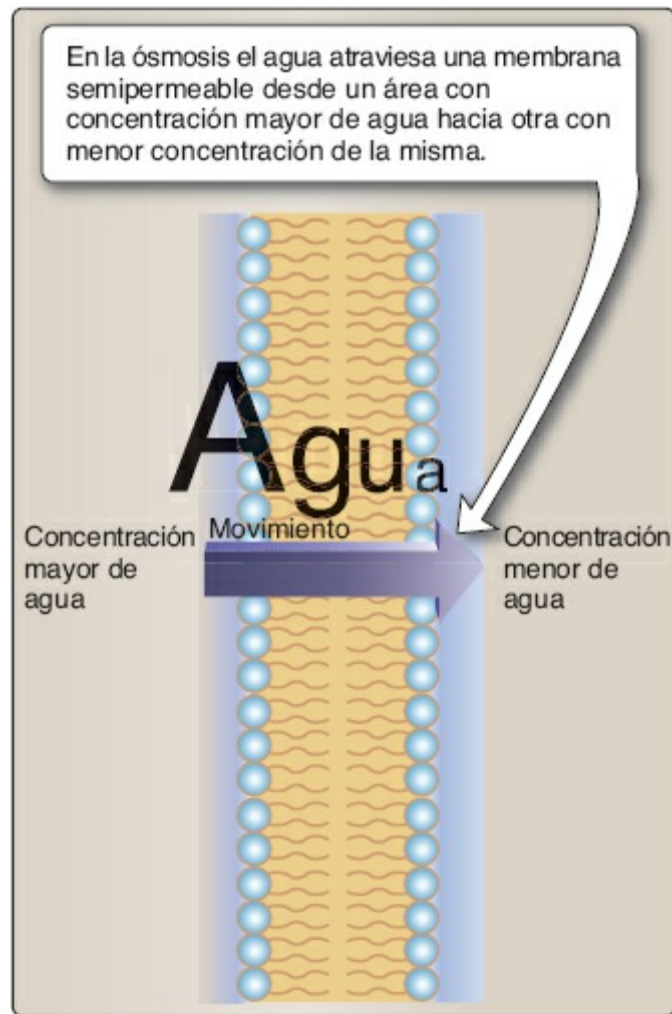


Figura 13-6
Ósmosis.

Las concentraciones de soluto determinan la concentración de agua libre. En una solución con una concentración alta de partículas o soluto existe menos agua libre que en una solución con una concentración baja de soluto (fig. 13-7). Cuando existe más agua libre las moléculas de agua chocan contra las acuaporinas de la membrana con mayor frecuencia, de modo que una mayor cantidad de agua sale del área con concentración alta de agua libre. El resultado es un movimiento neto del agua. El tamaño o el peso molecular de los solutos en el agua no influyen sobre el movimiento neto de esta. Cuando una cantidad suficiente de agua ha cruzado la membrana para igualar las concentraciones de soluto en ambos lados el movimiento del agua se detiene.

B. Presión osmótica

Las diferencias de la concentración de un soluto a ambos lados de una barrera como una membrana plasmática generan una presión osmótica. Si la presión se eleva en el lado de la barrera hacia la cual fluye el agua, el movimiento del agua se detiene (fig. 13-8). A esto se le denomina presión **hidrostática** o de detención del agua.

C. Volumen celular

Cuando la presión osmótica es igual tanto en el interior como en el exterior de la célula, la solución externa que circunda la célula se considera **isotónica** (igual). Las células mantienen su volumen en las soluciones isotónicas. Mientras la ósmosis ocurre tanto hacia el interior como hacia el exterior de la célula, cuando la presión osmótica es idéntica a ambos lados de la membrana no existe movimiento neto de agua (fig. 13-9). Una solución con presión osmótica menor que el citosol es **hipotónica**. El volumen celular se incrementa en las soluciones hipotónicas. Esto ocurre debido a que el agua libre tiene una concentración más alta fuera de la célula. El agua se desplaza siguiendo su gradiente de concentración y se presenta un movimiento neto de agua hacia el interior de las células. Si en vez de esto las células se colocan en una solución con una presión osmótica más alta que su citosol, la solución es **hipertónica**. El agua saldrá de las células con la intención de igualar la presión osmótica, y el volumen celular disminuirá.

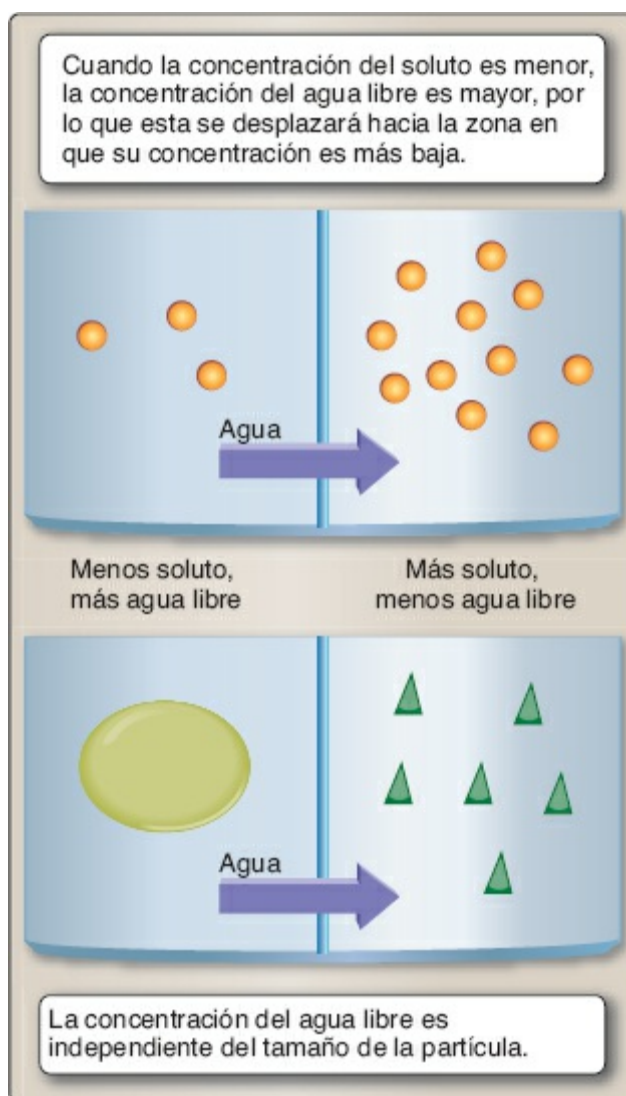


Figura 13-7

Las concentraciones del agua libre determinan la dirección del movimiento de esta en la ósmosis.

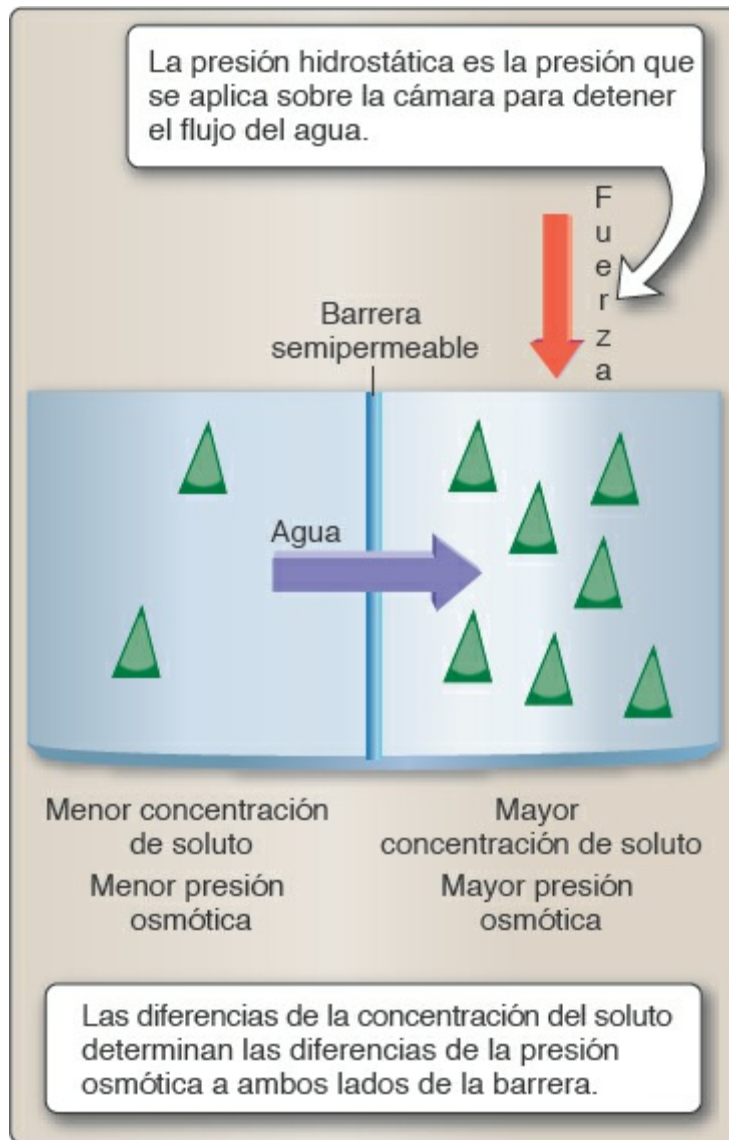


Figura 13-8

Presión osmótica generada por las diferencias de la concentración del soluto a ambos lados de una barrera.

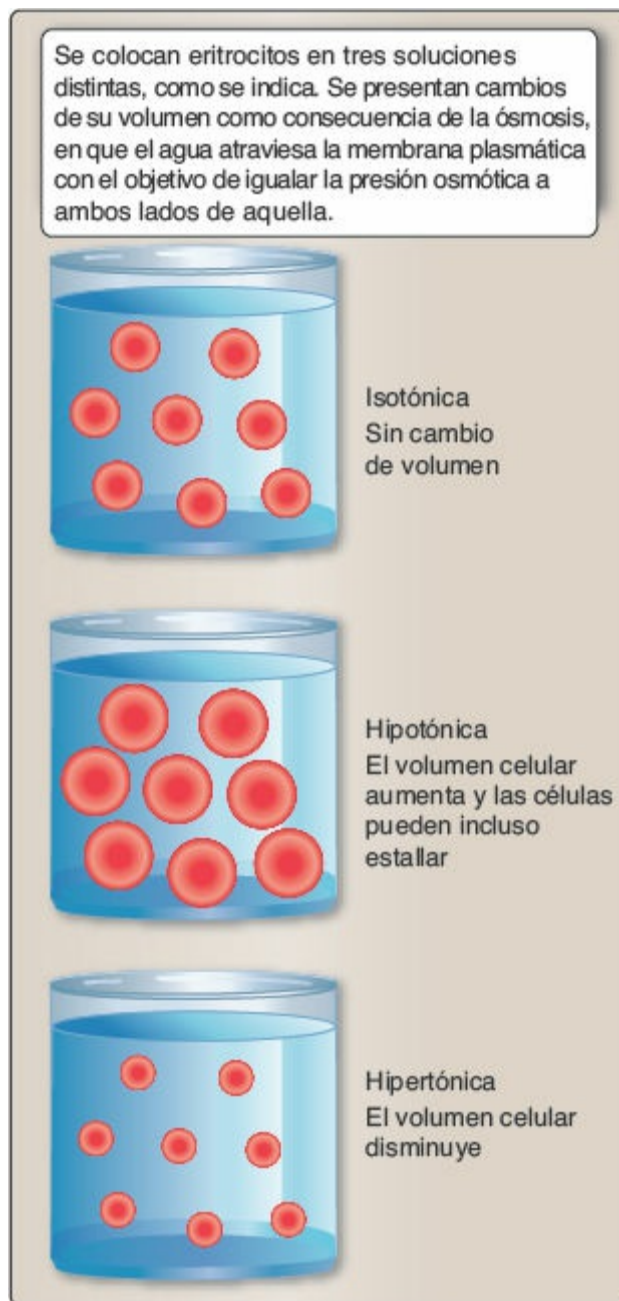


Figura 13-9
El volumen de la célula cambia como consecuencia de la ósmosis.

IV. TRANSPORTE PASIVO

Con base en su tamaño, carga y solubilidad baja en los fosfolípidos pudiera esperarse que muchas moléculas con relevancia biológica, como iones, azú-cares y aminoácidos, ingresaran a la célula con gran lentitud. Sin embargo, su captación por las células puede ocurrir a velocidades bastante altas (fig. 13-10) debido a que **canales iónicos** o **proteínas transportadoras de membrana** facilitan el movimiento de moléculas específicas hacia el interior y el exterior de las células. Este proceso también se denomina **transporte catalizado**, y en ocasiones se conoce como difusión facilitada. No se requiere alguna fuente de energía directa para impulsar el proceso.

A. Transporte por canales iónicos

Los iones ingresan a las células por canales iónicos, complejos de proteínas transmembrana ubicados en la membrana plasmática, que proveen una vía hidrofílica para que un ion pase a través del centro hidrofóbico de la membrana plasmática (fig. 13-11). Los canales iónicos son selectivos, y solo permiten que ingresen los iones de cierto tamaño y carga. Por ejemplo, los canales del calcio son específicos para el calcio, en tanto los canales del sodio lo son para el sodio. Si bien existen muchos tipos diferentes de canales para el potasio (agrupados en cuatro tipos principales) en las membranas plasmáticas, todos son específicos para la captación del potasio. El cloro es el anión que se identifica en mayor concentración en los fluidos fisiológicos. Los muchos canales del cloro se han agrupado en familias con base en su regulación y en ocasiones pueden permitir el transporte de otros aniones, pero debido a que el cloro se encuentra en mayor concentración es el anión con más probabilidad de ser transportado por cualquier canal del cloro.



Figura 13-10

Velocidades de transporte hacia el interior de las células.

Todos los aniones se desplazan por un canal iónico a partir de su región con mayor concentración hacia otra en que su concentración es menor. Los canales iónicos pueden encontrarse abiertos o cerrados. La apertura y el cierre de los **canales controlados** están regulados por estímulos físicos o químicos. Los canales controlados por ligandos son regulados por neurotransmisores y aquellos controlados por voltaje son regulados por un campo eléctrico y son en particular importantes en el sistema nervioso. Algunos otros canales son regulados por

proteínas G (véase también capítulo 17). Otros canales iónicos responden a la presión osmótica y algunos carecen de regulación. Los canales iónicos también tienen propiedades en común con los transportadores, que se describen a continuación.

B. Transporte mediado por transportadores

Los transportadores son proteínas transmembrana que catalizan la migración de moléculas, conocidas como ligandos, a través de las membranas plasmáticas. El **uniporte** es el transporte facilitado de una molécula, que se encuentra a cargo de un transportador conocido como uniportador. Los transportadores o uniportadores también suelen denominarse **permeasas** debido a que su función en la catálisis del movimiento de su ligando a través de la membrana plasmática es similar a la de una enzima. De igual modo, por efecto de las similitudes entre el transporte de membrana y las reacciones catalizadas por enzimas, el ligando que se transporta suele denominarse sustrato del transportador. Al igual que las enzimas muestran especificidad por ciertos sustratos, los transportadores específicos pueden unirse e interactuar solo con ciertos ligandos (véase también en *LIR. Bioquímica*, cap. 6, una discusión sobre las enzimas). La forma fisiológica principal de la glucosa, la D-glucosa, tiene una afinidad mucho mayor por su proteína transportadora que la L-glucosa, un estereoisómero de la glucosa (véase también el capítulo 15).

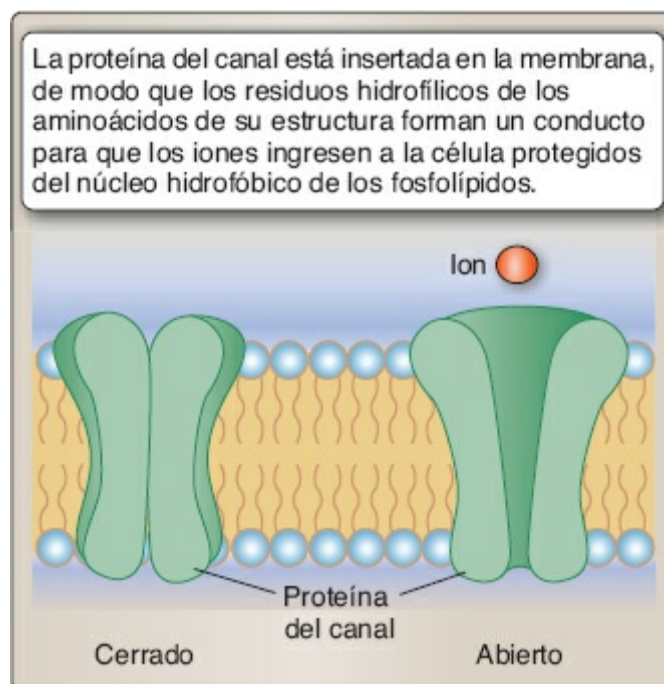


Figura 13-11
Canales iónicos.

Aplicación clínica 13-1: fibrosis quística y transporte deficiente de iones de cloro

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad genética letal más frecuente en caucásicos con una prevalencia cercana a uno por 2 500 nacimientos. La FQ también es común en la población judía Ashkenazi, pero rara en poblaciones africanas y asiáticas. Ciertas mutaciones del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (*CFTR*, *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) causan la enfermedad. La FQ se hereda como un rasgo autosómico recesivo, siendo portadores del mismo alrededor de uno de cada 25 individuos de ascendencia caucásica, que cuentan con una copia de un gen *CFTR* mutado. Es necesario heredar dos genes *CFTR* mutados para desarrollar FQ. Si bien se conocen más de 2 000 mutaciones del *CFTR*, la mayor parte no causa enfermedad. Algunas mutaciones inductoras de enfermedad determinan formas de enfermedad más graves que otras.

La *CFTR* normal funge como canal del cloro en las células epiteliales. Se presenta un transporte deficiente del ion cloro cuando existen dos copias de mutaciones inductoras de enfermedad en el *CFTR*. Una mutación común grave del *CFTR*, la $\Delta F508$ (delección de tres pares de bases y pérdida de una fenilalanina), tiene impacto sobre el plegamiento de la proteína *CFTR*. En las personas con dos copias de esta mutación (homocigoto) la proteína *CFTR* deficiente nunca se inserta en la membrana plasmática. Tener una “frente salada” era una prueba diagnóstica temprana para la FQ. El sudor de los individuos afectados contiene más sal de lo normal como consecuencia de un transporte inapropiado del ion cloro. Se han utilizado las pruebas de cloro en sudor para el diagnóstico de la FQ.

Los defectos de la *CFTR* tienen consecuencias mucho más graves que la generación de un sudor salado. La incapacidad para transportar el cloro a través de las células epiteliales determina una menor secreción de cloro y un incremento de la reabsorción de sodio y agua, lo que origina la producción de secreciones adherentes espesas en los pulmones, y una mayor susceptibilidad a la infección. La causa principal de muerte en personas con FQ es la insuficiencia respiratoria, a menudo en la tercera o la cuarta décadas de la vida. En el páncreas el moco espeso impide a menudo que las enzimas pancreáticas lleguen al intestino para facilitar la digestión de los lípidos de la dieta. Casi todos los varones con FQ padecen infertilidad debido a que la mutación del *CFTR* también suele dar origen a la ausencia del conducto deferente, necesario para liberar los espermatozoides.

Los tratamientos de la FQ incluyen la percusión para desprender el moco en vías respiratorias, los antibióticos para resolver las infecciones y la terapia de restitución de enzimas pancreáticas. Con los tratamientos mejorados los individuos afectados pueden sobrevivir hasta la quinta o sexta décadas de la vida, pero no se cuenta con curación en la actualidad. La terapia génica aún es una posibilidad a futuro.

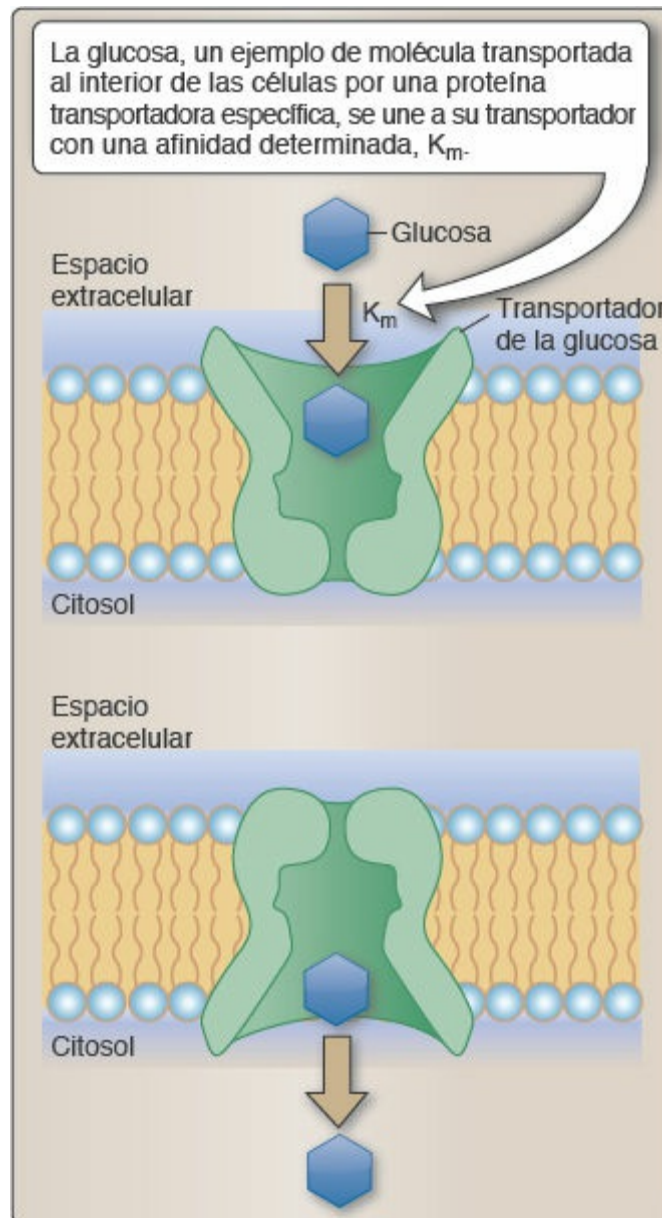


Figura 13-12
Proteínas transportadoras.

El transporte catalizado por transportadores (y canales iónicos) requiere un gradiente de concentración del soluto o el sustrato del transportador. Las moléculas se unen a su transportador específico con cierta **afinidad**, que se representa como K_m (fig. 13-12; véase también en *LIR. Bioquímica*, cap. 6, una discusión sobre la afinidad de las enzimas por su sustrato, K_m , que es análoga a la afinidad entre transportador y soluto). Desde la perspectiva numérica el K_m corresponde a la concentración de soluto que permite alcanzar la mitad de la velocidad máxima de transporte. Esta **velocidad máxima** ($V_{máx}$) del transporte se alcanza cuando todas las proteínas transportadoras disponibles están unidas a su soluto o sustrato específico. Rebasado ese punto, la adición de más soluto o sustrato no permite incrementar la velocidad de ingreso a las células. Así, el transporte de membrana mediado por transportadores (y canales iónicos) es un proceso **saturable** (fig. 13-13).



Figura 13-13
Características del transporte catalizado por transportadores.

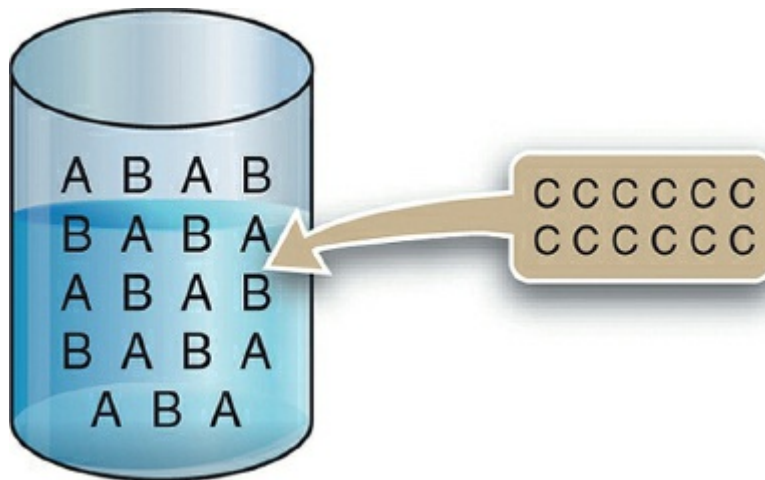
Resumen del capítulo

- La permeabilidad selectiva de la membrana plasmática solo permite que ciertos materiales ingresen y salgan de las células.
- La difusión de las partículas es potenciada por el movimiento de estas en una solución, y su consecuencia es una distribución de las partículas desde el sitio en que se encuentran en concentración más alta hasta el área en que tienen menor concentración.
- Muchas moléculas ingresan (o salen) de la célula al desplazarse de un área con concentración alta a otra de concentración baja.
- La membrana plasmática es siempre una barrera para que una sustancia acceda al citoplasma; para el ingreso a las células se requieren proteínas de membrana.
- El agua ingresa y sale de las células por ósmosis y requiere proteínas que forman canales de agua denominadas acuaporinas.
- Los canales iónicos facilitan el desplazamiento de iones específicos al interior o el exterior de las células, siguiendo el gradiente de concentración de estos últimos.
- Las proteínas transportadoras catalizan el movimiento de solutos o sustratos específicos a través de las membranas plasmáticas mediante transporte pasivo, que también se conoce como transporte catalizado o difusión facilitada.
- Los canales iónicos y las proteínas transportadoras se unen a su soluto/sustrato con cierta afinidad y catalizan el paso del mismo a través de la membrana en un proceso saturable.

Preguntas de estudio

Elija la **RESPUESTA** correcta.

13.1 Se agrega un volumen bajo de agua que contiene una concentración alta de la partícula C a un contenedor de agua que ya incluye partículas A y B, como se muestra. Las partículas A, B y C tienen la misma solubilidad en agua.

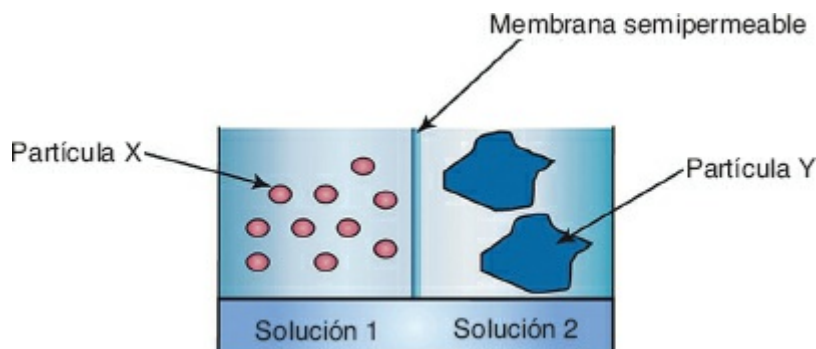


¿Cuál de las siguientes ocurre una vez que se agregue el agua que contiene la partícula C?

- A. A y B se acumulan para ocupar menos espacio en el contenedor.
- B. Las partículas A y B compiten con la partícula C por el espacio en el contenedor.
- C. Se iguala la distribución de C en todo el contenedor de manera independiente a la de A y B.
- D. Todas las partículas C se desplazan hacia el agua debajo de la cual se encuentran A y B.
- E. Segregación de la partícula C solo en la porción más superficial del contenedor.

Respuesta correcta = C. Las partículas C se desplazan mediante difusión para lograr una distribución idéntica en toda la solución, de manera independiente a las partículas A y B. No se presentará competencia o acumulación. Debido a que los tres tipos de partícula tienen solubilidad idéntica en el agua se presentará un movimiento aleatorio de los tres, lo que permitirá su distribución equitativa en el contenedor.

13.2 Se colocan dos soluciones acuosas distintas en cámaras del mismo tamaño, cada una al lado de una membrana semipermeable, como se muestra. La membrana es impermeable a las partículas, pero permeable al agua. ¿Cuál de las siguientes ocurrirá?



- A. No se presentará movimiento neto del agua o los solutos.

- B. Una molécula de la partícula Y se desplazará hacia la solución 1.
- C. La ósmosis hará que el agua salga de la solución 1.
- D. La partícula X se desplazará de la solución 1 a la solución 2.
- E. El agua saldrá de la solución 2 e ingresará a la solución 1.

Respuesta correcta = E. El agua saldrá de la solución 2 para tratar de igualar la presión osmótica a ambos lados de la barrera, que es permeable al agua. El tamaño de la partícula carece de relevancia en el proceso. Hay una mayor cantidad de agua libre en la solución 2 que en la solución 1. Ni la partícula X ni la Y pueden atravesar la membrana, toda vez que es impermeable a ambos solutos. Debido a que el agua se desplaza por ósmosis de su región con mayor concentración a la de menor concentración no puede desplazarse de la solución 1 a la 2, ya que la primera tiene menos agua libre que la segunda. En este proceso se identifica un movimiento neto de agua.

- 13.3 Se colocan eritrocitos en una solución hipertónica de cloruro de sodio. ¿Cuál de los siguientes será un efecto de la ósmosis que ocurrirá?
- A. Las células estallarán.
 - B. Las células perderán volumen.
 - C. Se presentará movimiento neto de cloruro de sodio hacia el interior de las células.
 - D. La presión osmótica disminuirá al interior de las células.
 - E. El agua ingresará a las células.

Respuesta correcta = B. Las células perderán volumen al colocarse en soluciones hipertónicas. En este caso existe más agua libre dentro de las células que fuera de ellas. El agua se desplaza por ósmosis hacia el exterior de las células, lo que reduce el volumen celular. Las células no estallan, lo que podría ocurrir en soluciones hipotónicas donde exista movimiento neto de agua hacia el interior de las células por ósmosis. El cloruro de sodio no se desplaza por ósmosis, que es el movimiento del agua a través de las membranas plasmáticas. La presión osmótica dentro de los eritrocitos se incrementará y no disminuirá como consecuencia de la pérdida de agua, lo que de manera efectiva aumentará la concentración interna de cloruro de sodio.

- 13.4 Las células se colocan en un ambiente en que la concentración del sodio extracelular es mayor que la concentración intracelular de ese ion, pero la concentración extracelular de calcio es inferior a la concentración intracelular del mismo. ¿Cuál de las siguientes ocurrirá?
- A. Movimiento de calcio fuera de la célula para equilibrar la concentración de sodio.
 - B. El calcio competirá con el sodio por su unión a los canales iónicos del sodio fuera de la célula.
 - C. Difusión directa del sodio por el centro hidrofóbico de la membrana plasmática.
 - D. Unión del sodio a un canal iónico del sodio y transportación siguiendo su gradiente.
 - E. El sodio impedirá que el calcio se una a los canales del calcio fuera de la célula.

Respuesta correcta = D. El sodio tiene concentración más alta fuera de la célula que en su interior. Los canales iónicos del sodio facilitarán su desplazamiento hacia el interior de la célula siguiendo su gradiente de concentración. El calcio se halla en mayor concentración dentro de la célula que fuera de ella, de modo que no se desplazará contra su gradiente de concentración. El sodio tendrá mucha mayor afinidad por un canal iónico para sodio que el calcio, por lo que este último no competirá con el primero, en particular porque el calcio no tiene un gradiente de concentración fuerte. Debido a que el sodio es una partícula cargada no puede tan solo difundirse sin ayuda por el núcleo hidrofóbico de la membrana plasmática. No existe algún gradiente de concentración para que el calcio del exterior se movilice al interior de la célula; por tanto, la presencia de sodio no interferirá con los canales del calcio funcionales diseñados para transportar a este ion hacia el interior de las células.

- 13.5 Se observa que el transporte de glutamina mediante un transportador de esta sustancia hacia el interior de ciertas células tiene una velocidad de 0.5 pmol (10^{-12} mol) por millón de células por segundo cuando la concentración extracelular de glutamina es 150 micromolar (10^{-6} mol/L) y de 1 pmol por millón de células por segundo cuando la concentración de la glutamina es 3 000 micromolar. Sin embargo, la velocidad de transporte también es de 1 pmol por millón de células por segundo cuando la concentración de glutamina es de 3 500, 4 000 y 6 000 micromolar. Estos datos demuestran
- A. La carencia de un gradiente de concentración para la glutamina.

- B. La afinidad baja de la glutamina por su transportador.
- C. La falta de especificidad del transportador de la glutamina.
- D. La saturación del transportador de la glutamina con su sustrato.
- E. Que la $V_{m\acute{a}x}$ no puede alcanzarse bajo estas condiciones.

Respuesta correcta = D. El receptor de glutamina se satura con su sustrato y no puede transportar la glutamina con mayor velocidad que la $V_{m\acute{a}x}$ para 1 pmol por millón de células por segundo, que ya se alcanzó. Debe existir un gradiente de concentración para que la glutamina sea captada por su transportador. Debido a que ocurre un transporte saturable el transportador debe tener especificidad para la glutamina, con una afinidad suficiente para que ocurra el transporte. La $V_{m\acute{a}x}$ ya se alcanzó. Se trata de la velocidad máxima del transporte, 1 pmol por millón de células por segundo.

- 13.6 En el transporte pasivo mediado por un uniportador, los sustratos se transportan
- A. Al seguir sus gradientes de concentración.
 - B. De manera independiente a las proteínas transmembrana.
 - C. Con menos rapidez que lo predicho por su coeficiente de partición y tamaño.
 - D. Dos a la vez: uno hacia el interior y otro hacia el exterior de la célula.
 - E. Mediante hidrólisis de ATP para dar energía al movimiento.

Respuesta correcta = A. El transporte pasivo mediado por un uniportador desplaza a los sustratos siguiendo sus gradientes de concentración. Las proteínas transmembrana son necesarias para este tipo de transporte, que ocurre con más rapidez que la predicha a partir de su coeficiente de partición y tamaño. El uniportador transporta un sustrato a la vez. No se requiere energía obtenida de la hidrólisis del ATP.

- 13.7 Los resultados del perfil neonatal de una niña recién nacida indican un diagnóstico de fibrosis quística (FQ). Los signos y los síntomas de esta enfermedad incluyen infecciones respiratorias frecuentes y disminución de la capacidad para digerir grasas, y derivan de un defecto en
- A. La síntesis de elastina en los pulmones.
 - B. La vigilancia de las células inmunitarias.
 - C. La producción de enzimas pancreáticas.
 - D. La liberación del sudor.
 - E. El transporte de iones de cloro.

Respuesta correcta = E. Los signos y los síntomas de la FQ se desarrollan en respuesta a las anomalías del transporte de los iones de cloro, lo que deriva de la herencia de dos mutaciones en el gen *CFTR*. En tanto la afectación pulmonar y pancreática es común en casi todos los pacientes con FQ, la elastina pulmonar es normal y se sintetizan enzimas pancreáticas. Sin embargo, debido al transporte inapropiado del ion cloro el moco se vuelve espeso y queda atrapado en los pulmones, lo que facilita las infecciones bacterianas. El moco espeso impide la secreción de las enzimas pancreáticas necesarias para digerir los lípidos. La vigilancia inmunológica en los pacientes con FQ no está alterada. Sin embargo, ocurren infecciones por el moco espeso. El sudor de los individuos con FQ tiene un contenido más alto de sal, que deriva del transporte deficiente de iones cloro, no obstante el sudor se libera de las glándulas. La sal que llega a la superficie de la piel en el sudor no se reabsorbe cuando las dos copias del *CFTR* tienen defectos.

Transporte activo

14

I. GENERALIDADES

El transporte activo ocurre cuando las moléculas o los iones se desplazan a través de membranas celulares *contra* sus gradientes de concentración (fig. 14-1). Se requiere energía para movilizar estos solutos en la dirección opuesta a sus gradientes de concentración. La energía se obtiene de la hidrólisis del trifosfato de adenosina (ATP). Las proteínas de la membrana que se unen a los sustratos y los transportan *contra* sus gradientes poseen una actividad enzimática de ATPasa para generar la hidrólisis directa del ATP y obtener difosfato de adenosina (ADP) y fosfato inorgánico (P_i) para aprovechar su energía. Estas bombas impulsadas por ATP participan en el **transporte activo primario**.

Una consecuencia del transporte activo primario es el establecimiento de **gradientes iónicos**. Ciertos iones, como el sodio, se bombean hacia el exterior de las células, en tanto otros, como el potasio, lo hacen hacia su interior mediante transporte activo primario. Por lo tanto, el sodio se encuentra en una concentración mucho mayor en el exterior de las células que dentro de ellas, y el potasio tiene una concentración más alta en el interior celular que en el exterior como consecuencia del transporte activo primario. La tendencia de estos iones será desplazarse hacia sus gradientes de concentración. Estos gradientes de concentración intensos, como los que existen para el sodio, pueden aprovecharse para dar energía al transporte de otros solutos. Al unirse a proteínas transportadoras de membrana específicas, que también se unen al ion (cotransporte), estas otras moléculas pueden viajar al seguir el gradiente de concentración del ion, junto con este, incluso en dirección contraria a su propio gradiente de concentración. El **transporte activo secundario** es el proceso por el cual los gradientes iónicos generados por bombas impulsadas con ATP se utilizan para aportar energía para el transporte de otras moléculas y iones *contra* sus propios gradientes de concentración.

II. TRANSPORTE ACTIVO PRIMARIO

Cuatro clases de proteínas transportadoras actúan como bombas impulsadas por ATP para transportar iones y moléculas *contra* sus gradientes de concentración (fig. 14-2). Todas cuentan con sitios de unión al ATP en el lado citosólico de la membrana. La hidrólisis del ATP se acopla al transporte de los sustratos de la bomba impulsada por ATP. El ATP solo se hidroliza en ADP y P_i cuando se transportan iones o moléculas específicos. Las clases difieren en cuanto al tipo de iones o moléculas que transportan

y los mecanismos que usan para catalizar el transporte impulsado por ATP.

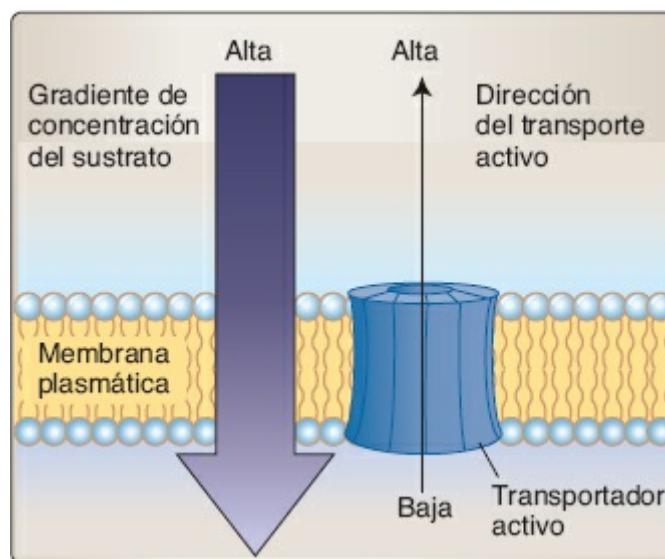


Figura 14-1
El transporte activo moviliza los sustratos contra sus gradientes de concentración.

Clase	Sustrato(s) transportado(s)
P	Iones (H^+ , Na^+ , K^+ , Ca^{2+})
F	Sólo H^+
V	Sólo H^+
ABC	Iones, fármacos, xenobióticos

Figura 14-2
Cuatro clases de transportadores activos primarios.

A. Bombas de clase P

Las bombas de clase P reciben su denominación por la fosforilación de una de las subunidades de la proteína transportadora, que ocurre durante el proceso de transportación. Los sustratos transportados se movilizan por la subunidad fosforilada de la proteína transportadora. Un miembro de esta clase es la **ATPasa de sodio-potasio** que existe en las membranas plasmáticas de todas las células animales (fig. 14-3). Su función es mantener las concentraciones extracelulares de sodio y las intracelulares de potasio. Por cada ATP que hidroliza a la ATPasa de sodio-potasio se bombean tres iones de sodio hacia el exterior de la célula y dos iones de potasio hacia su interior.

Otros miembros de la clase P son las ATPasas del calcio, que bombean a este ion a partir del citosol, ya sea hacia el medio extracelular o a sitios de almacenamiento intracelular. Incluso incrementos muy discretos de la concentración de los iones libres de calcio en el citosol pueden inducir respuestas celulares. Mantener una concentración baja de iones libres de calcio en el citosol es una función importante de estas ATPasas del calcio.

Aplicación clínica 14-1: inhibición de la ATPasa de sodio-potasio para reducir la frecuencia cardiaca

Los glucósidos cardiacos son inhibidores de la ATPasa de sodio-potasio, y entre ellos figuran ouabaína y digoxina. Estos agentes impiden que las células mantengan su equilibrio normal de sodio-potasio. Cuando las células cardiacas (miocitos) se exponen a un glucósido cardiaco ocurre un incremento de la concentración intracelular de sodio, puesto que este no es bombeado hacia el exterior por la ATPasa sodio-potasio inhibida. El gradiente de iones de sodio es, por mucho, inferior al normal. Por lo tanto, el transporte mediado por un intercambiador sodio-calcio se altera, ya que depende del gradiente de sodio para poder transportar el calcio hacia fuera de la célula. La concentración intracelular de calcio se eleva entonces como consecuencia de su menor transporte hacia el medio circundante. El resultado es que existe un incremento del potencial de acción cardiaco (la señal eléctrica que generan los nervios y deriva de cambios en la permeabilidad de las células nerviosas a ciertos iones), un aumento de la fuerza de contracción y una disminución de la frecuencia cardiaca. Medicamentos como la digoxina se utilizan ahora con más frecuencia para tratar la fibrilación auricular, un ritmo cardiaco anómalo que afecta a las cavidades superiores (aurículas) del corazón.

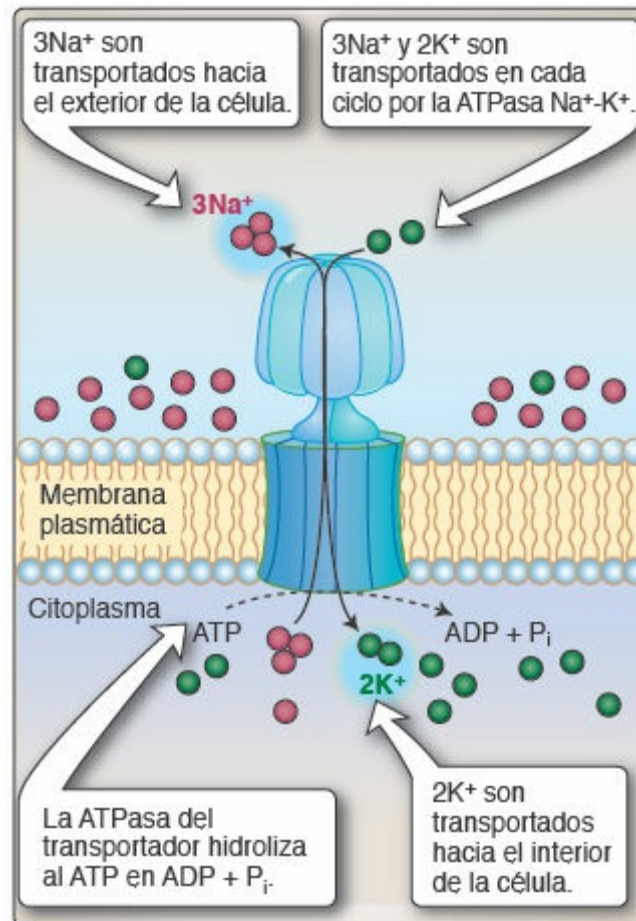


Figura 14-3
Bomba ATPasa de sodio-potasio.

B. Bombas de clase F y clase V

Tanto las bombas de clase F como las de clase V transportan **protones** (H^+). Las bombas de clase V mantienen el pH bajo de los lisosomas al bombear protones hacia el interior de estos organelos, contra su gradiente electroquímico, en un

proceso dependiente de ATP. Las bombas bacterianas de clase F transportan protones. En las mitocondrias la bomba de clase F conocida como **ATP sintetasa** actúa en el sentido inverso. En ese sitio el movimiento de los electrones entre los complejos proteicos permite que los protones sean bombeados desde la matriz mitocondrial hacia el espacio intermembranoso, lo que genera un gradiente eléctrico a ambos lados de la membrana mitocondrial interna (con más cargas positivas en su exterior) y también un gradiente de pH (el exterior de la membrana tiene pH más bajo que el interior). El gradiente de protones es utilizado por la ATP sintetasa para impulsar la síntesis de ATP a partir de ADP y P_i al permitir el flujo pasivo de protones a través de la membrana para ingresar de nuevo a la matriz siguiendo su gradiente de concentración (véase también *LIR. Bioquímica*, pp. 101-104).

C. Bombas de clase ABC

La cuarta clase de proteínas para el transporte activo primario corresponde a la superfamilia del cassette de unión al ATP (ABC, *ATP binding cassette*). Este nombre deriva de los ABC característicos de estas proteínas. Todas las proteínas ABC tienen dos dominios citosólicos de unión al ATP y dos dominios transmembrana que forman un pasaje para las moléculas transportadas (fig. 14-4). Los cassettes ABC se unen al ATP y lo hidrolizan, lo que desencadena cambios de conformación en los dominios incluidos en la membrana, que inducen la translocación del sustrato de un lado a otro de la membrana. Se han descrito siete familias de transportadores ABC. Todos los transportadores ABC están implicados en el transporte de iones, fármacos o compuestos xenobióticos (sustancias naturales ajenas al cuerpo humano). El regulador transmembrana de la fibrosis quística (*cystic fibrosis transmembrane regulator*, CFTR) es un canal de cloro que muestra defecto en la fibrosis quística, el cual es un transportador ABC único, puesto que actúa como canal iónico. El CFTR usa ATP para regular el flujo de iones de cloro. La base molecular de la actividad del CFTR como ATPasa sigue en investigación (véase también una discusión más detallada del CFTR en el capítulo 13).

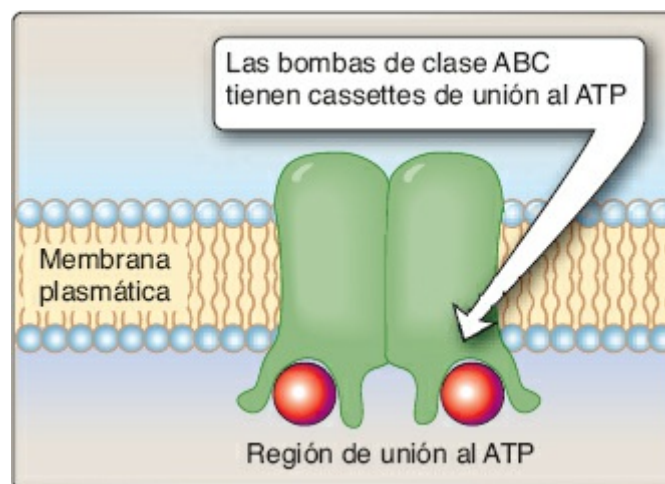


Figura 14-4

Los transportadores de la clase ABC cuentan con cassettes de unión al ATP.

Aplicación clínica 14-2: transportadores ABC y resistencia polifarmacológica

Las células expuestas a compuestos tóxicos, entre ellos ciertos fármacos, pueden desarrollar resistencia a los mismos al disminuir su captación, incrementar su eliminación, modificar las proteínas blanco de la toxina, o aumentar la excreción del fármaco o todas estas. De este modo las células pueden volverse resistentes a varios medicamentos y no sólo al compuesto inicial. Las células resistentes a un fármaco ya no responden a sus efectos terapéuticos. Este fenómeno se conoce como resistencia polifarmacológica (RP) y es una limitación importante en la quimioterapia contra el cáncer. Las células cancerosas a menudo se vuelven refractarias a los efectos de distintos fármacos diseñados para eliminarlas. El transportador ABC de tipo B1 (ABCB1), o glucoproteína P, se relaciona con la RP. Se han desarrollado inhibidores del ABCB1, y se ha llevado a cabo investigación clínica para intentar bloquear el desarrollo de resistencia farmacológica. Las concentraciones altas de inhibidores, necesarias para bloquear el ABCB1, a menudo son tóxicas para el paciente. Aún se investigan nuevas estrategias para evitar la RP.

III. TRANSPORTE ACTIVO SECUNDARIO

Además de las bombas impulsadas por ATP, las células pueden usar una forma activa de transporte que recurre a la energía almacenada en los gradientes electroquímicos. Los gradientes de concentración iónicos de los protones y el sodio, generados mediante transporte activo primario, pueden impulsar el movimiento de sustratos contra sus gradientes de concentración (fig. 14-5). Debido a que el transporte de un soluto se acopla al transporte de otro soluto y depende de este, el proceso se describe como **cotransporte**. Las proteínas transportadoras que participan en el transporte secundario carecen de actividad de ATPasa. En vez de esto dependen de modo indirecto de la hidrólisis del ATP, puesto que se requiere para el transporte activo primario que establece los gradientes iónicos que impulsan al transporte activo secundario. El cotransporte puede permitir a los sustratos atravesar la membrana en una misma dirección, o el ingreso de un sustrato y la salida de otro. En tanto los **uniportadores** movilizan un tipo de molécula mediante transporte facilitado, los **simportadores** y los **antiportadores** son cotransportadores que participan en el transporte activo secundario.

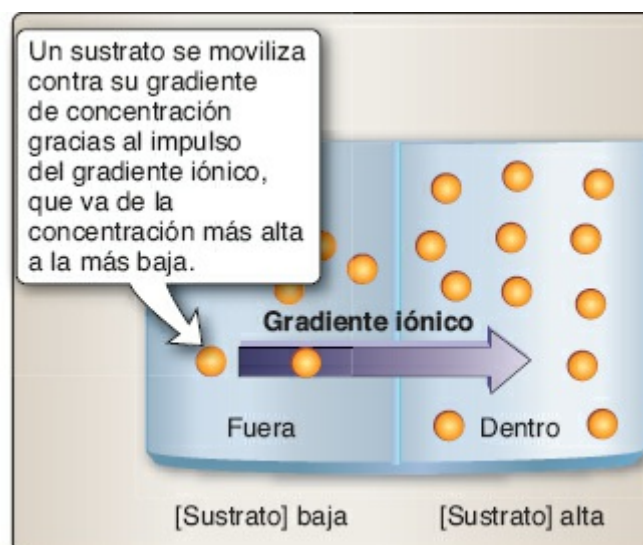


Figura 14-5

Cotransporte de sustratos en el transporte activo secundario.

A. Simportadores

Los simportadores son transportadores activos secundarios que desplazan sustratos en una misma dirección a través de las membranas plasmáticas (fig. 14-6). Los dos sustratos ingresan o egresan de la célula mediante simporte. Un sustrato se transporta en una dirección energéticamente favorable y sigue su gradiente de concentración, el cual es establecido por el transporte activo primario. El segundo sustrato se desplaza en forma activa, contra su gradiente de concentración, gracias a la energía del gradiente de concentración del sustrato que se cotransporta e impulsa el proceso. El transportador sodio-glucosa es un simportador bien descrito que moviliza a la glucosa contra su gradiente de concentración hacia el interior de las células del epitelio intestinal al recurrir al gradiente de concentración intenso del sodio para dar energía al transporte. Tanto la glucosa como el sodio se llevan al interior de las células (*véase también* un análisis más detallado del transporte de la glucosa en el capítulo 15). En el simporte también participan proteínas transportadoras de aminoácidos dependientes de sodio.

B. Antiportadores

Los antiportadores cotransportan moléculas en direcciones opuestas a través de las membranas plasmáticas (fig. 14-7). El movimiento de un sustrato en el interior de una célula está acoplado al movimiento de otro sustrato hacia el exterior. Un sustrato se desplaza al seguir su gradiente y el otro se mueve en contra de su gradiente. El antiportador de sodio-calcio en las células del músculo cardíaco es un ejemplo de este tipo de transportador. Este sistema mantiene una concentración baja de calcio en el citosol, de modo que el aumento del calcio pueda desencadenar la contracción muscular. Tres iones de sodio se desplazan hacia el interior de la célula, al seguir el gradiente del sodio, en tanto un ion calcio es llevado hacia el exterior de la célula contra su gradiente. El antiportador de sodio-calcio disminuye así la concentración citosólica de calcio a la par de la fuerza de la contracción del músculo cardíaco (*véase también* información sobre la inhibición de la ATPasa de sodio-potasio en secciones previas de este capítulo). Otro antiportador es el intercambiador de sodio-protones que cataliza el intercambio electroneutral de iones de sodio y protones, además de regular la concentración de sal y el pH. El antiportador de bicarbonato-cloro en el estómago es otro ejemplo.

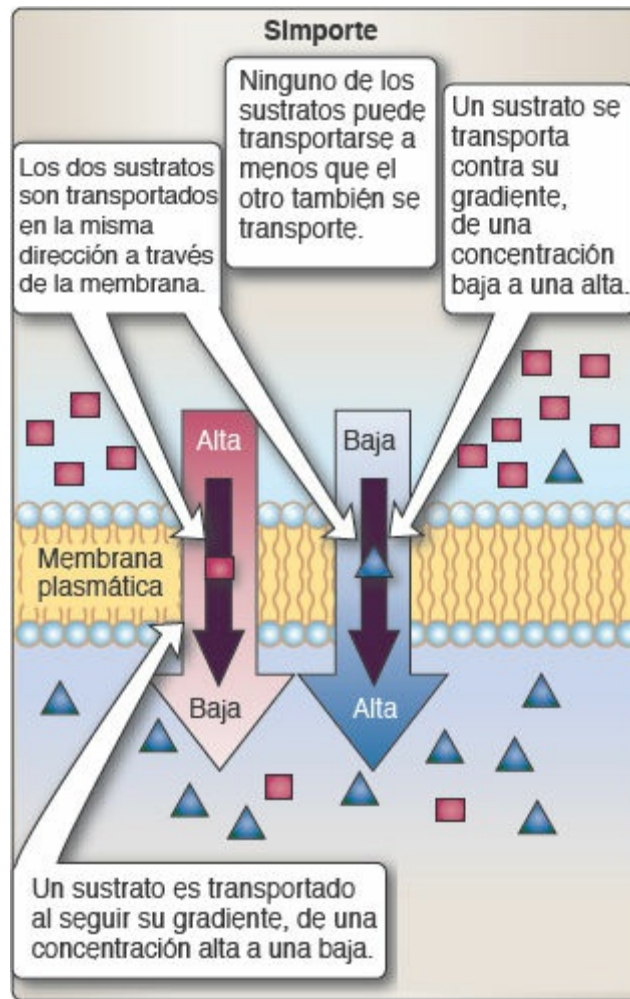


Figura 14-6

El simporte implica el cotransporte de sustratos en la misma dirección a través de las membranas.

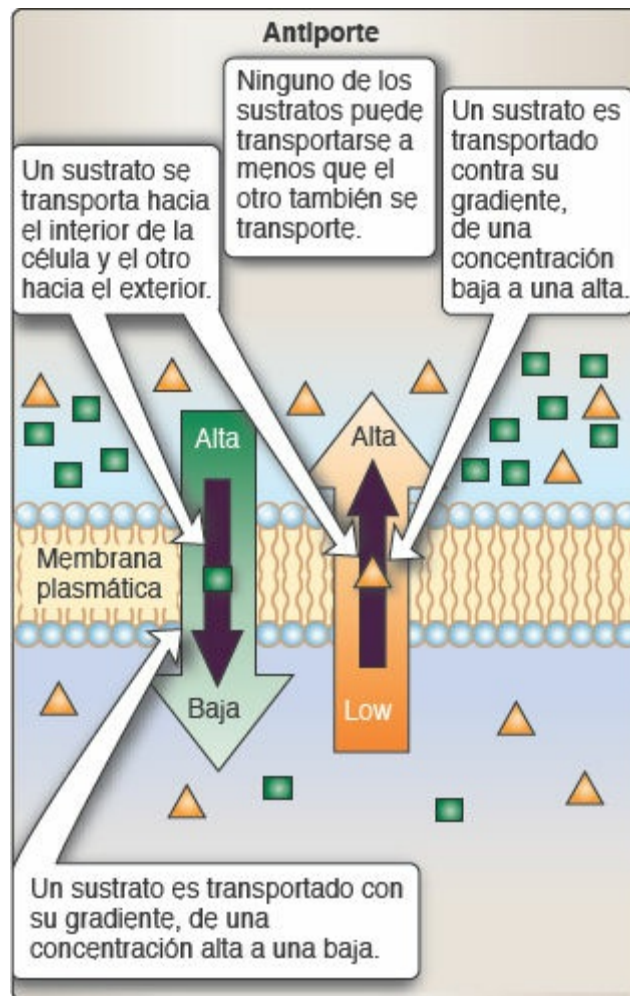


Figura 14-7

El antiporte implica el cotransporte de sustratos en direcciones opuestas a través de membranas.

Resumen del capítulo

- El transporte activo implica el movimiento de iones o moléculas contra su gradiente de concentración en un proceso dependiente de energía.
- El transporte activo primario requiere la hidrólisis directa del ATP, efectuada por la proteína de transporte activo primario.
- Cuatro clases de ATPasas participan en el transporte activo primario. Los transportadores de clase P movilizan los iones contra sus gradientes, los transportadores de clase F y clase V bombean protones contra su gradiente de concentración, y los transportadores de clase ABC movilizan fármacos, iones y xenobióticos contra sus gradientes.
- Los gradientes iónicos se generan y mantienen mediante transporte activo primario.
- Los gradientes iónicos establecidos por el transporte activo primario pueden impulsar el transporte de iones y moléculas pequeñas contra sus gradientes de concentración en el transporte activo secundario.
- Los simportadores son transportadores activos secundarios que desplazan sustratos en la misma dirección (hacia el interior o el exterior) a través de las membranas.
- Los antiportadores movilizan un sustrato hacia el interior de la célula y otro hacia el exterior mediante transporte activo secundario.

Preguntas de estudio

Elija la RESPUESTA correcta.

- 14.1 Una proteína alojada en la membrana hidroliza el ATP cuando transporta su sustrato a través de la membrana plasmática de la célula contra su gradiente de concentración. ¿Cuál de las siguientes tiene más probabilidad de ser la identidad de esta proteína de membrana?
- A. Transportador ABC.
 - B. Antiportador de bicarbonato-cloro.
 - C. Uniportador de glucosa.
 - D. Transportador de aminoácidos dependiente de sodio.
 - E. Transportador de sodio-glucosa.

Respuesta correcta = A. La proteína que se describe es una bomba ATPasa que participa en el transporte activo primario. Los transportadores ABC son bombas ATPasas que transportan fármacos y participan en el transporte de glucosa. El GLUT5 transporta fructosa y no glucosa. Tanto SGLT1 como SGLT2 son transportadores de glucosa dependientes de sodio que transportan glucosa contra su gradiente de concentración. El transportador de bicarbonato-cloro es un antiportador que participa en el transporte activo secundario y no hidroliza en forma directa al ATP. Un uniportador de glucosa transporta la glucosa mediante difusión facilitada, sin hidrólisis del ATP y sigue el gradiente de concentración del carbohidrato. Los transportadores de sodio-glucosa y sodio-aminoácido son simportadores que recurren al transporte activo secundario y no hidrolizan al ATP.

- 14.2 En el sistema de transporte de membrana que implica el movimiento de tres iones de sodio fuera de las células contra su gradiente de concentración y dos iones de potasio hacia el interior de las células contra su gradiente de concentración:
- A. El ATP es hidrolizado por el transportador para impulsar el movimiento de los iones.
 - B. La glucosa también es transportada hacia el interior de las células por la misma proteína transportadora.
 - C. La señalización de la insulina hace que el transportador se mueva hacia la superficie celular.
 - D. Los gradientes iónicos creados por el transporte activo secundario impulsan el sistema.
 - E. La difusión simple se utiliza para transportar los iones hacia el interior o el exterior de las células.

Respuesta correcta = A. Este sistema de transporte para el sodio y el potasio recurre a una bomba que obtiene energía del ATP para transportar los iones contra sus gradientes de concentración. No se transporta también glucosa y la insulina no participa. Se trata de un sistema de transporte activo primario. En ocasiones los gradientes iónicos que se establecen gracias al transporte activo primario impulsan al transporte activo secundario, pero no sucede lo contrario. El transporte de membrana de sodio y potasio hacia el interior de las células no ocurre mediante difusión simple.

- 14.3 La ATPasa de sodio-potasio es inhibida por un fármaco. ¿Cuál de las siguientes consecuencias puede esperarse en respuesta a esta inhibición?
- A. Acumulación de potasio dentro de las células.
 - B. Exceso de pérdida de sodio a partir de las células.
 - C. Incapacidad para establecer un gradiente de sodio adecuado.
 - D. Incapacidad para bombear los protones hacia el interior de la célula.
 - E. RP de la ATPasa de sodio-potasio.

Respuesta correcta = C. La inhibición de la ATPasa de sodio-potasio comprometería el establecimiento de gradientes de sodio que se suelen generar y mantener por mediación de este transportador activo primario. Los iones de sodio son bombeados hacia el exterior de la célula por la ATPasa de sodio-potasio, en tanto que por lo regular los iones de potasio son bombeados hacia el interior. La inhibición de la ATPasa haría que se bombeara menos sodio hacia el exterior de las células, al tiempo que menos potasio se bombearía hacia el interior. La ATPasa de sodio-potasio no bombea protones. La RP puede desarrollarse cuando los miembros de la clase ABC de las ATPasas bombean los fármacos que se utilizan con fines terapéuticos hacia el exterior, lo que hace que las células desarrollen resistencia. La ATPasa de sodio-potasio es una ATPasa de clase P, no un transportador ABC. La inhibición de la ATPasa de sodio-potasio no haría que la bomba desarrollara resistencia a los fármacos.

14.4 Un hombre de 48 años de edad con cáncer pulmonar recibe quimioterapia. Al inicio el tratamiento parece funcionar. Al pasar el tiempo se desarrolla RP. ¿Cuál de las siguientes consecuencias podría esperarse?

- A. Incremento del transporte de los fármacos hacia el interior de las células cancerosas.
- B. Inhibición de los transportadores ABC en las células cancerosas.
- C. Disminución de la hidrólisis del ATP para obtener ADP y P_i .
- D. Transporte activo secundario de fármacos hacia el exterior de las células.
- E. Supervivencia de las células cancerosas.

Respuesta correcta = E. Las células cancerosas sobreviven y no son eliminadas por los fármacos quimioterápicos una vez que se desarrolla RP. Los transportadores ABC movilizan los fármacos hacia el exterior de las células cancerosas, de modo que estas no sufren sus efectos dañinos. Los transportadores ABC no se inhiben, y su capacidad para hidrolizar el ATP no se altera. De hecho, los transportadores ABC son más activos cuando se desarrolla RP. El transporte activo secundario no es el mecanismo por el cual los fármacos se transportan hacia el exterior de las células en la RP. Se recurre a los transportadores ABC, que hidrolizan el ATP como transportadores activos primarios.

14.5 Los transportadores de aminoácidos dependientes de sodio son simportadores que permiten el desplazamiento de los aminoácidos hacia el interior de las células contra su gradiente de concentración. La energía para este proceso se obtiene de:

- A. La hidrólisis del ATP generada por el transportador de aminoácidos dependiente de sodio.
- B. Un gradiente de concentración del ion sodio.
- C. El antiporte de aminoácidos con iones sodio.
- D. La hidrólisis del ATP generada por el transportador de aminoácidos dependiente de sodio.
- E. El transporte activo primario.

Respuesta correcta = B. Un gradiente del ion sodio (generado y mantenido por la ATPasa de sodio-potasio) impulsa el transporte de los aminoácidos contra su gradiente de concentración operado por el simportador de aminoácidos dependiente de sodio. El ATP no es hidrolizado por las proteínas simportadoras, puesto que su función corresponde al transporte activo secundario. Los aminoácidos sufren simporte con sodio, no antiporte. El antiporte no impulsaría el proceso. El simporte es una variedad de transporte activo secundario, no de transporte activo primario.

14.6 El intercambiador de sodio-protones es un antiportador. Por lo tanto, transporta:

- A. Iones de sodio y protones contra sus gradientes de concentración.
- B. Ambos sustratos con energía que obtiene al hidrolizar ATP.
- C. Un sustrato a la vez a través de la membrana plasmática.
- D. Iones de sodio y protones en direcciones opuestas a través de la membrana.
- E. Sodio hacia el interior de la célula contra su gradiente de concentración.

Respuesta correcta = D. Los antiportadores participan en el transporte activo secundario para desplazar sustratos en direcciones opuestas a través de una membrana. En el anti-transporte un sustrato se moviliza al seguir su gradiente de concentración. Los antiportadores son cotransportadores que desplazan los dos sustratos juntos y no de manera independiente a través de las membranas. El ATP no se hidroliza en forma directa durante el transporte activo secundario que realiza un antiportador. El gradiente para el sodio es mayor en el exterior de las células (por efecto de la ATPasa de sodio-potasio) que en el interior.

14.7 La energía que se utiliza para transportar la glucosa contra su gradiente de concentración hacia el interior de las células del epitelio intestinal deriva de:

- A. La hidrólisis directa del ATP generada por el transportador de sodio-glucosa.
- B. Un gradiente de glucosa entre la célula del epitelio intestinal y la sangre.
- C. Un gradiente de sodio establecido por la ATPasa de sodio-potasio.
- D. El transporte activo primario que recurre a una bomba de clase ABC.
- E. Diferencias de presión osmótica a ambos lados de la membrana celular.

Respuesta correcta = C. El gradiente de sodio que establece la ATPasa de sodio-potasio impulsa el

transporte de la glucosa contra su gradiente de concentración y hacia el interior de las células del epitelio intestinal. El transportador de sodio-glucosa es una proteína simportadora que participa en el transporte activo secundario y no cuenta con actividad de ATPasa. No es una proteína del transporte activo primario. Existe una concentración más alta de glucosa dentro de las células del epitelio intestinal que en el lumen intestinal, de modo que no puede recurrirse al uniporte, que implica el movimiento desde una concentración alta hacia otra baja. Las diferencias de la presión osmótica a ambos lados de la membrana plasmática estimulan el transporte de agua a través de las acuaporinas en un proceso conocido como ósmosis.

Transporte de la glucosa

15

I. GENERALIDADES

La glucosa es esencial para la vida, ya que es la principal fuente de energía para las células del mamífero. El transporte de la glucosa hacia el interior de las células es crucial para la supervivencia tanto de estas como del individuo. Casi todas las células recurren al transporte facilitado para la captación de la glucosa mediante uniportación, debido a que a menudo existe un gradiente de concentración para la glucosa entre los fluidos extracelulares y el citoplasma. Una familia de proteínas transportadoras de glucosa de la familia de proteínas GLUT, codificada por los genes *SLC2*, cataliza el transporte facilitado de la glucosa. Esta familia se divide en tres clases, al agruparse con base en las similitudes de sus secuencias, y en casi todos los tipos de células se expresan proteínas GLUT específicas. En otros tipos de células, como en las del epitelio intestinal, la glucosa debe ser transportada contra su gradiente de concentración. En ese sitio se requiere una variedad activa de transporte de glucosa, y es otra familia de proteínas transportadoras, las proteínas SGLT, la que facilita el transporte activo secundario de la glucosa (*véase también LIR. Bioquímica*, p. 121).

	Localización	Función
GLUT 1	Casi todos los tejidos	Captación basal de glucosa
GLUT 2	Hígado, riñones, páncreas	Elimina el exceso de glucosa de la sangre
GLUT 3	Casi todos los tejidos	Captación basal de glucosa
GLUT 4	Músculo y tejido adiposo	Elimina el exceso de glucosa de la sangre
GLUT 5	Intestino delgado, testículos	Transporte de fructosa

Figura 15-1
Distribución tisular de los transportadores de la glucosa.

II. TRANSPORTE FACILITADO DE LA GLUCOSA

La familia de transportadores de la glucosa (GLUT, *glucose transporters*) que participa en el transporte facilitado de esta azúcar incluye por lo menos 14 miembros, 11 de los cuales están implicados en el traslado de la sustancia. Los GLUT 1 a 5 son los de expresión más común. Los GLUT tienen una distribución tisular específica y una afinidad por la glucosa que les permite actuar en un ambiente tisular específico (fig. 15-1). Los GLUT 1, 3 y 4 participan ante todo en la captación de glucosa a partir de la sangre. El GLUT1 y el GLUT3 se identifican en casi todos los tejidos. El GLUT4 se detecta en las células del músculo esquelético y el tejido adiposo (grasa). El GLUT2 transporta la glucosa hacia el interior de las células hepáticas y renales cuando las concentraciones de glucosa en la sangre (glucemia) son altas, y mueve la glucosa fuera de las células para liberarla a la sangre cuando la glucemia es baja. El GLUT2 también se ha identificado en las células beta del páncreas. El GLUT5 es el transportador principal de la fructosa (no de la glucosa) en el intestino delgado y los testículos.

A. Mecanismo de transporte de la glucosa

Los miembros de la familia GLUT transportan glucosa desde un área en que se encuentra en concentración alta hacia otra en que la concentración de esa azúcar es baja. Para poder moverse, la molécula de glucosa se une a la proteína GLUT (estado 1), tras lo cual la dirección del complejo glucosa-GLUT en la membrana se invierte (estado 2), de modo que el azúcar se libera en el otro lado de la membrana (fig. 15-2). Una vez que el azúcar se disocia, la GLUT cambia su orientación y se alista para otro ciclo de transporte.

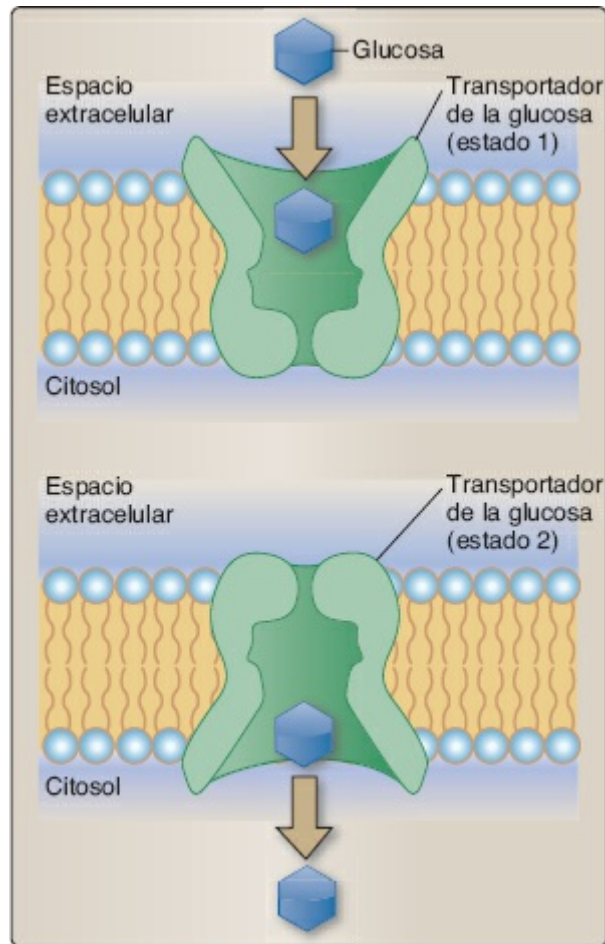


Figura 15-2
Transporte facilitado de la glucosa en la membrana plasmática.

B. Consideraciones generales

El transporte de la glucosa depende de la **concentración de glucosa** y el **número de proteínas GLUT** presentes en la membrana plasmática. Los miembros de la familia GLUT tienen la capacidad para transportar la glucosa en ambas direcciones a través de las membranas. Sin embargo, en la mayor parte de las células la concentración citoplásmica de glucosa es inferior a la extracelular. El transporte de glucosa puede proceder sólo al seguir su gradiente de concentración (en concordancia con el mismo), del ambiente exterior hacia el interior de la célula. En las células hepáticas y renales que sintetizan glucosa (mediante gluconeogénesis) la concentración intracelular de esta puede ser superior a su concentración en el medio circundante (*véase también en LIR. Bioquímica, cap. 11*, una discusión sobre la gluconeogénesis). Así, la glucosa se transporta hacia fuera de las células del hígado y el riñón. Las proteínas GLUT2 exportan la glucosa a partir de estos tipos celulares.

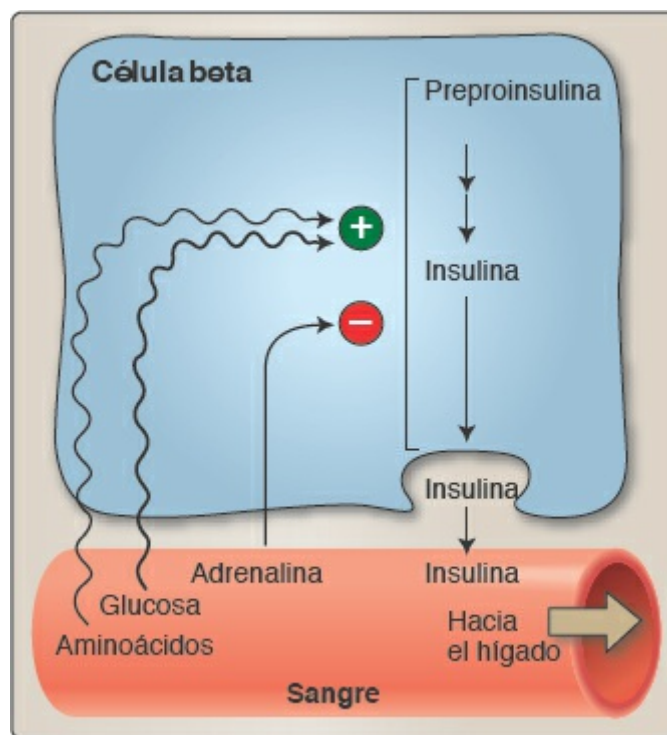


Figura 15-3
Regulación de la liberación de insulina a partir de las células beta del páncreas.

C. Papel de la insulina

La **insulina** es una hormona reguladora que secretan las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas en respuesta a la glucosa (y otros carbohidratos) y los aminoácidos (fig. 15-3). La adrenalina, una hormona que se libera en respuesta al estrés, inhibe la insulina (véase también *LIR. Bioquímica, Cap. 24*). La insulina coordina el consumo de combustible en los tejidos y es necesaria para un metabolismo normal. La **diabetes mellitus tipo 1** ilustra la importancia de la insulina para la salud, ya que en esa enfermedad las células beta de los individuos afectados son destruidas por una respuesta autoinmunitaria, lo que detiene la síntesis endógena de insulina (fig. 15-4). Los individuos con diabetes mellitus tipo 1 deben recibir insulina exógena. Los efectos metabólicos de la insulina son **anabólicos**, lo que favorece la integración de reservas de carbohidratos, lípidos y proteínas. La incapacidad de las células para responder de manera apropiada a la insulina, conocida como resistencia a la insulina, es característica de la **diabetes mellitus tipo 2**. Los individuos con diabetes tipo 2 pueden o no requerir tratamiento con insulina. Los fármacos para el manejo de la diabetes tipo 2 incluyen agentes diseñados para disminuir la glucemia (agentes hipoglucemiantes), así como dieta y ejercicio (a menudo la pérdida de peso mejora la resistencia a la insulina). Una respuesta normal importante a la insulina es iniciar el transporte de glucosa hacia el interior de ciertos tipos de células.

	Defecto	Tratamiento
Tipo 1	Dstrucción de las células beta, sin producción de insulina	Insulina
Tipo 2	Resistencia a la insulina	Dieta, ejercicio, fármacos hipoglucemiantes orales Puede o no requerirse insulina

Figura 15-4
Comparación de la diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2.

Aplicación clínica 15-1: transporte de glucosa y secreción de insulina

Los transportadores de glucosa tipo GLUT2 se identifican en las células beta del páncreas, que deben detectar una concentración más alta de glucosa en la sangre y responder a ella mediante la secreción de insulina. Los transportadores GLUT2 tienen una baja afinidad por la glucosa (con un K_m alto) y sólo la movilizan cuando su concentración en la sangre circulante es superior a 5 mM, el valor normal de la glucemia. La glucosa es transportada entonces hacia el interior de las células beta cuando sus concentraciones en la sangre se incrementan tras el consumo de carbohidratos respecto de los valores iniciales. El transporte de glucosa hacia el interior de las células beta induce un incremento de la concentración intracelular de glucosa, lo que promueve la liberación de insulina contenida en las vesículas de almacenamiento dentro de las células beta.

	Transporte activo	Transporte facilitado
Sensible a insulina		Músculo esquelético y tejido adiposo
Insensible a insulina	Epitelio intestinal Túbulos renales Plexo coroideo	La mayor parte de los tejidos, entre otros: Eritrocitos Leucocitos Cristalino Córnea Hígado Cerebro

Figura 15-5
Características del transporte de glucosa en distintos tejidos.

- 1. Transporte de glucosa insensible a insulina mediante GLUT1, GLUT2 y GLUT3:** la mayor parte de los tipos celulares no requiere insulina para transportar la glucosa al seguir su gradiente de concentración hacia el interior de la célula (fig. 15-5). Estos tipos de células incluyen eritrocitos, leucocitos, así como células hepáticas y cerebrales, que expresan de manera permanente en

su superficie los receptores insensibles a insulina GLUT1, GLUT2, GLUT3 o todos ellos.

- 2. Transporte de glucosa sensible a la insulina mediado por GLUT4:** en las células del músculo esquelético y el tejido adiposo (adipocitos) las proteínas GLUT4 suelen residir dentro de las células, en vesículas intracelulares, en condición inactiva y unidas al complejo de Golgi (fig. 15-6). Cuando una célula de músculo esquelético o un adipocito en reposo recibe estimulación de la insulina, las vesículas que contienen GLUT4 se translocan hacia la superficie para participar en el transporte de la glucosa. Al ejercitar las células del músculo esquelético, la contracción muscular induce la translocación de GLUT4 hacia la membrana a partir de vesículas sensibles al ejercicio.

Sólo en momentos específicos la expresión de GLUT4 en la superficie de la membrana tiene un efecto limitante sobre la velocidad con que se utiliza la glucosa en el músculo esquelético y las células adiposas, en que el transporte de glucosa se ve estimulado por una serie de eventos. El consumo de carbohidratos estimula la liberación de insulina a partir de las células beta del páncreas. La insulina circula por la sangre y se une a los receptores de insulina en muchos tipos de células. Cuando los receptores de la insulina en las células del músculo esquelético en reposo y los adipocitos se unen a la insulina, se activan vías intracelulares de señalización por mediación de esa hormona y estimulan el movimiento de GLUT4 a partir de las vesículas intracelulares hacia la superficie de la membrana. En el fenómeno participa una serie de eventos de tráfico con organización precisa, entre ellos el remodelamiento de la actina bajo la membrana plasmática, de modo que las vesículas que contienen GLUT4 puedan fusionarse con la membrana plasmática. Una vez que GLUT4 se expresa en la superficie celular, el transporte de la glucosa se produce siempre que exista un gradiente de concentración de esta azúcar. Las proteínas GLUT4 se eliminan de la membrana plasmática mediante endocitosis y se reciclan a su compartimiento de almacenamiento intracelular una vez que el estímulo de la insulina se retira.

Aplicación clínica 15-2: transporte de la glucosa en la diabetes mellitus

Los individuos con diabetes mellitus tipo 1 no producen insulina. Alrededor de 10% de las personas con diabetes mellitus en Estados Unidos padece la variedad de tipo 1. Las células beta del páncreas se destruyeron como consecuencia de reacciones autoinmunitarias, y la síntesis de insulina ya no es posible. La insulina debe suministrarse por vía exógena para controlar la hiperglucemia (concentraciones elevadas de glucosa en sangre) y prevenir la cetoacidosis diabética (degradación de lípidos que ocurre en ausencia de insulina, en que la acidificación que ocurre en la sangre tiene el potencial de amenazar la vida). A fin de que se presente transporte de glucosa hacia el interior de las células dependientes de insulina del músculo esquelético y el tejido adiposo, debe administrarse insulina exógena. De lo contrario, la glucosa no puede ingresar a esas células y se identifican concentraciones altas de ese azúcar en la sangre.

En personas con diabetes mellitus tipo 2, los tejidos periféricos desarrollan resistencia a los efectos de la insulina. La secreción de insulina puede ser anómala, pero las personas con diabetes mellitus tipo 2 no la requieren para mantenerse vivas. En este grupo, al que pertenece cerca de 90% de las personas con diabetes mellitus en Estados Unidos, la señalización que desencadena la insulina por mediación de sus receptores no es efectiva. En el músculo esquelético y el tejido adiposo el transporte de glucosa sensible a la insulina se

ve comprometido. En el hígado las células no responden a la insulina con la inhibición de la gluconeogénesis (síntesis endógena de glucosa). Si bien existe insulina, a menudo en concentraciones altas, las células de los individuos con diabetes mellitus tipo 2 no responden a ella. Los tratamientos farmacológicos para la diabetes tipo 2 incluyen sustancias que mejoran la señalización mediada por insulina (véase también en *LIR. Bioquímica*, cap. 26, una discusión sobre la diabetes mellitus, y en el [cap. 18](#) un análisis sobre la señalización mediada por la insulina). La elevación a largo plazo de la glucemia en los dos tipos de diabetes mellitus genera complicaciones crónicas, entre ellas aterosclerosis prematura (con enfermedad cardiovascular y eventos vasculares cerebrales), retinopatía, nefropatía y neuropatía.

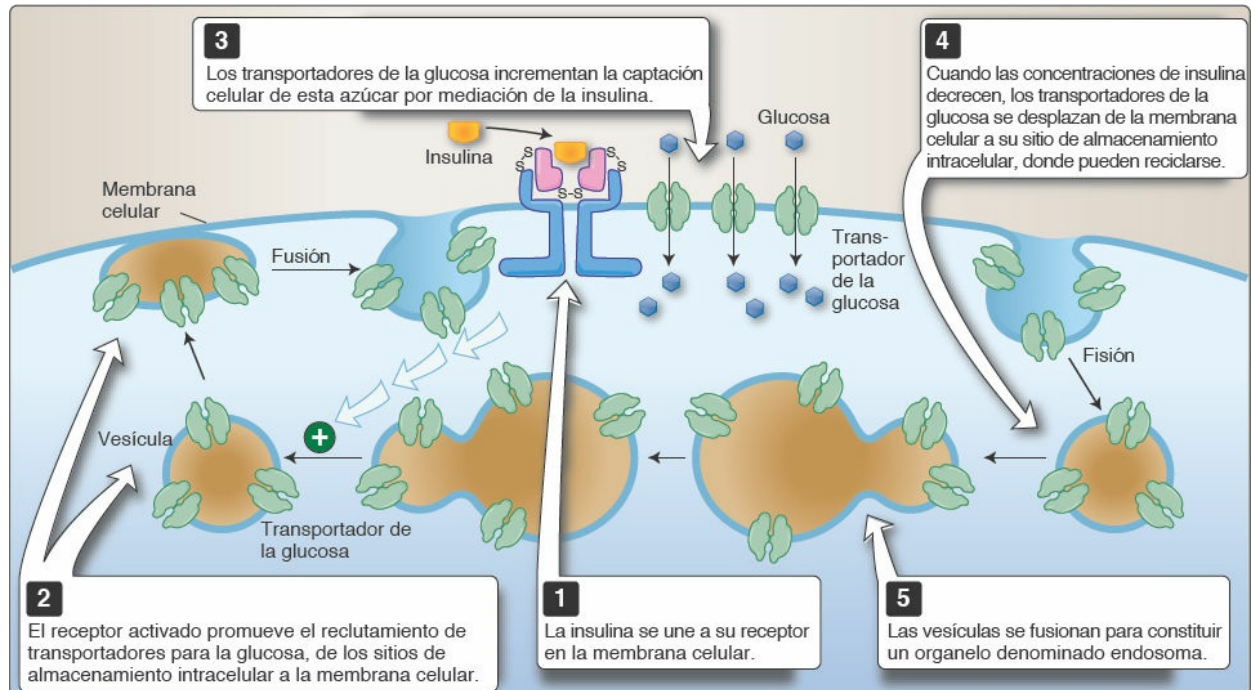


Figura 15-6

La insulina hace que algunas células recluten transportadores a partir de sus reservas intracelulares.

III. TRANSPORTE ACTIVO DE LA GLUCOSA

Existen tres sitios principales en los que la concentración de glucosa en el interior de las células es mayor que en el exterior, por lo que dicha azúcar debe transportarse contra su gradiente para ingresar a ellas. El primero corresponde al **plexo coroideo**, el segundo al **túbulo contorneado proximal del riñón** y el tercero al **borde en cepillo de las células epiteliales del intestino delgado**. Las células epiteliales que recubren el intestino delgado son una barrera entre el lumen de esta estructura y el torrente sanguíneo ([fig. 15-7](#)). La glucosa de la dieta debe ser absorbida por las células epiteliales y luego transferirse al tejido conectivo subyacente, de modo que pueda ingresar a la circulación. Las proteínas GLUT no pueden usarse para transportar a la glucosa hacia el interior de estas células, debido a que esta tiene una concentración más alta dentro de las células que fuera de ellas (obsérvese que el volumen del intestino delgado es mucho mayor que el de una célula epitelial, y que la concentración depende del volumen). Las membranas apicales (que se orientan hacia el lumen) de las células epiteliales contienen **proteínas transportadoras de sodio-glucosa** (SGLT, *sodium-glucose transport proteins*) que catalizan el transporte de la

glucosa contra su gradiente de concentración. Se ha informado la existencia de seis miembros de la familia SGLT, pero sólo SGLT1 y SGLT2 están bien descritas.

Este proceso de transporte de la glucosa contra su gradiente de concentración es un ejemplo de **transporte activo secundario** (véase también el capítulo 13). El transporte de glucosa mediado por las SGLT sólo puede ocurrir cuando existe sodio y se cotransporta con la glucosa (fig. 15-8). Puesto que tanto glucosa como sodio se desplazan en la misma dirección (ambos al interior de la célula), se trata de un proceso de **simporte**. La energía que se requiere para potenciar el transporte de la glucosa contra su gradiente de concentración se obtiene del gradiente electroquímico del sodio, generado y mantenido por la ATPasa de sodio-potasio, un sistema de transporte activo primario (véase también el capítulo 14). Debido a que el sodio tiene un gradiente de concentración tan fuerte del exterior al interior de la célula, su tendencia a seguirlo es intensa. En la membrana apical de las células del epitelio intestinal, el único transportador para el sodio es un transportador de sodio-glucosa. El sodio se moviliza sólo cuando la glucosa se cotransporta con él. La glucosa consigue un viaje gratuito hacia el interior de la célula como consecuencia del gradiente de concentración intenso del sodio. Una vez dentro de la célula, la glucosa puede transportarse hacia el exterior y llegar al torrente sanguíneo gracias a una proteína GLUT ubicada en la membrana basolateral (opuesta a la apical).

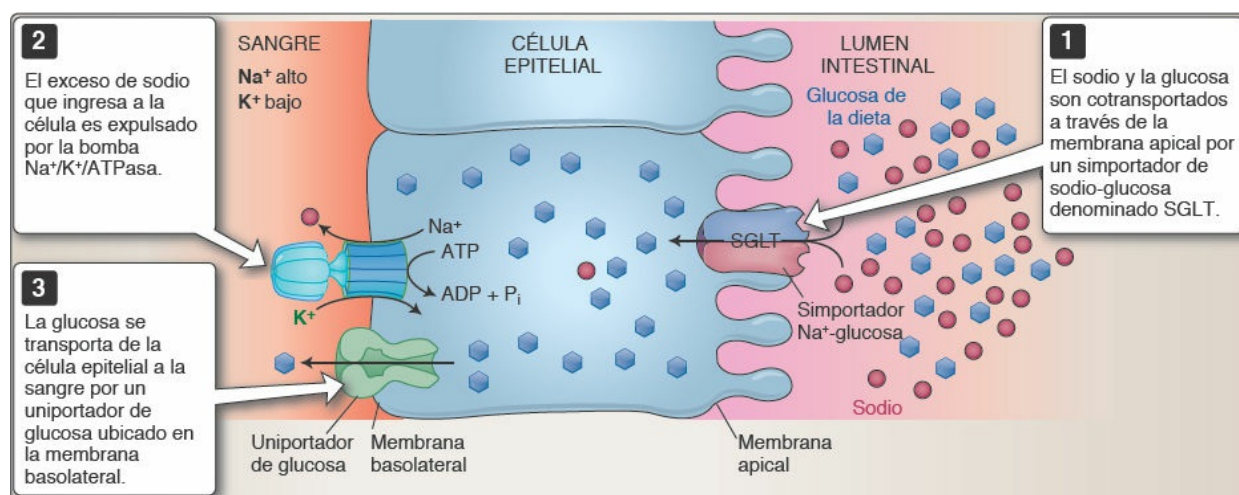


Figura 15-7

Transporte de glucosa desde el lumen intestinal hasta el torrente sanguíneo. ATPasa de sodio-potasio, Na⁺/K⁺/ATPasa.

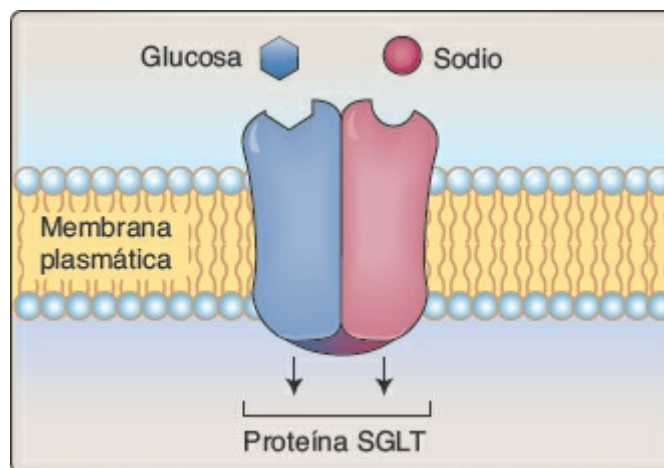


Figura 15-8

Los transportadores de sodio-glucosa cotransportan sodio y glucosa en un proceso de simporte.

Aplicación clínica 15-3: terapia de rehidratación oral con base en el cotransporte de glucosa-sodio

En 1960 un bioquímico estadounidense llamado Robert Crane describió por vez primera el transporte de glucosa-sodio como un mecanismo para la absorción intestinal de la glucosa. Este descubrimiento constituyó el fundamento para desarrollar el tratamiento conocido como rehidratación oral. Una solución de sales que contiene glucosa y se administra a los pacientes con deshidratación por cólera constituye un tratamiento efectivo. Este permite que la glucosa acelere la absorción de solutos y agua, y contrarresta la pérdida de agua y electro-litos que causa la toxina del cólera. Se reconoce que la terapia de rehidratación oral salva la vida de millones de pacientes con cólera en los países desarrollados desde la década de 1980.

Aplicación clínica 15-4: cotransporte de glucosa-sodio en el riñón e implicaciones en el tratamiento de la diabetes

En circunstancias normales el riñón filtra la glucosa en el glomérulo, que pasa al espacio de Bowman y los túbulos renales. La cantidad que se filtra se relaciona con la concentración de glucosa en la sangre. Toda esta glucosa se suele reabsorber en el túbulo proximal (mediante transporte hacia el interior de las células epiteliales que recubren este túbulo) y no se detecta en la orina. Por lo regular la concentración de glucosa es cercana a 5 mM, y las células epiteliales del túbulo proximal tienen una concentración interna de glucosa de 0.05 mM. La glucosa debe pasar por estas células epiteliales para llegar al líquido intersticial (con 5 mM de glucosa) y regresar a la sangre. El gradiente contra el cual debe bombearse la glucosa es de 0.05 a 5 mM. Al tiempo que continúa este proceso se elimina cada vez más glucosa del fluido tubular, y su concentración cae incluso hasta 0.005 mM, lo que incrementa 10 veces el gradiente de concentración. Se recurre al transporte activo secundario para desplazar la glucosa en contra de este gradiente. Se utiliza una proteína simportadora de sodio-glucosa, la SGLT2, que es responsable del transporte (reabsorción) de 90% de la glucosa en el primer segmento de los túbulos proximales, en que se moviliza un ion de sodio por cada molécula de glucosa. La SGLT1 transporta 10% restante de la glucosa en los segmentos distales de los túbulos proximales, y moviliza dos iones de sodio por cada molécula de glucosa. El gradiente de sodio es generado por la bomba ATPasa de sodio-potasio; la concentración del sodio fuera de las células es cercana a 140 mM, y la concentración en su interior se aproxima a 10 mM.

En individuos con diabetes las concentraciones elevadas de glucosa en la sangre hacen que el riñón filtre una mayor cantidad de esa azúcar. La capacidad del riñón para absorber toda la glucosa a menudo se ve excedida, y esta sustancia se elimina en la orina. La cantidad de glucosa que aparece en la orina corresponde a la que rebasa la capacidad de reabsorción del riñón. La inhibición de la SGLT2 en individuos con diabetes tipo 2 determina una reducción de la absorción de la glucosa y un incremento de su excreción en la orina. El aumento de la excreción de glucosa en la orina genera disminución de las concentraciones

plasmáticas de glucosa y el escape de calorías (en forma de glucosa) en la orina, por lo que puede ocurrir reducción del peso. La pérdida ponderal a menudo mejora la resistencia a la insulina que se identifica en la diabetes tipo 2. En la actualidad se dispone de varios inhibidores de la SGLT2 para tratar a los individuos con diabetes mellitus tipo 2. Este tipo de fármacos, autorizados por la *Food and Drug Administration* en Estados Unidos, se utiliza junto con la dieta y el ejercicio para disminuir la glucemia en adultos con diabetes tipo 2.

Resumen del capítulo

- La mayor parte de las células recurre al transporte facilitado de la glucosa mediado por las proteínas GLUT.
- La glucosa se desplaza desde un área con mayor concentración (por lo general, fuera de la célula) hacia otra con menor concentración (por lo regular, dentro de la célula).
- Casi todas las células cuentan con un transporte de glucosa independiente de insulina.
- Las células del músculo esquelético y el tejido adiposo requieren insulina para estimular el desplazamiento de las proteínas GLUT4 en las vesículas intracelulares para insertarse en la membrana plasmática, donde pueden actuar para captar glucosa.
- Si no existe insulina (diabetes tipo 1) o esta no desencadena una señal apropiada (diabetes tipo 2), el transporte de glucosa dependiente de insulina que media la GLUT4 cesa o sufre anomalías.
- El transporte activo secundario de la glucosa ocurre mediante cotransporte con sodio, mediado por las proteínas SGLT, en el plexo coroideo, los túbulos proximales de los riñones y el intestino. Debido a que el sodio y la glucosa se movilizan en la misma dirección a través de la membrana plasmática, se trata de un proceso de simporte.

Preguntas de estudio

Elija la RESPUESTA correcta.

- 15.1 Se observan proteínas transportadoras de glucosa en la superficie de una célula. La concentración intracelular de glucosa es de 2 mM, en tanto su concentración extracelular se eleva hasta 5 mM. Los transportadores comienzan a movilizar la glucosa desde fuera hacia dentro de la célula. ¿Cuál de los siguientes es el tipo de proteína transportadora de glucosa implicado en este movimiento?
- A. GLUT1
 - B. GLUT4
 - C. GLUT5
 - D. SGLT1
 - E. SGLT2

Respuesta correcta = A. Los transportadores GLUT1 residen en la superficie celular y transportan la glucosa desde una región con concentración alta hasta otra en que es menor. Los transportadores GLUT4 son dependientes de insulina y se ubican en el músculo esquelético y el hígado. No residen en la superficie celular antes de participar en el transporte de la glucosa. El GLUT5 transporta fructosa y no glucosa. Tanto SGLT1 como SGLT2 son transportadores de glucosa dependientes de sodio, que movilizan dicha azúcar contra su gradiente de concentración.

- 15.2 Para el transporte de la glucosa desde la sangre hasta el interior de los hepatocitos (células del hígado) se requiere:
- A. Hidrólisis del ATP generada por un simportador que crea un gradiente de iones sodio.
 - B. Función de un transportador activo primario para generar un gradiente de glucosa.
 - C. Concentración más alta de glucosa en sangre que en los hepatocitos.
 - D. Estimulación de insulina para la translocación de GLUT hacia la membrana plasmática del hepatocito.
 - E. Uniporcación de glucosa contra su gradiente de concentración desde la sangre hacia el interior de los hepatocitos.

Respuesta correcta = C. El transporte de la glucosa hacia el interior de los hepatocitos ocurre mediante uniportación, por lo que requiere una concentración más alta de glucosa en la sangre que dentro del hepatocito. La glucosa se moviliza entonces al seguir su gradiente, desde un sitio en que se encuentra en concentración alta a otro con concentración más baja. El transporte de glucosa no ocurre mediante transporte activo primario. No se requiere hidrólisis del ATP para el transporte de glucosa mediante uniportación. La uniportación no ocurre contra el gradiente de concentración. Las GLUT tienen presencia constitutiva en la superficie de los hepatocitos y no necesitan la estimulación de la insulina para translocarse hacia la superficie de la célula.

15.3 Un hepatocito incrementa su transporte de glucosa mediante transportadores GLUT2 cuando las concentraciones de glucosa en la sangre se incrementan hasta 20 mM. Sin embargo, el desplazamiento de glucosa mediante GLUT1 en un eritrocito mantiene la misma velocidad que con concentraciones de glucosa menores. ¿Cuál de las siguientes explica con más precisión estos hallazgos?

- A. GLUT1 tiene un K_m más alto que GLUT2.
- B. El transporte de glucosa mediado por GLUT1 requiere cotransporte con sodio.
- C. GLUT2 alcanza su $V_{m\acute{a}x}$ con una concentración de glucosa inferior a 20 mM.
- D. El transporte de glucosa mediado por GLUT2 requiere activación con insulina.
- E. GLUT2 tiene menor afinidad por la glucosa que GLUT1.

Respuesta correcta = E. Con base en la información provista puede concluirse que GLUT2 tiene una afinidad menor por la glucosa que GLUT1. Los transportadores con afinidad menor tienen valores de K_m más altos. GLUT1 ya alcanzó su $V_{m\acute{a}x}$ con una concentración de glucosa inferior a 20 mM. Se trata de transportadores de la glucosa con afinidad más alta y K_m más bajo que los GLUT2. Para que GLUT2 pueda incrementar su velocidad de transporte cuando aumenta la concentración de la glucosa, su K_m debe ser superior a la concentración usual de la glucosa en la sangre. No se requiere insulina y no hay cotransporte de glucosa con sodio en los hepatocitos.

15.4 Una célula de músculo esquelético en reposo lleva a cabo un transporte de glucosa dependiente de insulina. El papel de la insulina en este proceso es promover:

- A. El cotransporte de la glucosa y el sodio contra el gradiente de concentración de la primera.
- B. La hidrólisis del ATP para impulsar el transporte de la glucosa contra su gradiente de concentración.
- C. El movimiento de la glucosa del interior de la célula hacia el medio extracelular.
- D. El transporte activo primario de la glucosa con potasio hacia el interior de la célula.
- E. La translocación de las proteínas GLUT4 desde las vesículas intracelulares hasta la superficie celular.

Respuesta correcta = E. En las células del músculo esquelético en reposo (y en los adipocitos) la insulina promueve el desplazamiento de los transportadores GLUT4 desde las vesículas intracelulares hasta la superficie de la célula para permitir el transporte de la glucosa desde un sitio con concentración alta hasta uno con concentración baja de esta azúcar. La insulina no participa en el cotransporte de la glucosa con el sodio. La insulina no promueve la hidrólisis del ATP o el desplazamiento de la glucosa del interior al exterior de las células. La glucosa no se moviliza mediante transporte activo primario con potasio.

15.5 Un hombre de 56 años de edad con antecedente de diabetes mellitus tipo 2 tiene una glucemia preprandial de 150 mg/dL (intervalo de referencia, 70 a 100 mg/dL). En este individuo, ¿hacia el interior de cuál de los tipos celulares siguientes está comprometido el transporte de glucosa?

- A. Adipocitos
- B. Células cerebrales
- C. Células del ojo
- D. Células del hígado
- E. Eritrocitos

Respuesta correcta = A. Los adipocitos (células del tejido adiposo) y las células del músculo esquelético en reposo tienen un transporte de glucosa dependiente de insulina. Si las señales de la insulina no se reciben en forma apropiada, como en la diabetes tipo 2, se compromete el transporte de la glucosa dependiente de insulina hacia el interior de los adipocitos y también de las células del músculo esquelético en reposo. Las células cerebrales, las células del ojo y los eritrocitos tienen un transporte de glucosa independiente de la insulina.

- 15.6 La energía para impulsar el transporte de la glucosa contra su gradiente de concentración hacia el interior de las células del epitelio intestinal deriva de:
- A. La hidrólisis del ATP mediada por SGLT.
 - B. Un gradiente de concentración del ion sodio.
 - C. El antiporte con iones de sodio.
 - D. La hidrólisis del ATP mediado por GLUT.
 - E. El transporte activo primario.

Respuesta correcta = B. Un gradiente del ion sodio (generado y mantenido por la ATPasa de sodio-potasio) impulsa el transporte de la glucosa contra su gradiente de concentración hacia el interior de las células del epitelio intestinal. Ni los SGLT ni los GLUT hidrolizan el ATP. La glucosa es transportada mediante simporte con sodio, no por antiporte con sodio. El simporte de glucosa-sodio es una forma de transporte activo secundario y no primario, debido a que el ATP no es hidrolizado en forma directa por la proteína de transporte misma.

- 15.7 Un fármaco diseñado para inhibir al SGLT2 en los riñones de los individuos con diabetes tipo 2 actúa en parte al incrementar:
- A. La reabsorción de la glucosa.
 - B. La excreción de la glucosa en la orina.
 - C. El transporte de la glucosa hacia el interior de las células epiteliales.
 - D. El transporte primario de la glucosa.
 - E. El transporte del sodio hacia el interior de las células epiteliales.

Respuesta correcta = B. La inhibición del simportador de sodio-glucosa SGLT en los riñones permite que una mayor cantidad de glucosa se excrete en la orina, toda vez que altera su absorción. La absorción de la glucosa no aumenta, sino disminuye, debido a que se inhibe su transporte hacia el interior de las células epiteliales. El transporte del sodio también se inhibe y no aumenta. La inhibición del SGLT genera un incremento de la función de cualquier transportador activo primario. La glucosa nunca se moviliza mediante transporte activo primario. Los SGLT facilitan el transporte activo secundario de la glucosa.

Transporte de fármacos

16

I. GENERALIDADES

Cuando un fármaco se administra por vía intravenosa, la dosis completa llega a la circulación sistémica. Debido a que los medicamentos deben ingresar al torrente sanguíneo para poder llegar a las células que constituyen su blanco de acción, la administración intravenosa asegura este ingreso rápido a la sangre. Sin embargo, los medicamentos administrados por otras vías pueden tan solo pasar en forma parcial a la sangre. La administración oral es la vía más frecuente y requiere que un fármaco se disuelva primero en el fluido gastrointestinal y luego penetre las células epiteliales de la mucosa intestinal para llegar al torrente sanguíneo (fig. 16-1). Los medicamentos diseñados para alcanzar el sistema nervioso central deben además atravesar la barrera hematoencefálica constituida por las células endoteliales que recubren los vasos sanguíneos en ese nivel. Estas células forman uniones estrechas que restringen el ingreso de moléculas con un tamaño superior a 400 Da. Esta barrera es un obstáculo importante para el desarrollo de medicamentos que permitan tratar los trastornos del sistema nervioso central, entre ellos los de tipo degenerativo (como la esclerosis múltiple, la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson), trastornos psiquiátricos (como la ansiedad, la depresión y la esquizofrenia), así como los eventos vasculares cerebrales y otros trastornos cerebrovasculares (fig. 16-2).

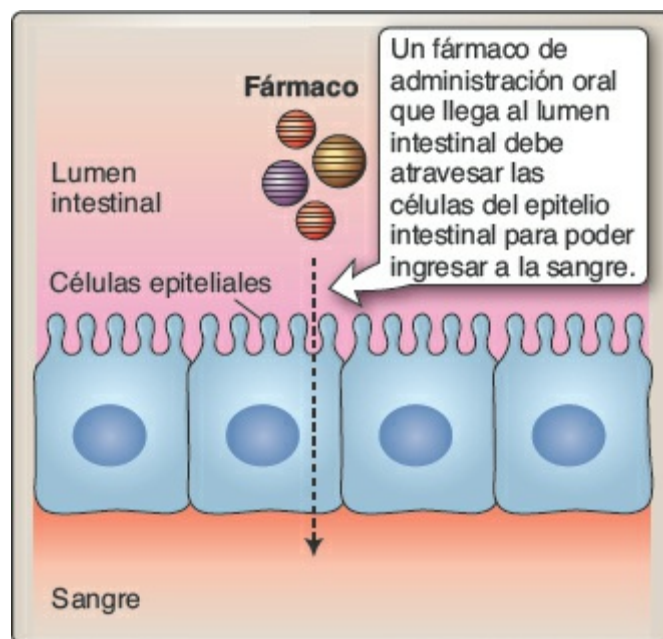


Figura 16-1

Los fármacos de administración oral deben penetrar las células epiteliales de la mucosa intestinal para poder

llegar a la circulación.

Casi todos los medicamentos son ácidos débiles o bases débiles. Las concentraciones de las formas permeables de los fármacos suelen estar determinadas por las concentraciones relativas de sus formas cargadas y no cargadas, ya que se piensa que las moléculas sin carga atraviesan con más facilidad las membranas que aquellas con carga. Se han realizado estudios sobre las relaciones de las concentraciones de ácidos y bases con el pH para determinar la cantidad de fármaco que se identificará a cada lado de una membrana (véase también *LIR. Farmacología*, pp. 6-8). Si bien por mucho tiempo se ha asumido que los medicamentos liposolubles pueden difundir a través de las membranas celulares, existen barreras para la difusión en los grupos hidrofílicos de la cabeza de los fosfolípidos de la membrana (véase también el capítulo 13). Algunas moléculas hidrosolubles pequeñas pudieran recurrir a las acuaporinas (canales para el agua) para atravesar las membranas (fig. 16-3). Se reconoce cada vez más que las proteínas transportadoras facilitan el movimiento de los fármacos a través de las membranas biológicas. Los procesos de transporte activo parecen ser aquellos que los fármacos utilizan con más frecuencia.

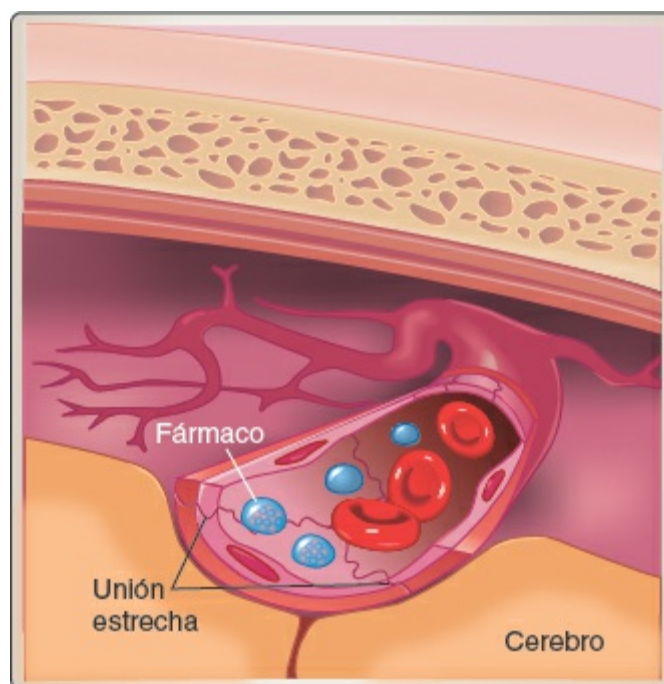


Figura 16-2

La barrera hematoencefálica restringe el ingreso de los fármacos al sistema nervioso central.

II. CLASES DE TRANSPORTADORES DE FÁRMACOS

Muchos transportadores de fármacos actúan como **transportadores activos** primarios y secundarios (véase en el capítulo 15 un análisis sobre el transporte activo). Con base en la similitud de sus secuencias, los transportadores de medicamentos se han clasificado como **portadores de solutos** (SLC, *solute carriers*) y **transportadores con cassette de unión al ATP** (ABC, *ATP binding cassette*; fig. 16-4). Las estructuras, funciones y distribución tisular de los transportadores de

fármacos de cada grupo pueden variar en gran medida.

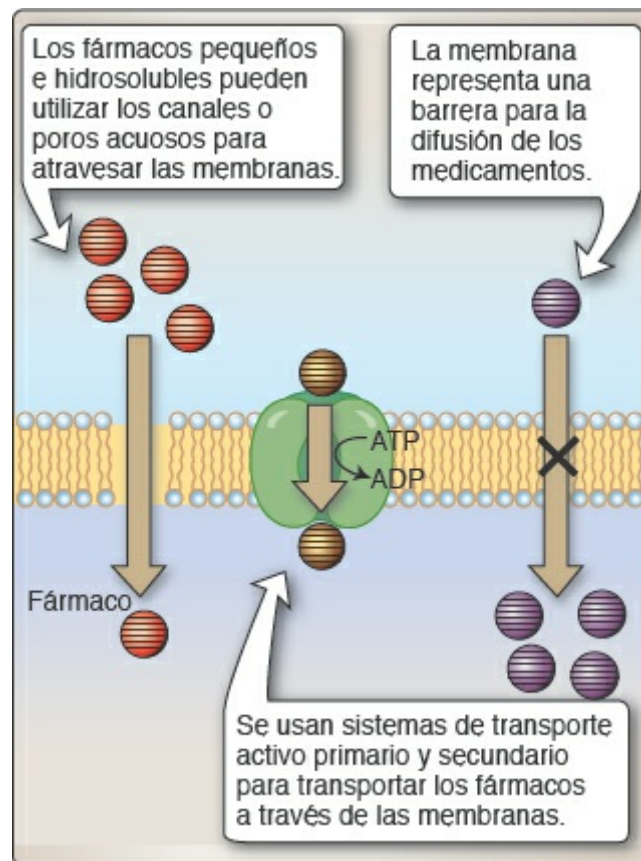


Figura 16-3

Mecanismos por los que los fármacos atraviesan las células del epitelio intestinal.

A. Portadores de solutos

Los SLC se clasifican en cuatro familias principales: transportadores de péptidos (PEPT, *peptide transporters*), polipéptidos transportadores de ácidos orgánicos (OATP, *organic anion-transporting polypeptides*), transportadores de iones orgánicos y antiportadores de protones (H^+)/cationes orgánicos.

- 1. Transportadores de péptidos:** los H^+ y los péptidos son cotransportados a través de membranas por proteínas PEPT que transportan péptidos pequeños (de dos o tres aminoácidos), pero no aminoácidos independientes o péptidos de mayor tamaño. Las proteínas PEPT transportan fármacos como los antibióticos betalactámicos (entre ellos la penicilina) y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA, utilizados para tratar la hipertensión) a través del epitelio intestinal. Con el fin de incrementar la absorción de ciertos fármacos antineoplásicos y antivirales se están alterando sus estructuras con secuencias de aminoácidos, lo que los convierte en mejores sustratos para los PEPT.
- 2. Polipéptidos transportadores de aniones orgánicos:** los transportadores de este grupo catalizan el movimiento de compuestos orgánicos anfipáticos como sales biliares, esteroides y hormonas tiroideas. Un miembro de esta familia, el

OATP1B1, es responsable de la captación hepática de pravastatina, un inhibidor de la síntesis del colesterol, y el inhibidor de la ECA enalapril. Variaciones genéticas individuales del OATP1B1, conocidas como polimorfismos genéticos, inducen alteraciones del transporte de la pravastatina y diferencias en las respuestas de los pacientes que reciben estos fármacos.

3. **Transportadores de iones orgánicos:** esta familia constituye un grupo amplio de transportadores de medicamentos. Algunos son uniportadores, en tanto otros son simportadores o antiportadores. Varios miembros de esta familia se expresan en el hígado, el riñón, el músculo esquelético y en el borde en cepillo del intestino. La excreción renal de los medicamentos y las toxinas está mediada en parte por transportadores de iones orgánicos. El fármaco metformina (un agente hipoglucemiante que se utiliza para controlar la elevación de la glucosa en la sangre en la diabetes tipo 2) es captado por un transportador de esta familia.
4. **Antiportadores de H⁺/cationes orgánicos:** los cationes orgánicos se excretan por medio de un antiportador de protones/cationes orgánicos en las membranas del borde en cepillo. Un gradiente en sentido opuesto generado con protones, H⁺, es la fuerza conductora para ese transporte.

Transportadores de fármacos	Transporte
SLC: PEPT Transportadores de péptidos	<i>Transporte activo secundario</i> Cotransporte de protones (H ⁺) y péptidos de dos o tres aminoácidos
OATP Polipéptidos transportadores de aniones orgánicos	Compuestos orgánicos anfipáticos
Transportadores de iones orgánicos	Iones orgánicos
Antiportadores de H ⁺ /cationes orgánicos	Los cationes orgánicos se excretan y se captan H ⁺
Transportadores ABC	<i>Transporte activo primario</i> Expulsión de iones, fármacos y xenobióticos

Figura 16-4

Los transportadores de fármacos incluyen los transportadores portadores de solutos (SLC) y los transportadores con cassette de unión al ATP (ABC).

B. Transportadores ABC

Los transportadores ABC utilizan el transporte activo primario para exportar iones y xenobióticos de las células (*véase también* el [capítulo 15](#)). Estos representan la vía principal para la expulsión de toxinas a partir de las células. Sin embargo, los transportadores ABC también pueden expulsar a los medicamentos de las células. Existe una lista creciente de sustratos de los transportadores ABC, que incluye fármacos antineoplásicos, agentes antivirales, bloqueadores de los canales del calcio y medicamentos inmunosupresores. Se puede desarrollar **resistencia polifarmacológica** (RP) cuando las células expulsan a los agentes terapéuticos diseñados para inhibirlas o eliminarlas ([fig. 16-5](#)). Las células cancerosas que desarrollan RP no responden a los fármacos quimioterapéuticos. Los inhibidores de los transportadores ABC se están explorando como mecanismo para prevenir la RP. El **ABCB1**, o **glucoproteína P** (P-gp), es un transportador ABC implicado con frecuencia en la RP, y es responsable de expulsar a los agentes quimioterapéuticos de las células cancerosas. El ABCB1 también se expresa en los tejidos normales. Por ejemplo, en el borde en cepillo del epitelio intestinal el ABCB1 es responsable del flujo de salida de xenobióticos antes de que estos lleguen a la circulación. Los productos herbolarios como la hierba de San Juan y el fármaco antifímico rifampicina inducen la expresión intestinal de ABCB1. Este incremento de la expresión del ABCB1 disminuye la absorción de sus sustratos, entre ellos el medicamento digoxina (que se usa para intensificar la contracción del músculo cardíaco y reducir la frecuencia cardíaca), ya que cuando el ABCB1 se expresa en concentraciones mayores los medicamentos son exportados por las células del epitelio intestinal.

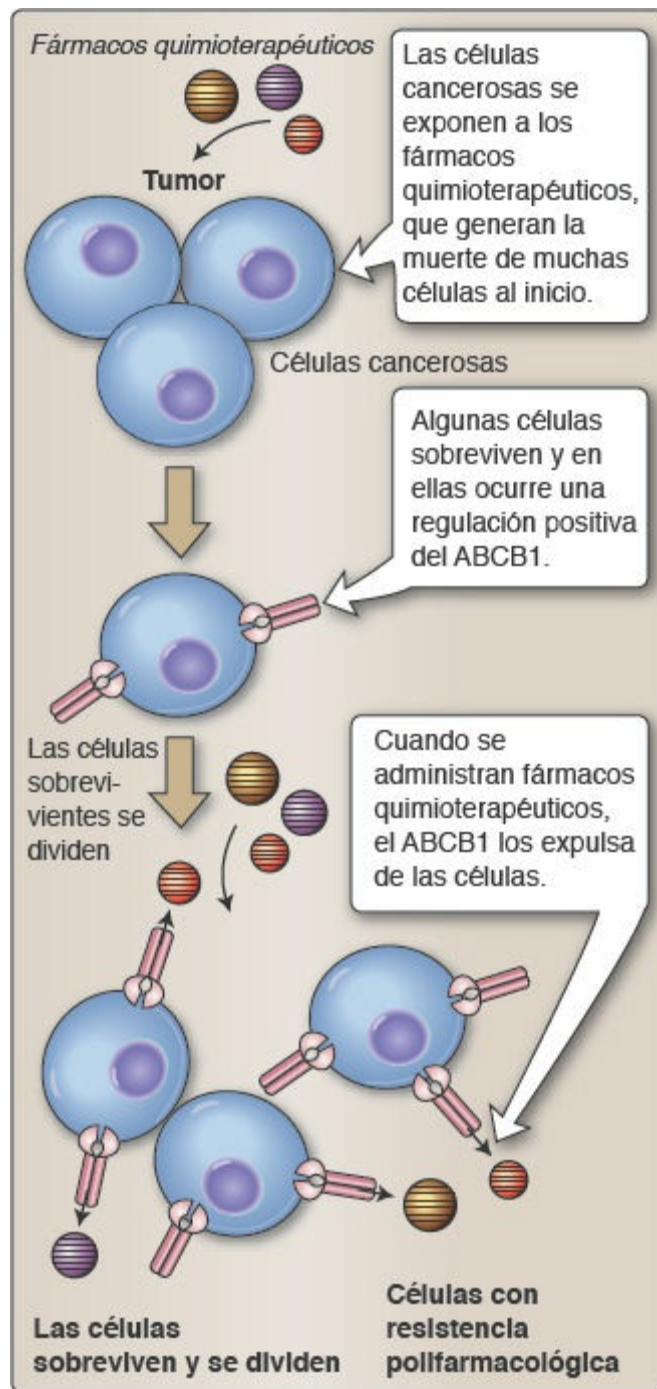


Figura 16-5
Desarrollo de resistencia polifarmacológica.

Resumen del capítulo

- Los medicamentos que se administran por vía oral deben atravesar las barreras de las membranas plasmáticas en las células del epitelio intestinal para poder llegar al torrente sanguíneo.
- Las células del endotelio que recubren los vasos sanguíneos en el sistema nervioso central forman una barrera hematoencefálica, que impide el paso de los fármacos hacia el sistema nervioso central.
- Si bien la difusión pasiva se ha descrito durante mucho tiempo como un mecanismo para el transporte de fármacos hacia el interior de las células, las membranas plasmáticas de estas células de hecho representan una barrera para la libre difusión.
- Se han identificado proteínas transportadoras de fármacos en muchos tipos de células en el

organismo, e incluyen a los transportadores SLC y ABC.

- Muchos transportadores de fármacos recurren al transporte activo, ya sea primario o secundario.
- Mientras los SLC transportan los fármacos hacia el interior de las células, los transportadores ABC expulsan los medicamentos y los compuestos xenobióticos de las células.
- Los transportadores ABC median la RP que se desarrolla cuando las células expulsan los fármacos diseñados para inhibirlas o eliminarlas, como las células cancerosas que exportan a los agentes quimioterápicos.

Preguntas de estudio

Elija la RESPUESTA correcta.

16.1 Un individuo deglute tabletas de ácido acetilsalicílico para tratar de aliviar su dolor muscular. Para que el ácido acetilsalicílico pueda actuar, debe:

- A. Unirse a la P-gp para estimular la RP.
- B. Atravesar las células del epitelio intestinal para ingresar a la circulación.
- C. Estimular la hidrólisis del ATP de un transportador ABC.
- D. Sufrir antiporte a partir del estómago.
- E. Utilizar un transportador ABC para ingresar al hígado.

Respuesta correcta = B. Los fármacos que se administran por vía oral tienen que atravesar la barrera de las membranas de las células epiteliales en el intestino para alcanzar la circulación. La P-gp es un transportador ABC implicado en la RP; desplaza fármacos fuera de las células y no facilitaría la absorción del ácido acetilsalicílico. Los transportadores ABC movilizan los fármacos fuera de las células y no hacia su interior. El antiporte del estómago no permitiría que el fármaco ingresara a la circulación, toda vez que aún tendría que cruzar la barrera de las células del epitelio intestinal para poder llegar a ella.

16.2 Hoy en día se desarrolla un fármaco proteico nuevo con el objetivo de tratar la enfermedad de Huntington, un trastorno neurodegenerativo que impacta sobre el sistema nervioso central. El obstáculo principal para la llegada de este medicamento a sus sitios de acción será:

- A. Su absorción en el tubo digestivo.
- B. Las células endoteliales que recubren los vasos sanguíneos en el sistema nervioso central.
- C. La carencia de un transportador ABC para entregar el fármaco a las células apropiadas.
- D. El desarrollo rápido de RP.
- E. Su baja solubilidad en las soluciones acuosas del organismo.

Respuesta correcta = B. El principal obstáculo para el ingreso de fármacos al sistema nervioso central es la barrera hematoencefálica. Las células endoteliales que cubren los vasos sanguíneos en el sistema nervioso central forman esta barrera, que impide el ingreso de casi todas las moléculas grandes (> 400 Da). Puede haber absorción en el tubo digestivo, pero si el fármaco no puede acceder al sistema nervioso central por efecto de la barrera hematoencefálica, entonces no se observarán efectos. Los transportadores ABC desplazan los fármacos hacia el exterior de las células. La carencia de expresión de un transportador ABC mejoraría la entrega del fármaco a través de la barrera hematoencefálica. La RP se desarrolla en respuesta a las acciones de los transportadores ABC, en particular la P-gp. La solubilidad en soluciones acuosas podría ser muy alta, pero si el fármaco no puede atravesar la barrera hematoencefálica no llegará al sistema nervioso central para tratar el trastorno.

16.3 El tipo de transportadores que la mayor parte de los fármacos utiliza para ingresar a las células humanas puede describirse con más precisión como:

- A. Transportadores activos.
- B. Proteínas G.
- C. GLUT.
- D. Dependiente de insulina.
- E. Canales iónicos.

Respuesta correcta = A. Los fármacos recurren a transportadores activos para lograr ingresar a las células

humanas. Las proteínas G participan en la señalización celular, y los GLUT son transportadores de la glucosa. La insulina no es necesaria para que los fármacos ingresen a las células, y los medicamentos no tienden a recurrir a los canales iónicos para entrar a las células humanas.

- 16.4 A una mujer de 24 años de edad se le prescribe un antibiótico betalactámico para tratar una infección bacteriana. Es más probable que este fármaco cruce las células del epitelio intestinal para acceder a la circulación por medio de:
- A. Movilización mediada por un transportador ABC.
 - B. Unión a la P-gp en la superficie de las células epiteliales.
 - C. Inhibición de la hidrólisis del ATP de un transportador ABC.
 - D. Difusión pasiva por las células del epitelio intestinal.
 - E. Movilización mediada por un transportador PEPT.

Respuesta correcta = E. Los antibióticos betalactámicos son movilizados por transportadores PEPT. Los transportadores ABC expulsan a los fármacos de las células, no facilitan su ingreso. La inhibición de la hidrólisis del ATP en un transportador ABC no afectaría el ingreso de un antibiótico betalactámico a las células del epitelio intestinal. La P-gp es un transportador ABC. La difusión pasiva ya no se considera una vía importante para el ingreso de los fármacos a las células.

- 16.5 Un hombre de 38 años de edad ha utilizado hierba de San Juan durante 2 años. Consigue su producto herbolario por Internet y nunca le ha mencionado a su médico que lo utiliza. Desarrolla fibrilación auricular (un ritmo cardíaco anormal) y se le prescribe digoxina. El tratamiento con digoxina no resulta efectivo para controlar el ritmo cardíaco anómalo. Este hallazgo puede explicarse con más precisión por:
- A. La competencia de la hierba de San Juan y la digoxina por el mismo transportador SLC.
 - B. El desarrollo de RP por el uso de hierba de San Juan y digoxina.
 - C. Solubilidad deficiente de la digoxina en la membrana plasmática de las células del epitelio intestinal.
 - D. La mayor afinidad de la hierba de San Juan por un transportador en comparación con la digoxina.
 - E. La regulación positiva que la hierba de San Juan causa sobre la P-gp e interfiere con la absorción de digoxina.

Respuesta correcta = E. La hierba de San Juan genera una regulación positiva de la P-gp, un transportador ABC. La expresión excesiva de P-gp impide la absorción de algunos otros fármacos, como la digoxina, debido a que aquella expulsa al fármaco de la célula. La hierba de San Juan y la digoxina no compiten por la unión a un mismo receptor, y la afinidad por el receptor no sería un factor importante. La digoxina suele transportarse a través de las células del epitelio intestinal (cuando no existe sobreexpresión de P-gp) y su solubilidad en la membrana no es un tema a considerar, debido a que por lo regular utiliza un transportador.

- 16.6 Las células cancerosas de una paciente desarrollan RP a fármacos quimioterapéuticos utilizados en su tratamiento. ¿La expresión de cuál de las proteínas siguientes sería más probable identificar en sus células cancerosas?
- A. OATP
 - B. OATP1B1
 - C. ABCB1
 - D. PEPT
 - E. SLC

Respuesta correcta = C. El ABCB1 es el transportador ABC implicado en la RP. Expulsa a los fármacos de las células, lo que les hace resistentes a los efectos de los medicamentos. Los SLC son portadores ligados a solutos que transportan muchos fármacos hacia el interior de las células. OATP, OATP1B1 y PEPT son ejemplos de SLC.

UNIDAD IV

Señalización celular

La buena comunicación es tan estimulante como el café negro, e igual de difícil es dormir después de disfrutarla.

— Anne Morrow Lindbergh (autora y aviadora estadounidense, 1906–2001).

En: *Gift from the Sea* (1955)

Las señales químicas solubles, como hormonas, factores de crecimiento y neurotransmisores, enviadas de una célula a otra, son un medio básico por el cual las células se comunican entre sí. La célula que recibe la señal es la célula blanco, y se une a la molécula de señalización mediante un receptor proteico ubicado en su superficie, su citoplasma o su núcleo. La unión de la señal al receptor inicia un proceso que desencadena una cascada de reacciones para amplificar la señal y producir el efecto deseado en la célula. Los tipos de receptores a los que se enlazan las moléculas de señalización se agrupan con base en sus diferentes mecanismos de acción celular, si bien existe una gran sobreposición en estas clasificaciones.

Los procesos bioquímicos dentro de las células blanco se regulan en respuesta a las moléculas de señalización. El primer capítulo sobre señalización celular se concentra en la mediada por proteínas G. Los receptores acoplados a proteínas G amplifican el mensaje enviado por la molécula de señalización al regular la producción de moléculas de señalización intracelulares, lo que incluye a segundos mensajeros. El segundo capítulo de esta unidad se refiere a la señalización mediada por receptores catalíticos, que poseen una actividad enzimática en la forma de cinasas de tirosina. El tercer capítulo de la unidad analiza la señalización mediada por hormonas esteroideas, que se distingue con facilidad de las otras dos formas por la ubicación de los receptores de hormonas esteroideas en el interior de la célula, y no en la superficie de la membrana.

La señalización mediada por receptores acoplados a proteínas G y catalíticos, así como la propia de las hormonas esteroideas, en todos los casos implica en cierto grado la fosforilación de residuos de aminoácidos dentro de las proteínas celulares por las cinasas de las proteínas. Cuando se fosforilan residuos de aminoácidos de

serina o treonina, los programas celulares quedan activados durante horas o más. Sin embargo, los efectos estimulantes de la fosforilación de la tirosina son más fugaces, y les sigue una respuesta celular rápida. La estimulación excesiva de vías de señalización críticas puede causar una activación más intensa en la célula, con consecuencias malignas, así como la ausencia de reposo celular si la estimulación inapropiada no puede detenerse.

17 Señalización mediada por proteínas G

I. GENERALIDADES

Las proteínas G son proteínas de señalización intracelular, y reciben su nombre por su capacidad para unirse al trifosfato de guanosina (**GTP**, *guanosine tri-phosphate*). También poseen actividad de **GTPasa**, que les confiere capacidad para hidrolizar el GTP y obtener difosfato de guanosina (GDP). Se describen dos clases de proteínas G: **proteínas G heterotriméricas** y proteínas G de la **superfamilia Ras** (fig. 17-1).

A menudo los miembros de la superfamilia Ras se denominan “proteínas G pequeñas” o “GTPasas pequeñas”, debido a que son monómeros que se asemejan a una subunidad α de las proteínas G heterotriméricas. Las proteínas Ras reciben sus señales de receptores catalíticos que fueron activados por su ligando (véase el capítulo 18). Los efectos generales de la señalización mediada por Ras a menudo implican la inducción de la proliferación o la diferenciación celulares, o el transporte de vesículas.

Las proteínas G heterotriméricas están constituidas por tres subunidades: α , β y γ . La señalización inicia por la unión de un ligando o una hormona a los receptores acoplados a las proteínas G ancladas a la lámina interna de la membrana. La activación de la proteína G permite entonces regular a una enzima específica unida a la membrana. Los productos de las reacciones catalizadas por las enzimas activadas incluyen **segundos mensajeros** que amplifican la señal transmitida a la célula por la hormona o el neurotransmisor que se enlazó con su receptor y actuó como primer mensajero (fig. 17-2). Muchos segundos mensajeros activan las **proteincinasas de serina/treonina**, enzimas que fosforilan a sus sustratos en los residuos aminoácidos de serina y treonina. Los cambios de la condición de fosforilación de las proteínas blanco, muchas de las cuales son enzimas, pueden alterar su actividad. El resultado general es la respuesta biológica de la célula a la hormona o el neurotransmisor. La respuesta biológica es a menudo la regulación de una vía biológica o la expresión de un gen.

Proteínas G se unen al GTP; hidrolizan GTP en GDP	
Proteínas G heterotriméricas	Proteínas G de la superfamilia Ras
Tres subunidades, α , β , γ	Los monómeros se asemejan a la subunidad α de las proteínas G heterotriméricas
Utilizan receptores acoplados a proteínas G	Utilizan receptores catalíticos
Regulan a segundos mensajeros	

Figura 17-1

Proteínas G heterotriméricas y de la superfamilia Ras.

II. RECEPTORES Y SEÑALIZACIÓN MEDIADA POR PROTEÍNAS G HETEROTRIMÉRICAS

Los receptores de muchas hormonas y neurotransmisores están enlazados con proteínas G. Los receptores acoplados a proteínas G son la variedad más común de receptor en la superficie celular. Estos receptores tienen regiones extracelulares para unión de hormonas, así como porciones intracelulares que interactúan con la proteína G para comunicar el mensaje de la hormona al interior de la célula y evocar una respuesta.

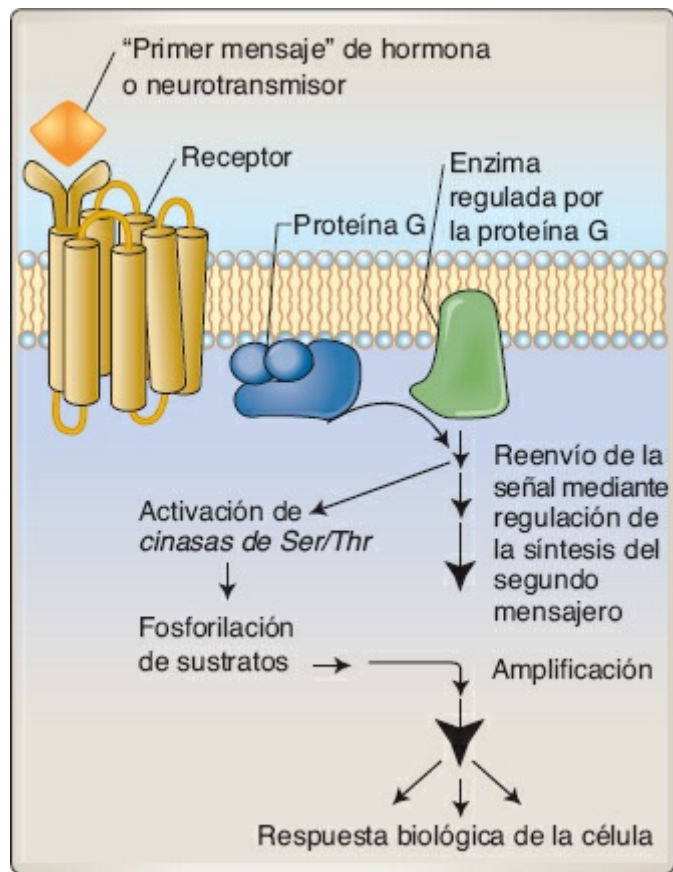


Figura 17-2
 Perspectiva general de la señalización mediada por proteínas G.

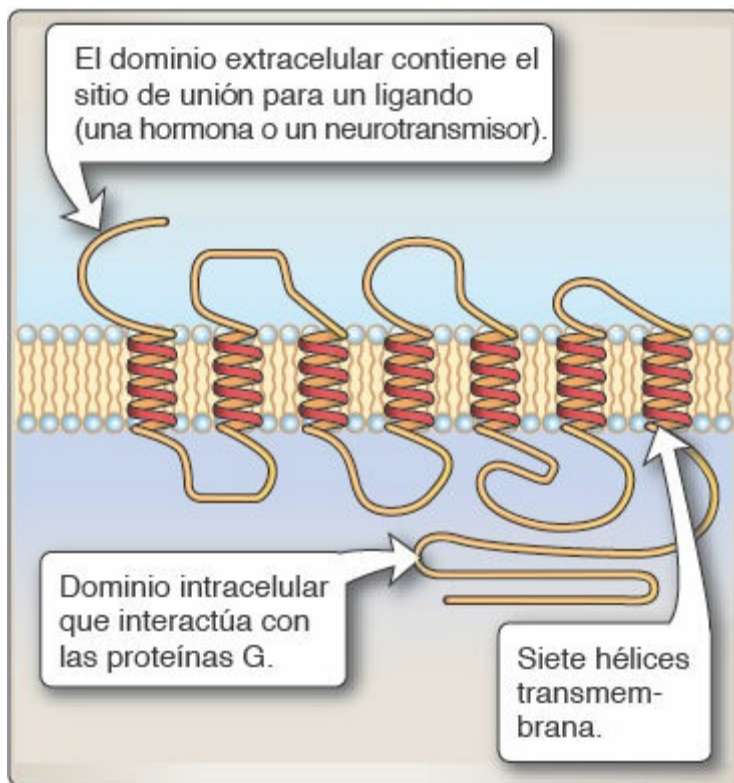


Figura 17-3
 Estructura de los receptores acoplados a proteínas G.

A. Receptores acoplados a proteínas G

Los receptores acoplados a proteínas G son proteínas transmembrana con siete dominios alojados en esta estructura (fig. 17-3). Los genes humanos codifican alrededor de 750 receptores acoplados a proteínas G, y se sabe que cerca de 350 de ellos se unen a factores de crecimiento específicos, hormonas u otros ligandos conocidos. La mayor parte de ellos se expresa en varios tejidos. Más de 90% se expresa en el cerebro.

B. Clase de los receptores acoplados a proteínas G

De manera tradicional toda la familia de receptores acoplados a proteínas G se ha catalogado en tres clases principales, A, B y C, con base en una homología de secuencia específica entre los miembros de cada grupo. La clase A, los miembros similares a la rodopsina, es la más numerosa e incluye receptores olfatorios. Un sistema de clasificación más reciente define seis clases, de la A a la F, según su estructura y función, y se conoce como GRAFS (*glutamate, rhodopsin, adhesion, frizzled, and secretin*). Sin considerar la categoría en que se les asigna, todos los receptores acoplados a proteínas G heterotriméricos recurren al mismo proceso básico para estimular a estas últimas y regular así la síntesis de segundos mensajeros.

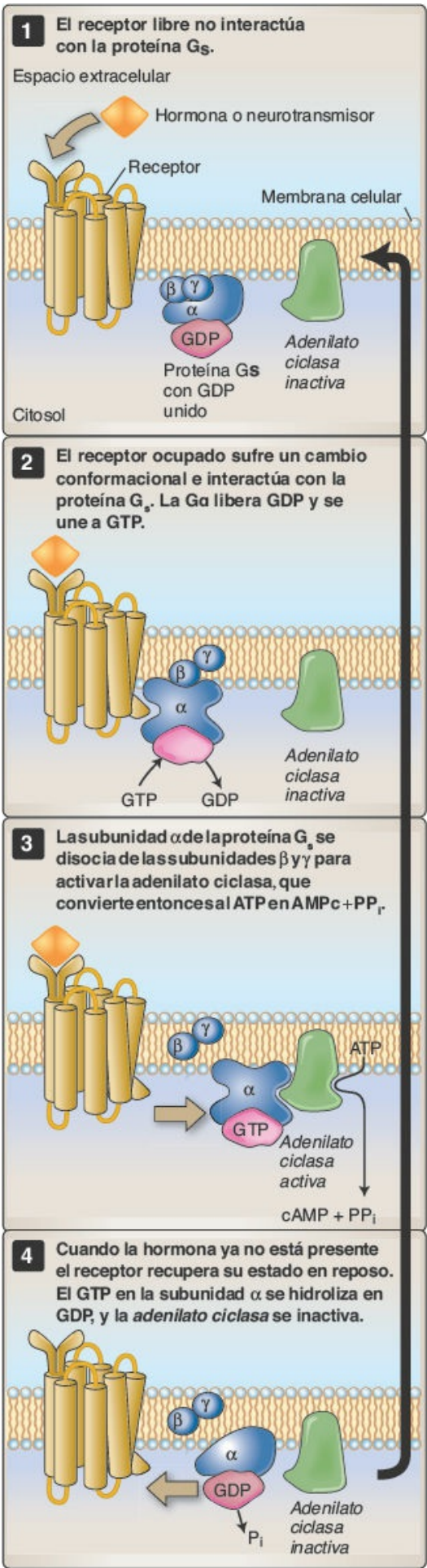


Figura 17-4
Activación de las proteínas G.

C. Mecanismo de señalización

El mecanismo básico de la señalización vinculada con las proteínas G se ejemplifica con las proteínas G de tipo G_s (fig. 17-4). El proceso inicia con un receptor acoplado a proteína G libre, que no interactúa con la proteína G que se ubica en proximidad a su dominio intracelular, como se observa en la figura. Con la unión del ligando, el receptor ocupado sufre un cambio de conformación y puede interactuar con la proteína G (un ligando es una molécula que se une de manera específica a un receptor particular; las hormonas y los neurotransmisores son ligandos de los receptores acoplados a proteínas G). En respuesta a la unión del receptor al complejo de la proteína G, la subunidad G_α de la proteína G libera el GDP y se enlaza al GTP, lo que activa a la proteína G. La subunidad α se disocia a continuación de las subunidades β y γ . La subunidad α activa interactúa entonces con una enzima cuya función es regulada por la proteína G. La adenilato ciclasa es la enzima activada por las proteínas G de tipo G_s . La adenilato ciclasa activa transforma al trifosfato de adenosina (ATP) en **adenosín monofosfato cíclico (AMPC)** y fosfato inorgánico (P_i). El AMPC es el **segundo mensajero** en la señalización mediada por proteínas G_s . El tipo de proteína G que se activa y el segundo mensajero al que regula varían según el ligando, el tipo de receptor y el tipo de célula blanco. Cuando el ligando deja de estar unido al receptor, este recupera su configuración en reposo. El GTP se hidroliza en GDP (gracias a la actividad de GTPasa de la proteína G); la enzima, como la adenilato ciclasa, se inactiva; y la subunidad α vuelve a asociarse con la β y la γ para detener el proceso de señalización.

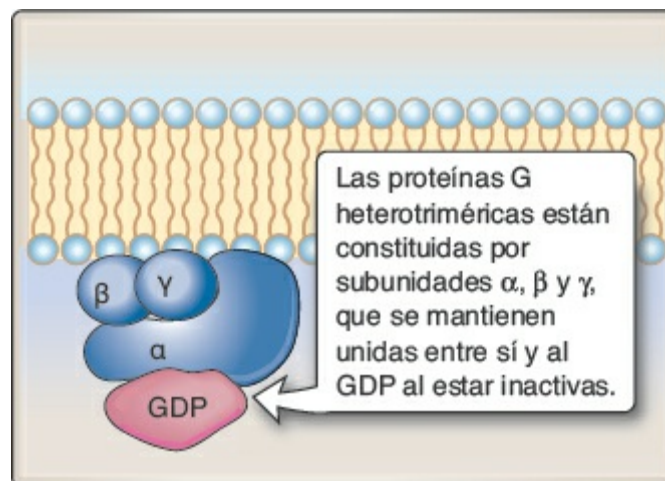


Figura 17-5
Proteínas G heterotriméricas.

III. PROTEÍNAS G HETEROTRIMÉRICAS Y LOS SEGUNDOS

MENSAJEROS QUE REGULAN

La familia de proteínas G heterotriméricas cuenta con distintos miembros que se forman por medio de la asociación de distintas variantes de las subunidades α , β y γ (fig. 17-5). En los mamíferos se conocen por lo menos 17 subunidades α distintas, que se agrupan en cuatro categorías principales. Las subunidades α de cualquier tipo se mantienen ligadas al GDP en tanto las tres subunidades estén unidas en su forma inactiva. Ciertas subunidades $G\alpha$ interactúan con ciertas enzimas. Por ejemplo, la G_s interactúa con la adenilato ciclasa, como se describió antes. Las cuatro categorías de subunidades $G\alpha$ son S, I, Q y 12/13, y se identifican mediante los subíndices: $G\alpha_s$, $G\alpha_i$, $G\alpha_q$ y $G\alpha_{12}$, $G\alpha_{13}$. La identidad de la enzima determina qué segundo mensajero se producirá (o inhibirá). La adenilato ciclasa y la fosfolipasa C son dos enzimas reguladas por las proteínas G, responsables de la regulación de mensajeros con papeles de señalización importantes.

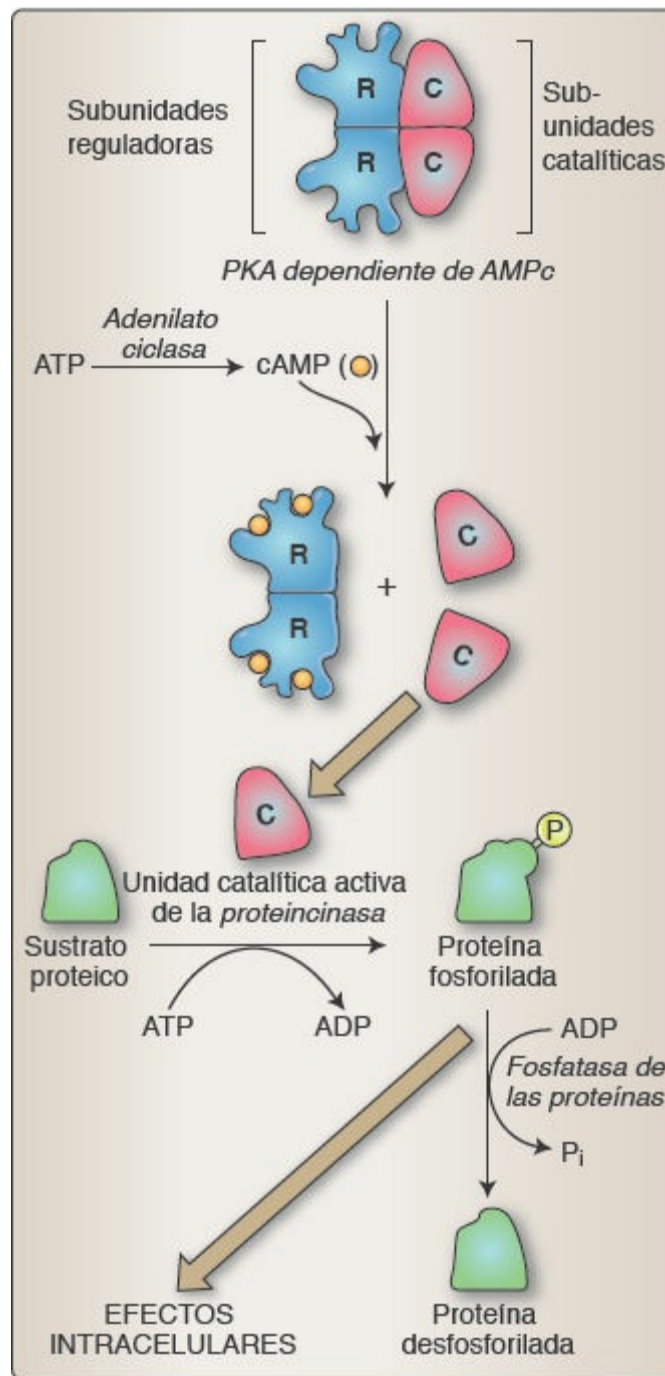


Figura 17-6
Activación de la proteincinasa A (PKA) por el AMPc.

A. Adenilato ciclasa

Dos proteínas $G\alpha$ distintas regulan la actividad de la adenilato ciclasa; el sistema de la $G\alpha_s$ estimula su actividad, en tanto la $G\alpha_i$ la inhibe. La epinefrina (adrenalina) es una hormona que genera señales mediadas por AMPc como segundo mensajero. En hígado, músculo y células adiposas, la respuesta biológica que origina es la degradación de los carbohidratos (glucógeno) y los lípidos almacenados para su uso como energía. El glucagón es una hormona que también estimula la degradación del glucógeno en el hígado (*véase también LIR. Bioquímica*, pp. 155-158). En el corazón, el número de latidos por minuto

(frecuencia cardiaca) se incrementa por este proceso de señalización.

1. **G α_s** : la G α activa estimula a la adenilato ciclasa (véase fig. 17-4). Esta enzima recurre al ATP como sustrato para producir el segundo mensajero AMPc. La enzima fosfodiesterasa convierte al AMPc en 5'-AMP, lo que asegura que la concentración de AMPc en las células sea baja. El AMPc activa a la proteincinasa tipo A dependiente de AMPc, conocida como **proteincinasa A** (PKA, *protein kinase A*; fig. 17-6). El proceso de activación implica la unión del AMPc a las subunidades reguladoras, o R, de la PKA, lo que permite la liberación de las subunidades catalíticas, o C. Las subunidades C libres de la PKA son activas. La PKA fosforila los residuos de serina y treonina de sus sustratos proteicos, muchos de los cuales son enzimas. La fosforilación regula la actividad de las proteínas y enzimas, y puede desencadenar efectos intracelulares. Las fosfatasa de las proteínas pueden desfosforilar a las proteínas fosforiladas para regular su actividad. Al pasar el tiempo la G α_s hidroliza al GTP para obtener GDP y poner fin a la activación de la adenilato ciclasa y la síntesis de AMPc.
2. **G α_i** : cuando la G α_i se activa, interactúa con la adenilato ciclasa para inhibir su capacidad para producir AMPc. En consecuencia, la PKA no se activa y sus sustratos no se fosforilan.

B. Fosfolipasa C

Se conoce como fosfolipasa C a una familia de enzimas que escinden los fosfolípidos de la membrana. La familia se divide con base en su estructura en seis isoformas: β , χ , δ , ϵ , η y ζ . La activación de cada tipo de fosfolipasa C da origen a la hidrólisis del fosfolípido de membrana fosfatidilinositol-4,5-bifosfato, con la obtención de inositol-1,4,5-trifosfato y diacilglicerol, que actúan como segundos mensajeros y se describen con más detalle más adelante.

1. **G α_q** : distintos neurotransmisores, hormonas y factores de crecimiento inician la activación de la fosfolipasa C mediante señalización por la vía G α_q (fig. 17-7). Una vez que una hormona se une a su receptor acoplado a G q , el dominio intracelular del receptor ocupado interactúa con esa proteína. La subunidad α de G q y G $q\alpha$ libera GDP y se enlaza al GTP para disociarse a continuación de las subunidades β y γ . La G $q\alpha$ ahora libre activa a la fosfolipasa C para escindir al lípido de membrana fosfatidilinositol-4,5-bifosfato (PIP₂). Los productos de esta escisión son **inositol-1,4,5-trifosfato** (IP₃), que se libera al citosol, y **diacilglicerol** (DAG), que permanece en la membrana plasmática. El IP₃ se une a un receptor específico en el retículo endoplásmico, lo que induce la liberación del calcio secuestrado. El calcio y el DAG juntos activan a la proteincinasa dependiente del calcio denominada **proteincinasa C** (PKC, *protein kinase C*). **IP₃, DAG y calcio** son **segundos mensajeros** en este sistema.

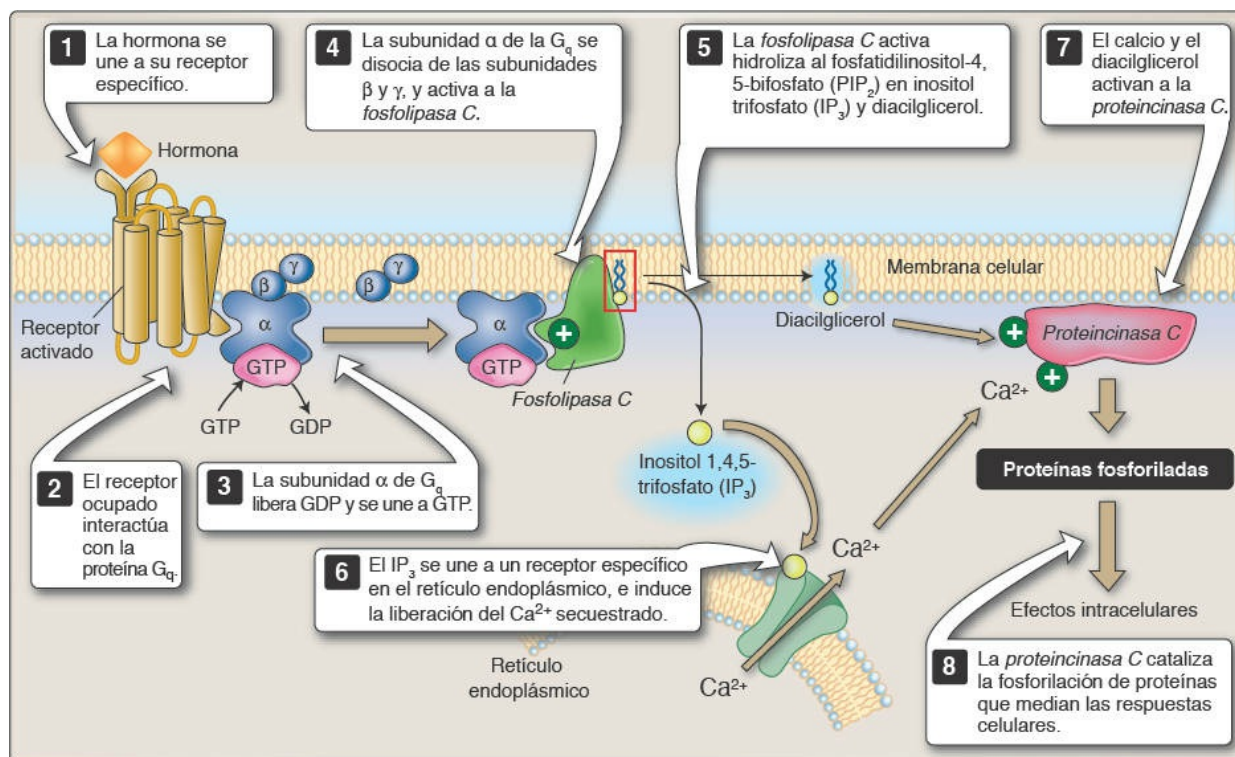


Figura 17-7
 Generación de segundos mensajeros en respuesta a la activación de la fosfolipasa C mediada por G_{α_q} .

La PKC cataliza la fosforilación de las proteínas celulares que median las respuestas de la célula. Los efectos del calcio intracelular están mediados por la proteína de unión al calcio **calmodulina** (fig. 17-8). Una vez que el calcio se libera del retículo endoplásmico en respuesta a las hormonas de señalización o los neurotransmisores, el incremento transitorio de la concentración intracelular de calcio favorece la formación del complejo calmodulina-calcio. El complejo calmodulina-calcio es un componente esencial de muchas enzimas dependientes del calcio. La unión del complejo a las enzimas inactivas permite su conversión en enzimas activas.

2. $G_{\alpha_{12/13}}$: los miembros de la familia $G_{\alpha_{12/13}}$ se expresan en casi todos los tipos celulares y pueden activar a la fosfolipasa C_{ϵ} . Se han informado similitudes entre $G_{q\alpha}$ y $G_{12/13\alpha}$. Además, $G_{12/13\alpha}$ puede activar a la fosfolipasa D y a los miembros de la familia Ras de GTPasas pequeñas. La señalización mediada por $G_{12/13}$ es importante para el crecimiento celular y la apoptosis. Se han observado alteraciones de esta vía en las células de la leucemia, y la regulación anómala puede estar implicada en la transformación maligna de las células y su metástasis.

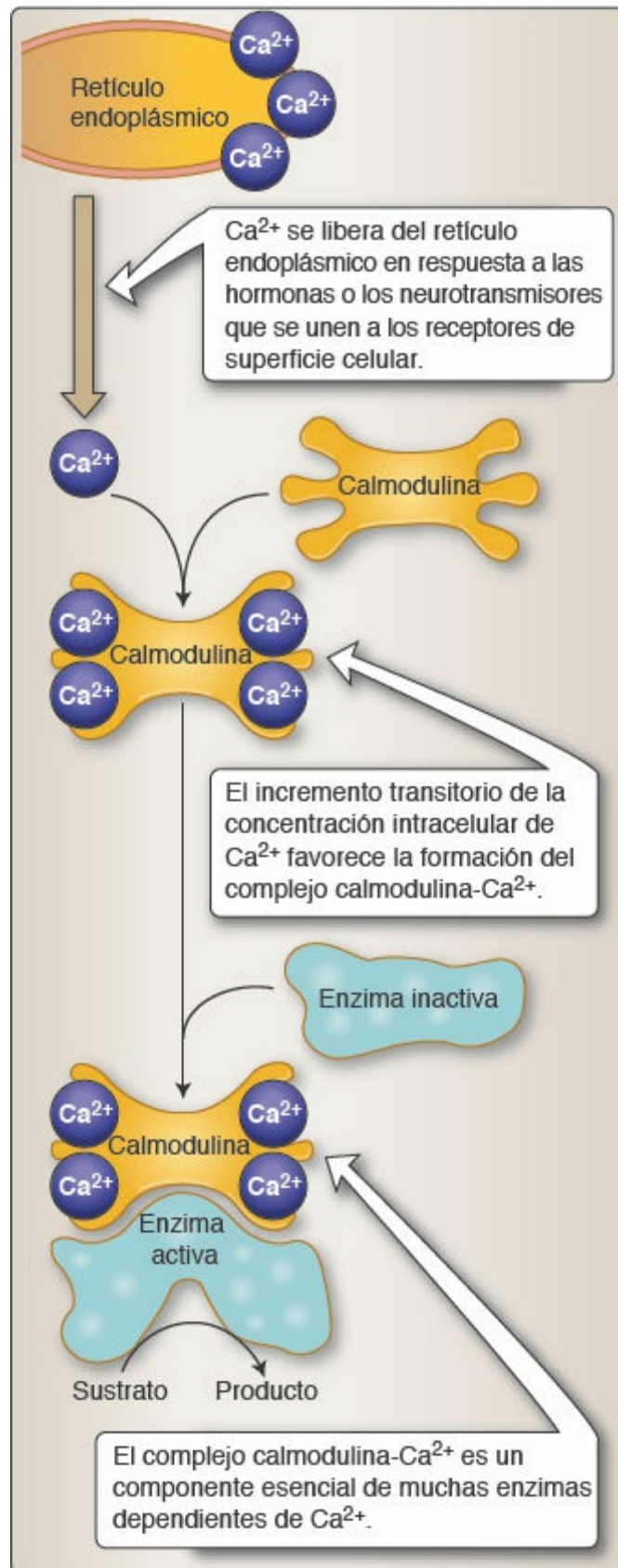


Figura 17-8

La calmodulina media muchos efectos del calcio intracelular.

Aplicación clínica 17-1: toxinas y proteínas $G\alpha$ que regulan a la

adenilato ciclasa

Las toxinas tanto del cólera como pertussis alteran a las subunidades $G\alpha$ y originan concentraciones de AMPc superiores a las normales en las células infectadas. La toxina del cólera es sintetizada por la bacteria *Vibrio cholerae*, que produce su toxina cuando infecta a las células del epitelio intestinal. Esta toxina modifica a la unidad $G\alpha_s$, de modo que no puede hidrolizar al GTP, lo que determina una activación indefinida de la adenilato ciclasa. Se producen diarrea y deshidratación por la secreción extrema de agua hacia el intestino en respuesta al AMPc excesivo. El cólera puede ser letal sin un tratamiento de hidratación apropiado. *Bordetella pertussis* es una bacteria que infecta las vías respiratorias e induce tos ferina o coqueluche. La vacunación impide ahora que muchos niños pequeños mueran por los efectos de la tos ferina. No obstante, aún es una amenaza importante para la salud. La Organización Mundial de la Salud reporta que se presentaron 39 millones de casos y 297 000 muertes atribuidas a la tos ferina en el año 2000. De todos los casos informados, 90% se presentó en países en desarrollo, pero el número ha ido en aumento en Estados Unidos cada año. Esta enfermedad devastadora es causada por la toxina pertussis, sintetizada por las bacterias infectantes; bloquea a la $G\alpha_i$, de modo que no puede inhibir a la adenilato ciclasa. La adenilato ciclasa permanece activa en forma indefinida y se produce un exceso de AMPc. La tos puede inducir vómito y deshidratación. Para su manejo se recurre a antibióticos y terapia de hidratación.

IV. Proteínas G de la superfamilia Ras

Las proteínas G de la superfamilia Ras son homólogas a las subunidades α de las proteínas G heterotriméricas. Estas no regulan enzimas unidas a la membrana o inducen la síntesis de segundos mensajeros. En vez de esto son activadas por el GTP, lo que les permite iniciar una cascada citoplásmica de fosforilación cuya acción final es activar la transcripción genética. En esta modalidad de señalización las proteínas Ras se consideran un interruptor entre los receptores de la superficie celular y una cascada de cinasas de serina/treonina que regulan a los factores de la transcripción nuclear. Este tipo de señalización es importante para regular la proliferación celular. La función aberrante de las proteínas Ras puede contribuir a las propiedades de crecimiento maligno de las células cancerosas.

A. Mecanismo de señalización

Las proteínas Ras están implicadas en la señalización mediada por ciertas hormonas y factores de crecimiento que son ligandos de receptores catalíticos (véase también el [capítulo 18](#)). Se ha descrito una vía lineal desde la superficie celular hasta el núcleo, en que las Ras actúan como intermediarias ([fig. 17-9](#)). La unión del ligando a los receptores catalíticos puede inducir la fosforilación de sus residuos de tirosina. Las fosfotirosinas del receptor constituyen un sitio de “anclaje” o unión para proteínas adaptadoras intracelulares como SHC y Grb2, que contiene regiones conocidas como dominios SH2.

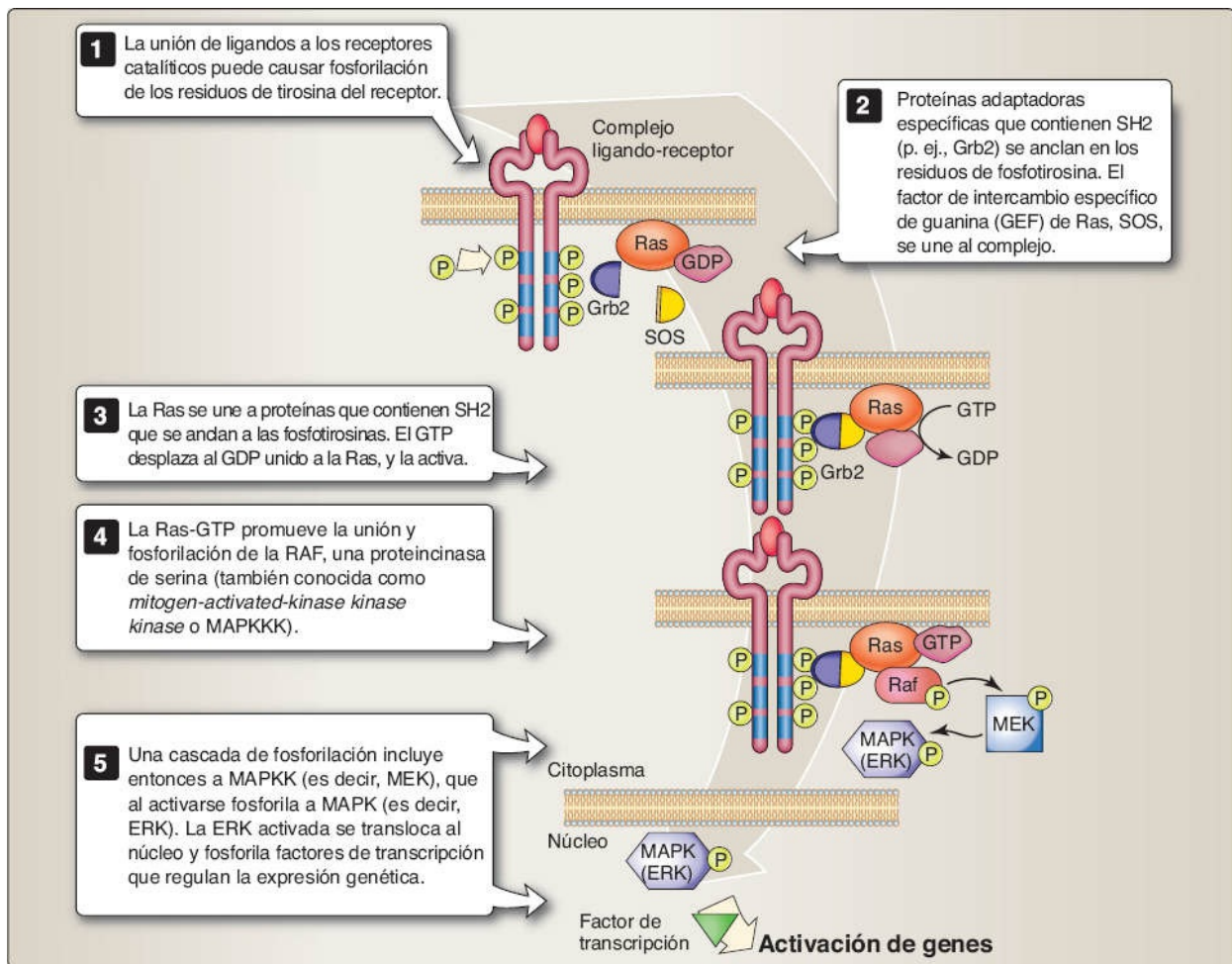


Figura 17-9

Señalización de Ras mediada por la activación de una cascada citoplásmica de serina/treonina.

El factor de intercambio de guanina (GEF, *guanine exchange factor*) específico de la Ras, denominado SOS, se une al complejo seguido por la Ras. El complejo SHC-SOS-Ras intercambia GTP por GDP en la Ras, de modo que la activa. La Ras unida al GTP promueve el enlace a la Raf, una proteincinasa de la serina (también conocida como MAPKKK o *mitogen-activated protein kinase kinase kinase*) y su fosforilación. Una cascada de fosforilación incluye entonces a cinasas de cinasas de proteínas activadas por mitógenos (como la MEK), que fosforilan y activan a la cinasa de proteínas activada por mitógenos (MAPK, también conocida como *extracellular signal-regulated kinase*, o ERK), lo que le permite translocarse al núcleo, donde fosforila a un factor de transcripción (como el ELK). La cascada termina con la transcripción genética de los genes inmediatos tempranos implicados en la división celular. La hidrólisis de GTP a GDP producida por la Ras detiene el proceso de señalización.

Esta vía lineal se reconoce ahora como sólo una parte de un circuito de señalización muy complejo en que participan las proteínas Ras. La señalización mediada por Ras implica una disposición compleja de vías en que existen comunicación cruzada, asas de retroalimentación, puntos de ramificación y complejos de señalización con multicomponentes.

B. Mutaciones de los genes *Ras* y proliferación celular

Las mutaciones de los genes *Ras* derivan en proteínas *Ras* que no pueden hidrolizar al GTP en GDP para inactivar el proceso de señalización. La proteína *Ras* permanece entonces en estado activo sin estimulación del receptor y continúa el envío de señales para inducir la progresión por el ciclo celular. El resultado es una proliferación celular excesiva capaz de inducir una enfermedad maligna.

Resumen del capítulo

- Las proteínas G son proteínas de señalización intracelular, nombradas así por su habilidad para unirse al GTP e hidrolizarlo.
- Se describen dos categorías de proteínas G: proteínas G heterotriméricas, que regulan la producción de segundos mensajeros, y la superfamilia Ras de proteínas G pequeñas.
- Las proteínas G heterotriméricas están compuestas por subunidades α , β y γ , y son activadas por la unión de ligandos a los receptores acoplados a ellas.
- Los receptores acoplados a proteínas G activos interactúan con enzimas unidas a la membrana y regulan su función.
- Los productos de las reacciones catalizadas por las enzimas acopladas a proteínas G son segundos mensajeros que amplifican la señal enviada a la célula por el ligando. Los segundos mensajeros a menudo regulan la actividad de ciertas proteincinasas de serina/treonina.
- La adenilato ciclasa y la fosfolipasa C son enzimas reguladas por las proteínas G.
- La adenilato ciclasa es regulada por las proteínas G_s , que estimulan su actividad, y por las proteínas G_i , que inhiben su actividad.
 - El AMPc es el segundo mensajero cuya síntesis está regulada por la ciclasa de adenilato.
 - El AMPc activa a la PKA.
- La fosfolipasa C es activada por las proteínas G_q y G12/13, que estimulan su actividad y le permiten escindir al lípido de membrana PIP_2 .
 - El IP_3 y el DAG son productos de esta escisión y son segundos mensajeros.
 - El IP_3 induce la liberación de calcio partir del retículo endoplásmico.
 - El calcio y el DAG activan a la PKC.
 - El calcio se une a la calmodulina, que regula la actividad de otras proteínas.
- La proteína Ras de unión al GTP es una intermediaria en la señalización mediada por ciertos receptores catalíticos.
- La Ras activada puede estimular la cascada de la cinasa MAP de fosforilaciones de serina/treonina, que puede derivar en la estimulación de la transcripción genética.
- La señalización de la Ras está implicada en la estimulación de la proliferación celular. Las mutaciones del *Ras* pueden causar una división celular no regulada y enfermedad maligna.

Preguntas de estudio

Elija la RESPUESTA correcta.

- 17.1 La adenilato ciclasa es activada por una proteína G. ¿Cuál de los segundos mensajeros que se menciona a continuación se generará?
- A. ATP
 - B. AMPc
 - C. Calcio
 - D. DAG
 - E. IP_3

Respuesta correcta = B. El AMPc es el segundo mensajero que se genera por la actividad de la adenilato ciclasa, que utiliza ATP como sustrato para producir AMPc. Calcio, DAG e IP_3 se generan en respuesta a la

activación de la fosfolipasa C. El PIP₂ es escindido por la fosfolipasa C para obtener DAG e IP₃.

- 17.2 La enfermedad maniaco-depresiva puede derivar de la producción excesiva de IP₃ y DAG, y los procesos de señalización acompañantes en ciertas células del sistema nervioso central. El litio a menudo es útil para tratar este trastorno. Lo más probable es que el litio actúe para inhibir
- A. La actividad de la adenilato ciclasa.
 - B. La función de la proteína G α_s .
 - C. La actividad de la fosfolipasa C.
 - D. La actividad de la PKA.
 - E. La actividad de la cinasa de tirosina.

Respuesta correcta = C. La fosfolipasa C es la enzima regulada por G_q que cataliza la producción de IP₃ y DAG. La inhibición que causa el litio sobre la fosfolipasa C impide la formación de IP₃ y DAG. La adenilato ciclasa cataliza la síntesis del segundo mensajero AMPc cuando es estimulada por la G α_s activa. La PKA es regulada por el AMPc. La actividad de la cinasa de tirosina no participa en la producción de DAG e IP₃.

- 17.3 Se presenta a un niño de 6 meses de edad con febrícula, rinitis y estornudos, así como tos forzada que termina con una inspiración intensa (tos ferina). Se cultiva *Bordetella pertussis* a partir de la nasofaringe. La toxina de este microorganismo impide el funcionamiento normal de la proteína G α_i en las células de las vías respiratorias. ¿Cuál de las alteraciones siguientes de la señalización celular inducirá la respuesta de las vías respiratorias a esta infección?
- A. La incapacidad del calcio para unirse a la calmodulina.
 - B. La liberación anómala de calcio estimulada por IP₃ a partir del retículo endoplásmico.
 - C. El incremento de la actividad de la fosfolipasa C y la escisión del PIP₂.
 - D. El incremento de la estimulación de la actividad de la PKC.
 - E. La sobreproducción de AMPc mediada por la ciclasa de adenilato desinhibida.

Respuesta correcta = E. La sobreproducción de AMPc por la falta de inhibición de la adenilato ciclasa se observa cuando la G_i es inhibida por la toxina pertussis. Por lo regular la G_i inhibe a la ciclasa de adenilato. El calcio se libera en respuesta a la activación de la fosfolipasa C. La PKC también se activa como consecuencia de la activación de la fosfolipasa C.

17.4 Proteincinasa A

- A. Su activación por la Ras estimula la transcripción genética.
- B. Induce la liberación de calcio a partir del retículo endoplásmico.
- C. Se activa por la estimulación de la fosfolipasa C mediada por G_q.
- D. Fosforila los residuos de serina/treonina en sus sustratos proteicos.
- E. Estimula la escisión del PIP₂.

Respuesta correcta = D. El AMPc activa a la proteincinasa tipo A dependiente de AMPc, conocida como proteincinasa A. El proceso de activación implica la unión del AMPc a las subunidades reguladoras, o R, de la PKA, lo que permite la liberación de las subunidades catalíticas, o C. Las subunidades C libres de la PKA son activas. La PKA fosforila los residuos de serina y treonina de sus sustratos proteicos, muchos de los cuales son enzimas.

- 17.5 En las células de un espécimen de biopsia mamaria se identifica una forma *Ras* mutada con hiperactividad constitutiva. Por ende, la *Ras* en estas células:
- A. Actúa como cinasa de serina/treonina para poner fin a la proliferación celular.
 - B. Se une a la adenilato ciclasa para hiperestimular la síntesis de AMPc.
 - C. Cataliza la degradación del PIP₂.
 - D. Se identifica en el núcleo unida a factores de transcripción.
 - E. Hiperestimula la cascada de la cinasa MAP e induce un crecimiento anómalo.

Respuesta correcta = E. La Ras con activación constitutiva generará una estimulación excesiva de la cascada de la cinasa MAP y un crecimiento celular anómalo. La Ras no es una proteincinasa y no se une a

la adenilato ciclasa. La Ras no participa en el sistema de señalización del PIP₂. La Ras es un factor citoplásmico y no ingresa al núcleo.

Señalización de receptores catalíticos

18

I. GENERALIDADES

Los factores de crecimiento, citocinas (factores de crecimiento del sistema inmunitario) y algunas hormonas son moléculas de señalización que recurren a receptores catalíticos o enzimáticos para estimular a sus células blanco (*véase también LIR. Inmunología, cap. 6*). Casi todos los receptores catalíticos son proteínas transmembrana de cadena única que se asocian con otras proteínas transmembrana monocatenarias tras la unión del ligando y generan señales por medio de la fosforilación de los residuos de tirosina (Tyr). La actividad de **cinasa de tirosina (tirosincinasa)** responsable de la formación de fosfotirosinas puede derivar del receptor mismo o de una tirosincinasa que se asocia con el receptor. Como consecuencia de la unión del ligando al receptor, los residuos de Tyr de las porciones intracelulares de la proteína receptora sufren fosforilación, y luego, por un mecanismo regulado, las **fosfatasas** de tirosina de las proteínas desfosforilan con rapidez a las fosfotirosinas. La aparición breve de fosfotirosinas es una señal potente para la célula. Los residuos de Tyr fosforilados en el receptor inducen la unión de otras proteínas que funcionan como adaptadoras para el reenvío de la señal a un sitio más profundo en la célula. La señal original del ligando puede distribuirse junto con varias vías intracelulares, al tiempo que se le envía a sitios más distantes con el objetivo de evocar una respuesta biológica al ligando.

II. RECEPTORES CON ACTIVIDAD INTRÍNSECA DE CINASA DE TIROSINA

Muchos **factores de crecimiento** generan señales por mediación de receptores con actividad intrínseca de tirosincinasa. Algunos ejemplos son el factor de crecimiento transformador, el factor de crecimiento epidérmico y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (FCDP). La **insulina**, una hormona, también envía señales por medio de receptores con capacidad catalítica intrínseca. Los receptores con actividad intrínseca de tirosincinasa contienen dominios catalíticos o enzimáticos latentes que se activan con la unión del ligando. Si bien existen muchos receptores catalíticos distintos, todos comparten características estructurales comunes.

A. Estructura del receptor

La mayor parte de los receptores catalíticos se conforma por la asociación de dos o más cadenas proteicas transmembrana únicas. Cada cadena transmembrana

única tiene tres dominios: una porción de unión al ligando que incluye al segmento aminoterminal (NH_2) de la proteína, un dominio en hélice α que atraviesa la bicapa lipídica y una región efectora que se extiende hasta el interior del citoplasma y contiene el dominio catalítico con actividad de tirosincinasa (fig. 18-1).

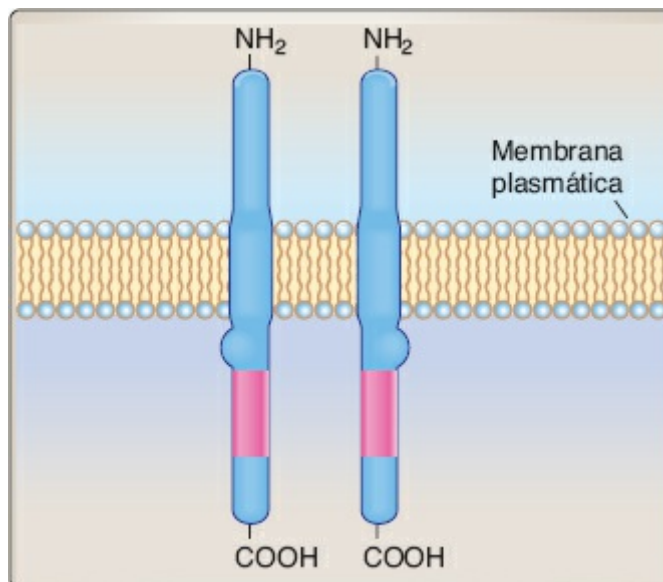


Figura 18-1
Estructura de los receptores catalíticos.

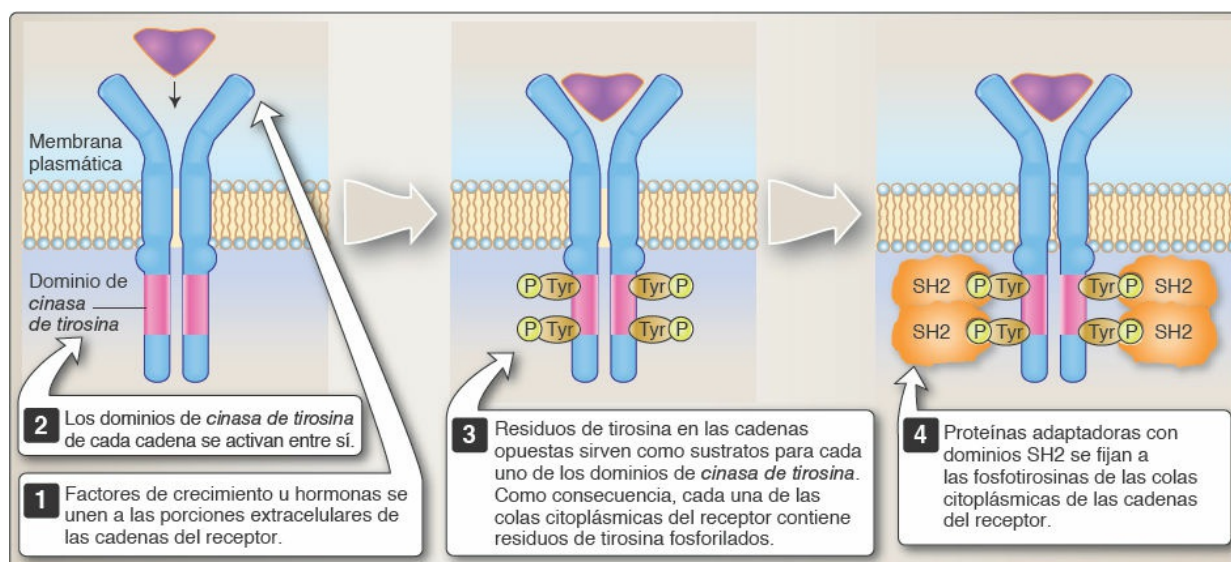


Figura 18-2
Pasos iniciales de la señalización mediada por receptores catalíticos con actividad intrínseca de cinasa de tirosina.

B. Mecanismo de señalización

En respuesta a la unión del ligando las cadenas proteicas transmembrana independientes se ubican en mayor cercanía entre sí, y a menudo forman dímeros (fig. 18-2). Los dominios de tirosincinasa de cada cadena receptora se activan

entre sí, y la correspondiente a la cola de un receptor fosforila los residuos Tyr de las porciones intracelulares de la cadena receptora contraria. Los residuos de Tyr en el receptor mismo funcionan como sustratos para la tirosincinasa del receptor. Este proceso se conoce como **autofosforilación**, toda vez que los residuos de Tyr de la proteína receptora se fosforilan por efecto de la actividad enzimática del receptor mismo. Como consecuencia, en cada una de las colas citoplásmicas del receptor aparecen residuos de fosfotirosina. La fosforilación de la Tyr desencadena la integración de un complejo de señalización intracelular elaborado en sus colas receptoras (dominios citoplásmicos). Proteínas intracelulares, conocidas como **proteínas adaptadoras**, que contienen dominios (regiones) con gran conservación evolutiva denominados SH2 y SH3 (por su homología al Src, *Src homology*) atraen en las fosfotirosinas de las colas citoplásmicas de las cadenas receptoras (fig. 18-3). Los distintos receptores reclutan diferentes grupos de proteínas adaptadoras con dominios SH2.

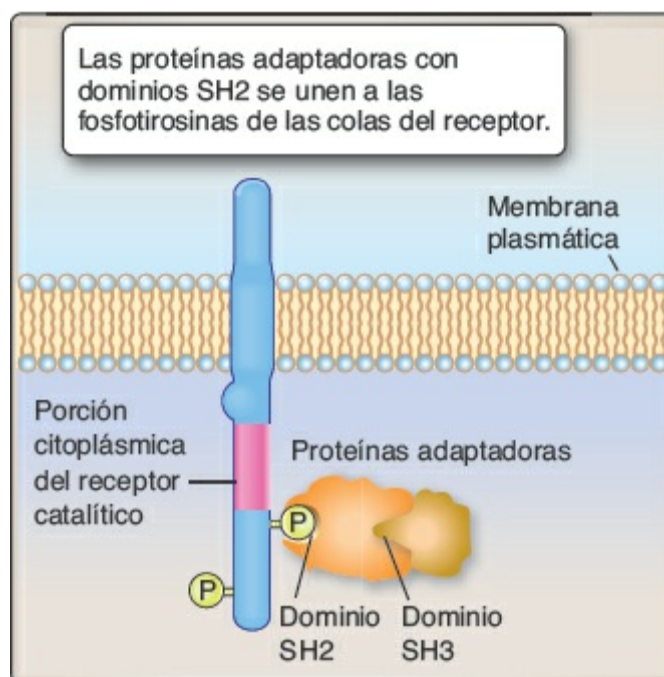


Figura 18-3
Unión de las proteínas adaptadoras.

C. Moléculas adaptadoras importantes

Las moléculas adaptadoras pueden participar en la señalización que inician distintos factores de crecimiento u hormonas. Se sabe que ciertas moléculas adaptadoras son de gran importancia en procesos de señalización múltiples.

- 1. Ras:** la Ras es una proteína pequeña de unión al trifosfato de guanosina (GTP) que funciona como interruptor molecular para la señalización clave en el control del crecimiento y la diferenciación (véase también el [cap. 17](#), [fig. 17-9](#)). La Ras no cuenta con un dominio SH2 propio, pero se une a proteínas adaptadoras que contienen SH2 y se enlazan con los residuos de Tyr fosforilados en las colas de los receptores. La Ras activa una cascada de fosforilación de serina/treonina

denominada *cascada de la cinasa MAP*. La fosforilación de los residuos de serina y treonina dura más que la fosforilación de la Tyr. La enzima final en esta cascada, la cinasa de proteínas activada por mitógenos (*mitogen-activated protein kinase*, MAPK), sufre fosforilación, se transloca al núcleo y fosforila factores de la transcripción. Los factores de transcripción fosforilados inducen la transcripción de genes que permiten a la célula proliferar o diferenciarse, lo que depende de la naturaleza de la molécula de señalización en la superficie celular.

2. **STAT:** los STAT (*signal transducers and activators of transcription*) reciben su nombre por su función como transductores de señales y activadores de la transcripción. Son proteínas citoplásmicas latentes que contienen SH2, capaces de unirse a los residuos de Tyr fosforilados en los dominios citoplásmicos de los receptores con su propia actividad catalítica, y también participan en la señalización mediada por tirosincinasas independientes de receptores. Una vez que la unión del ligando induce la dimerización del receptor y la fosforilación de las Tyr de sus colas, los STAT atracan en las fosfotirosinas de la cola del receptor (fig. 18-4). Cuando el STAT está unido a una Tyr fosforilada, la tirosincinasa toma al STAT como sustrato y fosforila sus residuos de Tyr de esta proteína. Los STAT con Tyr fosforiladas forman dímeros y se translocan hacia el núcleo para unirse al ADN e inducir la transcripción de ciertos genes de respuesta.

D. Vía de la cinasa PI3

Otra vía de señalización importante a la que estimulan los receptores catalíticos es la de la cinasa 3' del fosfatidilinositol, o cinasa PI3, que es relevante para la promoción de la supervivencia y el crecimiento de la célula. Tras la unión del ligando a un receptor catalítico, la dimerización del receptor y la fosforilación de los residuos Tyr en su cola citoplásmica, la cinasa PI3 se une a los residuos de Tyr fosforilados (fig. 18-5). La cinasa PI3 activada fosforila (en su posición 3') a los fosfolípidos de inositol de la membrana, como al fosfatidilinositol-4,5-bifosfato (PIP₂). El PIP₂ es convertido en PIP₃ en respuesta a la acción de la cinasa PI3. Los lípidos de inositol fosforilados constituyen sitios de anclaje para las proteínas de señalización intracelular. La **Akt**, también conocida cinasa B de las proteínas, es reclutada por el PIP₃ y activada mediante fosforilación. La proteína **BAD** (*BCL2-associated agonist of cell death*) es fosforilada entonces por la Akt, lo que la inactiva y le impide desencadenar la muerte celular programada (apoptosis). Por lo tanto se promueve la supervivencia celular. El PIP₃ permanece en la membrana hasta que lo desfosforilan las fosfatasas de fosfolípidos de inositol, entre ellos el **PTEN** (*phosphatase and tensin homolog*) cuyas acciones detienen el mecanismo de señalización (si el PTEN sufre una mutación la señalización mediada por la cinasa PI3 puede continuar durante periodos prolongados y promover el desarrollo del cáncer).

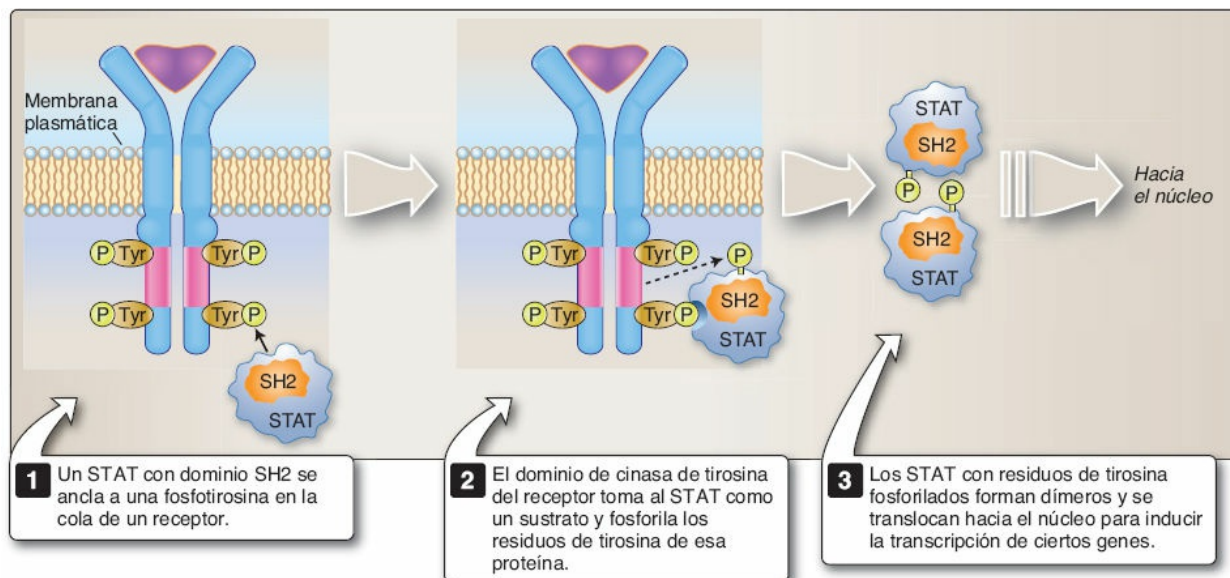


Figura 18-4
Los STAT en la traducción de señales.

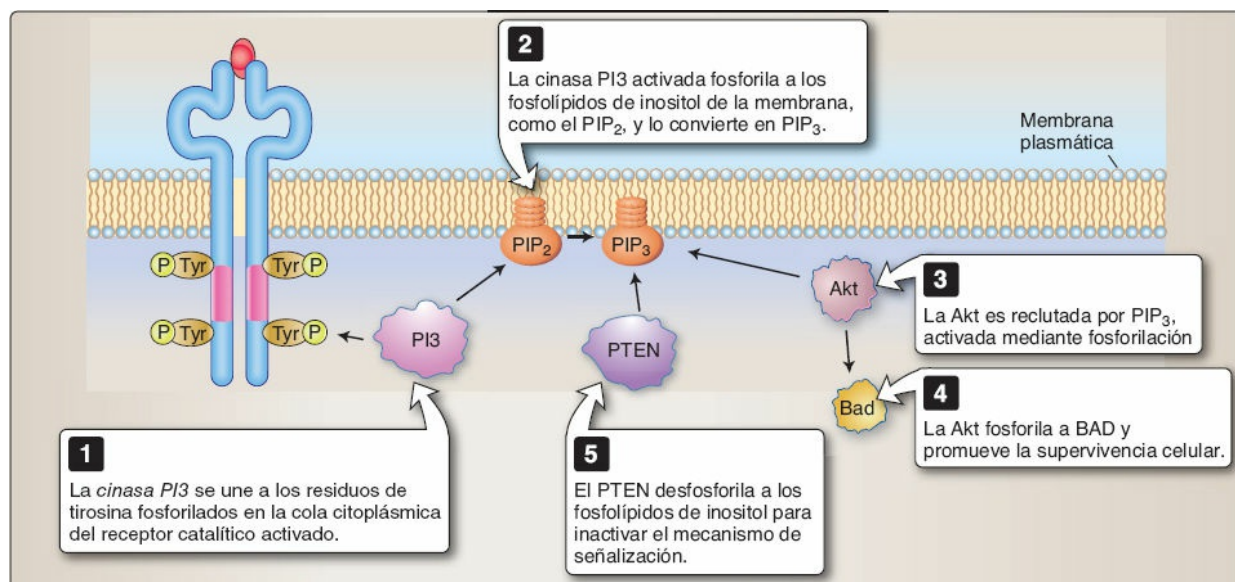


Figura 18-5
Vía de la cinasa PI3.

III. SEÑALIZACIÓN MEDIADA POR CINASAS DE TIROSINA INDEPENDIENTES DE RECEPTORES

Los receptores para citocinas (interleucinas e interferones) y para algunas hormonas (como la prolactina y hormona del crecimiento) no poseen actividad propia de tirosincinasa, sino que activan a cinasas de Tyr independientes de receptores para realizar su proceso de señalización (véase también *LIR. Inmunología*, pp. 72-75). Los dominios citoplásmicos de estos receptores forman enlaces no covalentes con las proteínas tirosincinasas del citoplasma y fosforilan los residuos de Tyr en la cola del receptor. Se ha identificado una variedad de tirosincinasas independientes de

receptores, pero las pertenecientes a las familias de cinasas Src y Janus son las mejor descritas.

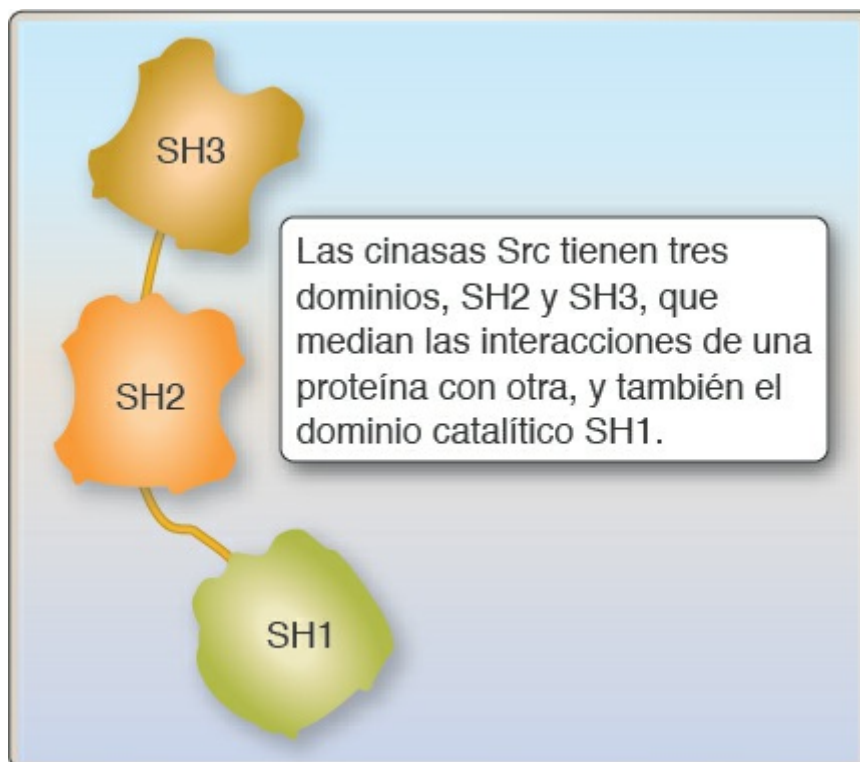


Figura 18-6
Familia Src de cinasas de tirosina.

A. Familia de tirosincinasas Src

La Src fue la primera tirosincinasa independiente descubierta. Existen por lo menos ocho miembros en esta familia de proteínas tirosincinasas independientes de receptores, entre ellos Blk, Fgr, Fyn, Hck, Lck, Lyn, Src y Yes. Todos poseen dominios SH2 y SH3 que median sus interacciones con proteínas, a la vez que un dominio catalítico SH1 (fig. 18-6). Distintos miembros de la familia se identifican en diferentes tipos de células. Por ejemplo, Fyn, Lck y Lyn participan en la traducción de señales en los linfocitos. Varios miembros de la familia Src pueden fosforilar los residuos de Tyr de muchas de las mismas proteínas blanco. Los miembros de la familia Src son regulados mediante la fosforilación de sus residuos de Tyr y con interacciones entre proteínas. Las proteínas Src suelen encontrarse inactivas y solo se activan en momentos cruciales. Si una Src permanece activa la consecuencia puede ser el crecimiento descontrolado y la enfermedad maligna. En muchos cánceres se identifican mutaciones de la Src.

B. Cinasas Janus

Las cinasas Janus, conocidas como **JAK** (*Janus kinases*), son cinasas de tirosina citosólicas latentes activadas por ciertos receptores de citocinas y hormonas. Las JAK fosforilan los residuos de Tyr en la porción intracelular de las cadenas del receptor. Los STAT se unen a estas fosfotirosinas y son fosforilados por la JAK en sus propios residuos de Tyr (fig. 18-7). Este proceso de señalización a menudo

se denomina vía JAK-STAT. Los STAT con Tyr fosforilados forman dímeros y se translocan al núcleo, como se describió antes.

IV. SEÑALIZACIÓN DE LA INSULINA

La insulina genera señales mediante receptores catalíticos con actividad intrínseca de tirosincinasa. El receptor de la insulina está preformado en la membrana, con todas sus cadenas unidas antes de la unión de la hormona. Una vez que la insulina se une al dominio extracelular de unión al ligando de su receptor, su actividad de tirosincinasa se ve estimulada e induce la fosforilación de residuos de Tyr en varios sustratos del receptor de la insulina (IRS, *insulin receptor substrates*; fig. 18-8). Se conocen por lo menos cuatro proteínas IRS. IRS-1 e IRS-2 tienen expresión amplia; IRS-3 se identifica en el tejido adiposo, las células beta del páncreas y, quizá, el hígado; IRS-4, por su parte, se identifica en timo, cerebro y riñón. Según el tipo de tejido y las proteínas IRS que expresa, la insulina induce respuestas biológicas diversas con su señalización.

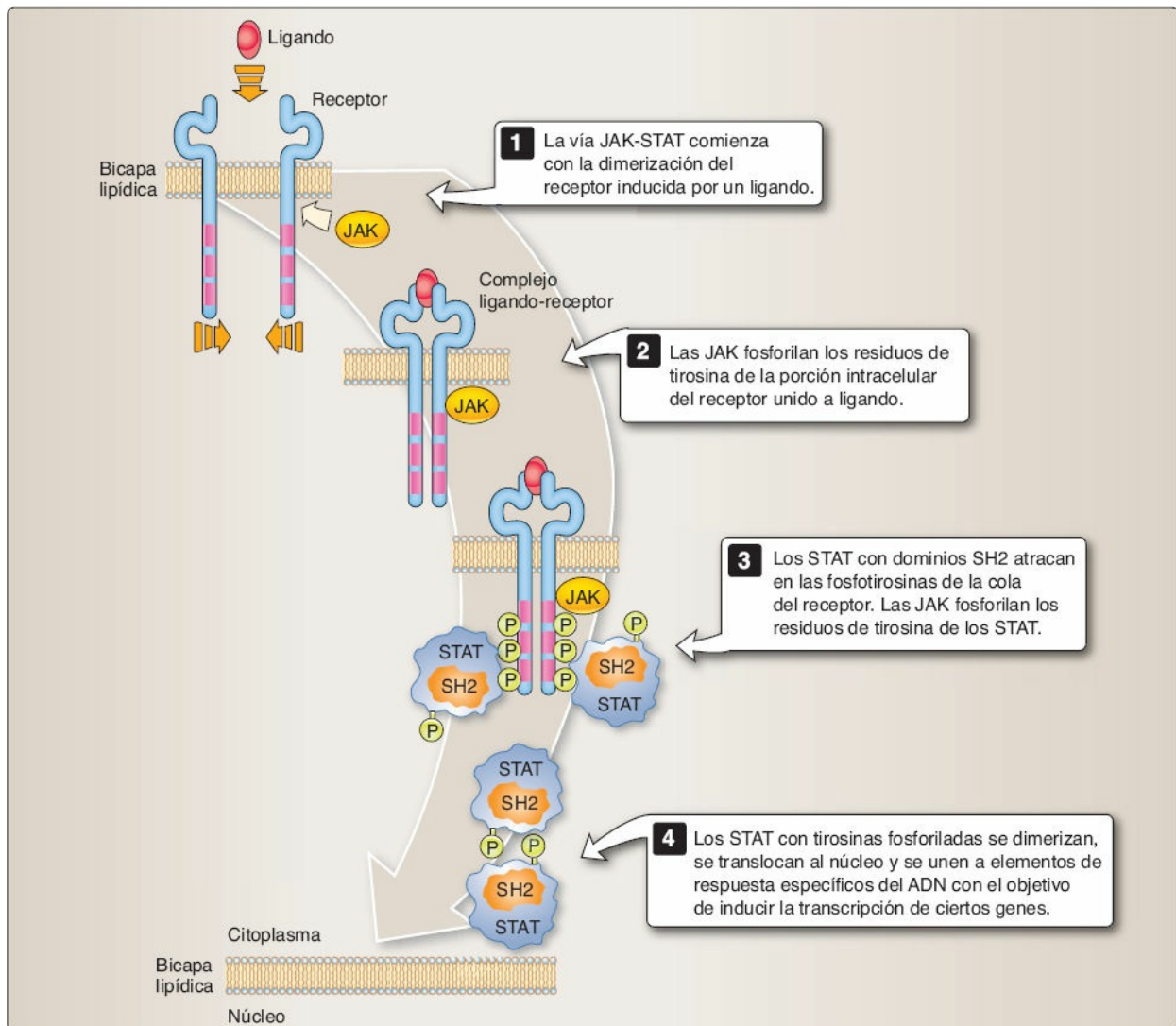


Figura 18-7
Señalización de la cinasa de Janus.

Investigación reciente demostró que las proteínas IRS con Tyr fosforiladas activan distintas proteínas de señalización intracelulares, incluidos Ras, los STAT y la cinasa PIP3. Esta **diversificación de la señal** ocurre al tiempo que el mensaje que la insulina envía a las células se transmite por varias vías, con el objetivo de evocar la respuesta biológica celular. La activación de la señalización mediada por Ras y STAT determina la regulación de la transcripción de genes específicos. Se piensa que la activación de la cinasa PI3 y sus cinasas distales promueve el transporte de glucosa (*véase también* el [cap. 15](#), [fig. 15-6](#)), la síntesis de proteínas, la síntesis de glucógeno, la proliferación celular y la supervivencia celular en distintas células y tejidos.

Aplicación clínica 18-1: cinasas de tirosina como blanco

El genoma humano contiene 518 genes de tirosincinasas de proteínas, que incluyen las tirosincinasas de los receptores transmembrana (RTK, *receptor tyrosine kinases*), al igual que las tirosincinasas citoplásmicas también denominadas tirosincinasas independientes de receptores. Existen alrededor de 59 RTK, entre ellas el bien conocido receptor de la insulina, el receptor del factor de crecimiento epidérmico (RFCE), el FCDP, el receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular (RFCEV) y otros. Debido a que la fosforilación de los aminoácidos de Tyr en RTK específicas es importante para mantener la homeostasia celular y modular la expresión genética de varias vías, las RTK se han convertido en blanco para el desarrollo de fármacos. La descripción de estas RTK y sus ligandos en la tumorigénesis ha permitido el diseño y la validación de fármacos con blancos moleculares, sobre todo para el tratamiento de distintos cánceres. Otros trastornos, como diabetes, cardiopatía, asma y gastritis, en que se sabe que los sistemas de señalización muestran disfunción, cuentan ahora con la evidencia de investigación más sólida en torno al potencial traduccional y una alta probabilidad de éxito en la clínica. En este momento las aplicaciones más interesantes de la tirosincinasas corresponden a la síntesis y la aplicación de fármacos de segunda generación para el cáncer.

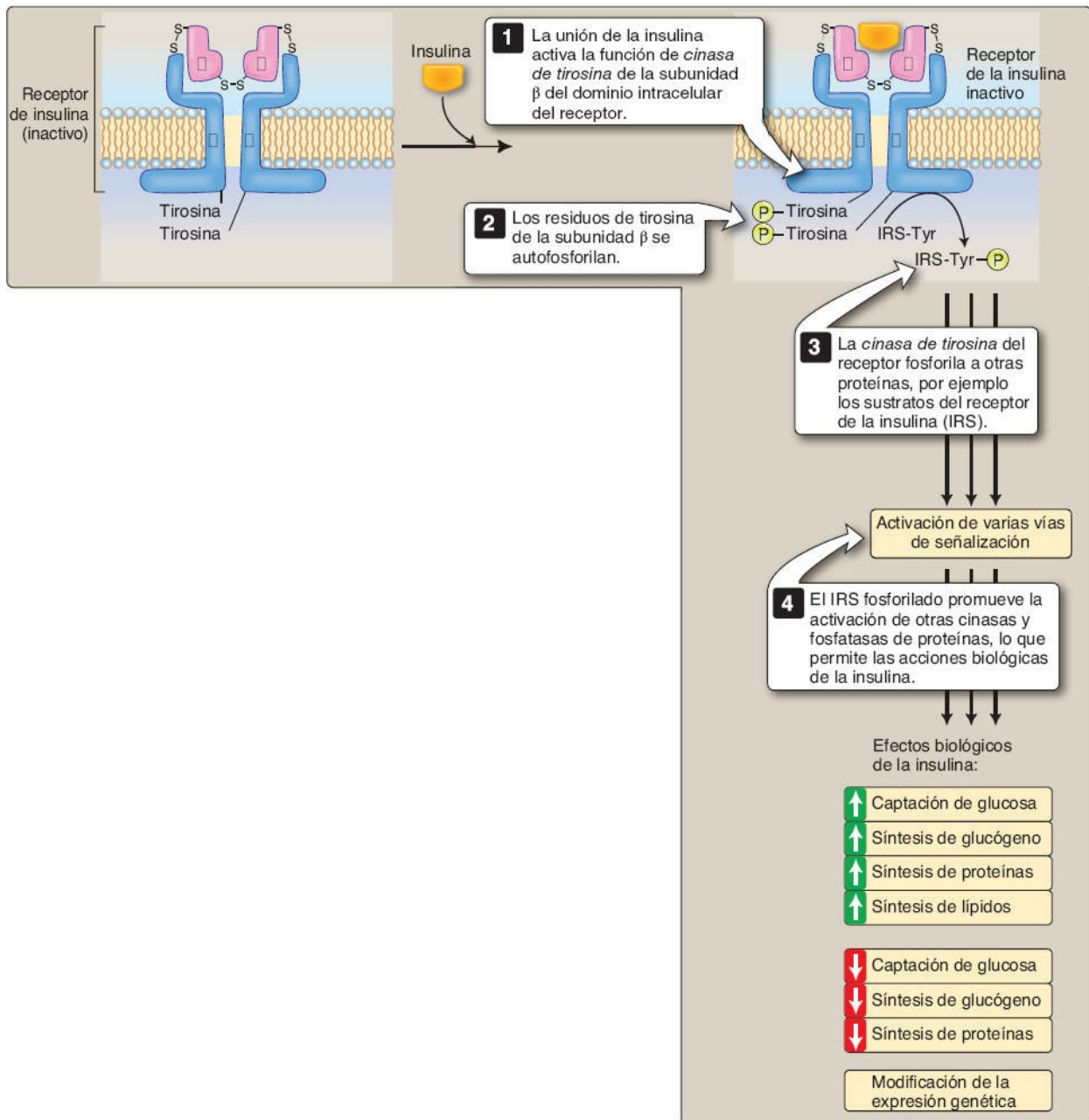


Figura 18-8.
Autofosforilación del receptor de la insulina y función de los IRS.

Resumen del capítulo

- Casi todos los receptores catalíticos son proteínas transmembrana monocatenarias que forman dímeros cuando se les une a su ligando.
- La estimulación de la fosforilación de los residuos de Tyr de sus sustratos es una característica clave de la señalización mediada por los receptores catalíticos.
- Algunos receptores tienen actividad intrínseca de tirosincinasa, en tanto otros se relacionan con tirosincinasas independientes de receptores.
- Los receptores para factores de crecimiento y la hormona insulina contienen actividad intrínseca de tirosincinasa, que se estimula mediante la unión del ligando.
- Moléculas adaptadoras que contienen dominios SH2 se unen a los residuos de Tyr fosforilados en las colas citoplásmicas del receptor cuando el receptor catalítico es activado por su ligando. Los STAT son proteínas adaptadoras de este tipo que son activadas para estimular la transcripción genética.

- La vía de la cinasa PI3 promueve el crecimiento y la supervivencia celulares, y es estimulada por muchos receptores catalíticos. La fosforilación de los fosfolípidos de inositol estimula reacciones de señalización adicionales.
- Las cinasas Src y Janus son tirosincinasa intracelulares independientes de receptores.
- La insulina activa a su receptor catalítico para que lleve a cabo la autofosforilación de sus residuos de Tyr. El dominio activado de tirosincinasa del receptor fosforila entonces distintas IRS para enviar la señal a otros sitios de la célula.

Preguntas de estudio

Elija la RESPUESTA correcta.

18.1 La estimulación de la célula blanco por la prolactina comienza cuando su receptor catalítico:

- A. Activa a proteínas G.
- B. Cataliza la producción de segundos mensajeros.
- C. Desfosforila residuos de serina/treonina.
- D. Forma dímeros en la membrana.
- E. Estimula la fosforilación de las Tyr de la Ras.

Respuesta correcta = D. La dimerización de las cadenas del receptor contenidas en la membrana es un paso inicial de la señalización de los receptores catalíticos tras la unión de su ligando. Los receptores catalíticos no activan a las proteínas G ni catalizan la síntesis de segundos mensajeros. La desfosforilación de los residuos de serina/treonina no es consecuencia de la señalización de los receptores catalíticos. La Ras actúa como una proteína de unión al GTP, y sus residuos de Tyr no sufren fosforilación.

18.2 La interleucina 2 se une a su receptor catalítico en un linfocito T. En respuesta, ¿cuál de los siguientes cambiará dentro de la célula?

- A. Actividad de la ciclasa de adenilato.
- B. Concentración del calcio.
- C. Concentración de fosfotirosina.
- D. Movimiento del Ras hacia el núcleo.
- E. Segundos mensajeros.

Respuesta correcta = C. La concentración de fosfotirosina en una célula se modifica en respuesta a la señalización de los receptores catalíticos. Los segundos mensajeros, como el calcio, no se modifican en la señalización mediada por receptores catalíticos. La ciclasa de adenilato es una enzima ligada a ciertas proteínas G. Su actividad no se modifica con la señalización de los receptores catalíticos.

18.3 Los STAT participan en la traducción de señales al

- A. Activar la unión del GTP a las subunidades α de las proteínas G.
- B. Unirse a los receptores fosforilados en sus residuos de serina/treonina.
- C. Unirse a los receptores transmembrana acoplados a proteínas G.
- D. Fosforilar los residuos Tyr de sus sustratos.
- E. Estimular la transcripción de genes de respuesta.

Respuesta correcta = E. Los STAT participan en la traducción de señales al estimular la transcripción de genes de respuesta. Los STAT son activados primero por la fosforilación de sus residuos de Tyr, ya sea por tirosincinasas unidas a receptores o cinasas JAK. Los STAT con Tyr fosforiladas forman dímeros, se translocan al núcleo y se unen al ADN, con lo que estimulan la transcripción. Los STAT actúan de manera independiente a las proteínas G. No las activan ni se unen a ellas. Los STAT no se unen a los residuos fosforilados de serina/treonina de los receptores. Los STAT no poseen actividad de cinasa, por lo que no fosforilan sustratos.

18.4 La insulina se une a un receptor de insulina en un adipocito (célula del tejido adiposo). ¿Cuál de los siguientes es un proceso de señalización que ocurrirá como respuesta?

- A. Activación de la proteincinasa C para fosforilar sustratos.

- B. Estimulación de la ciclase de adenilato para la producción de AMPc.
- C. Activación de la síntesis de segundos mensajeros por las proteínas G.
- D. Translocación del receptor de insulina hacia el núcleo celular.
- E. Fosforilación de las Tyr de los IRS.

Respuesta correcta = E. La señalización de la insulina implica la fosforilación de los residuos Tyr de los IRS. La señalización de la insulina no activa a la cinasa de serina/treonina, la proteincinasa C, que se activa por mediación de segundos mensajeros. Los segundos mensajeros, como el cAMP, no participan en la señalización de la insulina. El receptor de la insulina permanece integrado a la membrana plasmática y no se transloca al núcleo celular.

18.5 Una célula tiene un PTEN mutante. Como consecuencia, ¿cuál de las moléculas de señalización siguientes permanecerá activa durante un periodo superior al normal?

- A. Proteína G.
- B. Cinasa JAK.
- C. Cinasa PI3.
- D. Proteincinasa C.
- E. STAT.

Respuesta correcta = C. La cinasa PI3 permanecerá activa si el PTEN mutante no es capaz de desfosforilar los fosfolípidos de inositol. La señalización de las proteínas G no implica al PTEN. La actividad de la proteincinasa C es estimulada por los segundos mensajeros producidos por las proteínas G y no depende del PTEN. Tanto la cinasa JAK como los STAT actúan de manera independiente al PTEN.

19 Señalización de receptores de esteroides

I. GENERALIDADES

El uso de receptores intracelulares diferencia a la señalización clásica de las hormonas esteroideas de los procesos que desencadenan los factores de señalización hidrofílicos, como las hormonas peptídicas y los factores de crecimiento, que utilizan receptores extracelulares unidos a la membrana. Los receptores intracelulares para los esteroides se localizan en el citoplasma o el núcleo de las células blanco. Los receptores de las hormonas esteroideas actúan como **factores de transcripción activados por ligandos**, toda vez que su ligando (hormona) se une a ellos y los activa, de modo que pueden unirse al ácido desoxirribonucleico [ADN] y regular la transcripción (producción de ARN mensajero [ARNm]) de un gen específico que permite la síntesis de una proteína. Esta forma clásica de señalización de los esteroides se conoce como **señalización por esteroides iniciada en el núcleo (SEIN;** [fig. 19-1](#)). De este modo, el esteroide actúa sobre el genoma de la célula. Pueden requerirse minutos, horas o días para que los efectos de la señalización clásica de las hormonas esteroideas induzcan una respuesta biológica en la célula blanco, que se expresa con la síntesis de una nueva proteína.

Segundos o minutos después de la adición de ciertas hormonas esteroideas es posible observar otros efectos de señalización en las células blanco. Estos incluyen cambios de la concentración intracelular de calcio, activación de las proteínas G y estimulación de la actividad de cinasas de las proteínas, que no están mediadas por los receptores intracelulares clásicos de los esteroides, sino por receptores de esteroides ubicados en la membrana plasmática. Además de la señalización clásica mediada por esteroides, en la actualidad se describe la **señalización por esteroides iniciada en la membrana (SEIM)**. Esta es una variedad de señalización por esteroides más rápida iniciada en la membrana, a la que también se conoce como **acciones no genómicas de las hormonas esteroideas**. En este momento se tiene información menos detallada sobre la SEIM que de la SEIN. Se piensa que ambos tipos de señalización son importantes para la actividad normal de las hormonas esteroideas.

Las moléculas que inducen señales en las células blanco y recurren a la SEIN y la SEIM incluyen las hormonas sexuales esteroideas, los glucocorticoides y los mineralocorticoides, y también las vitaminas A y D, los retinoides y las hormonas tiroideas. Los receptores intracelulares clásicos se han agrupado en dos categorías, los de tipo 1 y tipo 2, con base en los detalles de sus mecanismos de señalización ([fig. 19-2](#)). Los receptores de hormonas sexuales, glucocorticoides y mineralocorticoides son receptores de tipo 1, en tanto los receptores para vitamina A, vitamina D,

retinoides y hormonas tiroideas son de tipo 2. Para poder unirse a sus receptores intracelulares y activarlos, las hormonas esteroideas y las vitaminas deben primero salir de la circulación y atravesar las membranas plasmáticas. Las hormonas esteroideas se sintetizan a partir de un precursor común y tienen estructuras que les permiten ingresar a sus células blanco.



Figura 19-1
Mecanismos de la señalización mediada por esteroides.

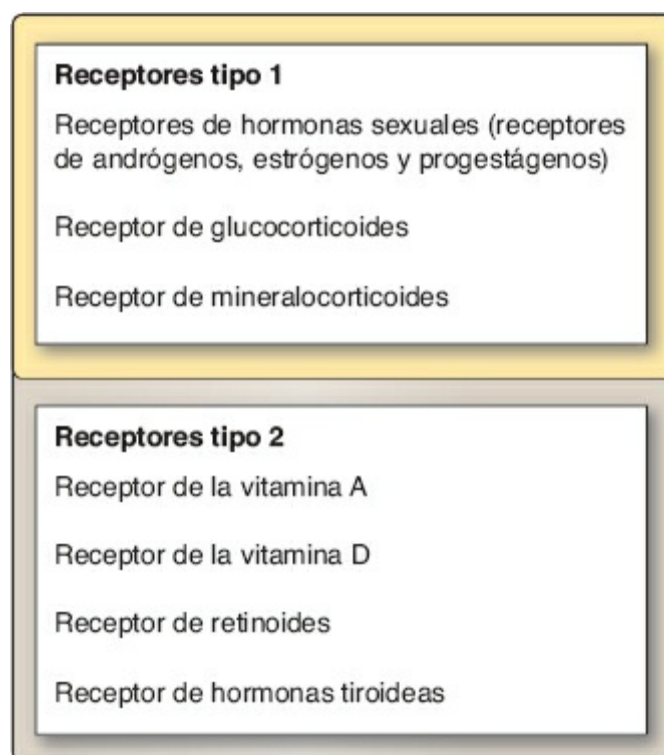


Figura 19-2
Tipos de receptores de esteroides.

II. HORMONAS ESTEROIDEAS

El **colesterol** es el precursor de todos los tipos de hormonas esteroideas: glucocorticoides (p. ej., cortisol), mineralocorticoides (p. ej., aldosterona) y hormonas sexuales—andrógenos, estrógenos y progestágenos (fig. 19-3; nota: los

glucocorticoides y los mineralocorticoides se denominan de manera conjunta corticoesteroides). El colesterol se convierte primero en pregnenolona y luego en progesterona, que es un precursor común de todas las hormonas esteroideas. Los corticoesteroides, como el cortisol y la aldosterona, se sintetizan a partir de la progesterona. Mientras la testosterona (un andrógeno) también se produce a partir de la progesterona, el estradiol (un estrógeno) se obtiene a partir de la testosterona (véase en *LIR. Bioquímica*, [cap. 19](#), más información relativa al colesterol).

La síntesis y secreción de las hormonas esteroideas ocurren en la corteza suprarrenal (cortisol, aldosterona y andrógenos), los ovarios, la placenta (estrógenos y progestágenos) y los testículos (testosterona; [fig. 19-4](#)). Las hormonas ejercen sus efectos a nivel celular, como lo evidencia la estimulación que induce la aldosterona para la reabsorción renal del sodio y la excreción del potasio. Otros efectos biológicos de las hormonas esteroideas son la estimulación del cortisol sobre la gluconeogénesis, la regulación del ciclo menstrual por los estrógenos y la promoción del anabolismo por la testosterona.

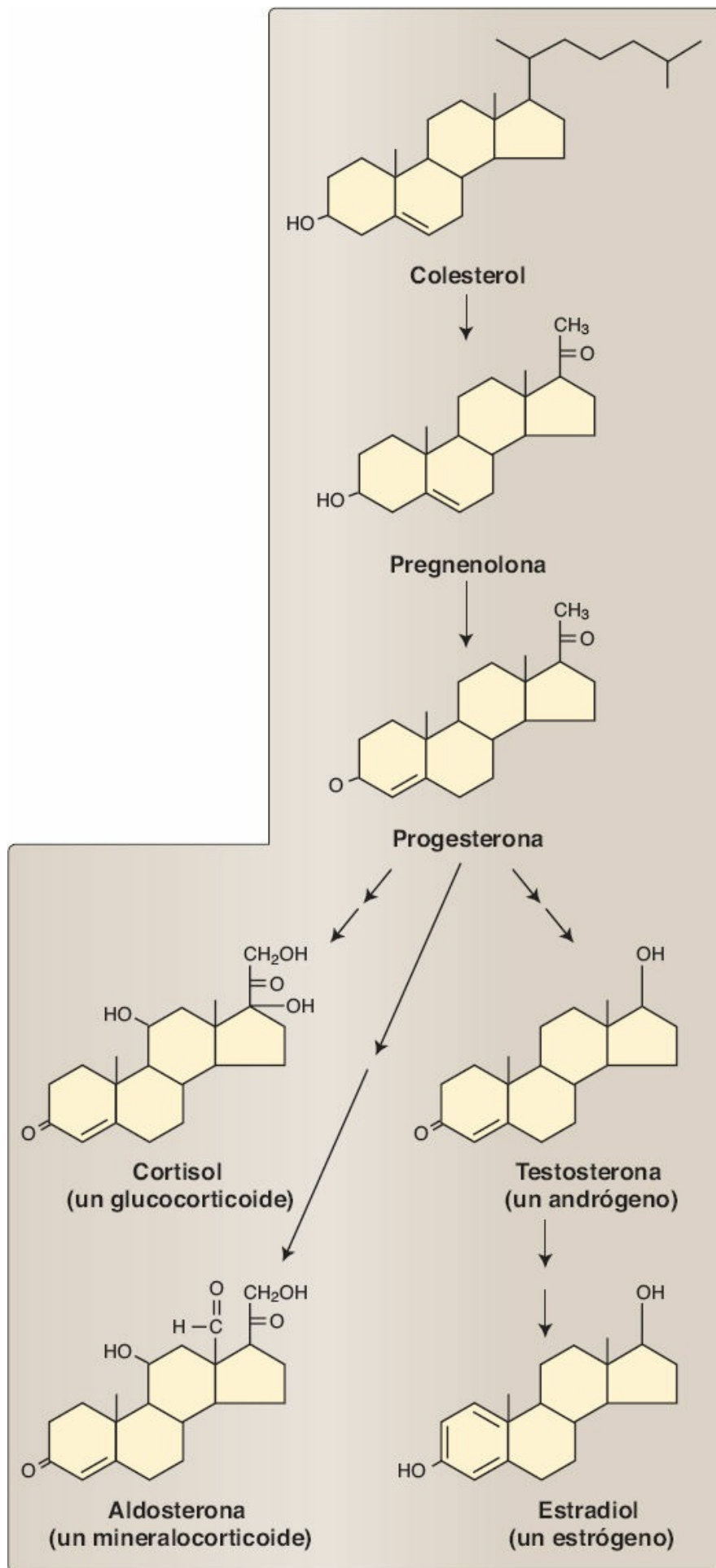


Figura 19-3

Hormonas esteroideas clave sintetizadas a partir del colesterol.

Con el objetivo de conseguir esas respuestas biológicas, las hormonas esteroideas se transportan en la sangre desde su sitio de síntesis hasta los órganos blanco. Por efecto de su naturaleza lipídica y cualidad hidrofóbica deben formar complejos con una proteína plasmática en el ambiente acuoso del plasma sanguíneo. La albúmina del plasma puede actuar como portador proteico inespecífico y transporta a la aldosterona. Sin embargo, proteínas transportadoras específicas para los esteroides se unen a estas hormonas en forma más estable que la albúmina; por ejemplo, la globulina de unión a los corticoesteroides (transcortina) es responsable del transporte del cortisol, en tanto la proteína de unión a hormonas sexuales moviliza a los esteroides sexuales.



Corteza suprarrenal

Aldosterona

- Estimula la absorción renal de Na^+ y la excreción de K^+ .

Cortisol

- Incrementa la gluconeogénesis.
- Acción antiinflamatoria.
- Degradación de proteínas en el músculo.



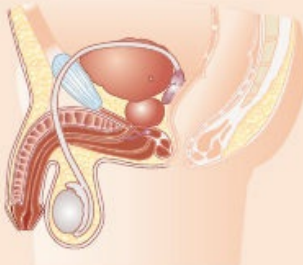
Ovario

Estrógenos

- Controlan el ciclo menstrual.
- Promueven el desarrollo de las características sexuales secundarias femeninas.

Progestágenos

- Fase secretoria del útero y las glándulas mamarias.
- Implantación y maduración del óvulo fertilizado.



Testículo

Testosterona

- Estimula la espermatogénesis.
- Promueve el desarrollo de las características sexuales secundarias masculinas.
- Promueve el anabolismo.
- Masculinización del feto.

Figura 19-4

Acciones de las hormonas esteroideas.

Aplicación clínica 19-1: inhibidores de la síntesis de hormonas esteroideas como terapia contra el cáncer

El estrógeno deriva de la testosterona y se obtiene mediante la acción de la enzima aromatasa. Los inhibidores de la aromatasa se utilizan en el tratamiento del cáncer mamario sensible a estrógenos en mujeres posmenopáusicas. Después de la menopausia la fuente principal de estrógenos es la aromatización de los andrógenos sintetizados en las glándulas suprarrenales. Los inhibidores de la aromatasa pueden reducir las concentraciones de estrógenos en grado significativo y eliminar la fuente principal de estimulación del crecimiento de los tumores sensibles a estrógenos. Como consecuencia del tratamiento con inhibidores de la aromatasa ocurre la detención del crecimiento tumoral, con o sin activación de la apoptosis (muerte celular programada) en los tumores mamaros sensibles a estrógenos.

III. SEÑALIZACIÓN DE ESTEROIDES INICIADA EN EL NÚCLEO

En la señalización clásica de los esteroides, la SEIN, las hormonas esteroideas deben dejar la circulación y atravesar la membrana plasmática de la célula blanco. Una vez dentro de la célula se encuentran con un receptor específico en el citosol o el núcleo. La unión de las hormonas modifica al receptor, lo que le permite regular la transcripción de genes específicos.

A. Estructura del receptor intracelular

Los receptores intracelulares para las hormonas esteroideas son un grupo de proteínas con gran conservación evolutiva que contiene tres dominios funcionales principales (fig. 19-5). El **dominio de unión a la hormona (o el ligando)** es la región COOH- terminal de la proteína receptora, en tanto el extremo NH₂-terminal contiene el **dominio de regulación genética**. El **dominio de unión al ADN** de la proteína constituye una región funcional adicional. Esta región muestra gran conservación y cuenta con **motivos de dedo de zinc** que contienen residuos del aminoácido cisteína que se unen al zinc y definen las secuencias de ADN a las cuales se enlazaré el receptor. Puesto que estas proteínas receptoras deben ingresar al núcleo para unirse al ADN y regular la transcripción, contienen señales de localización nuclear (SLN) que les permite desplazarse hacia el núcleo (véase también el cap. 11, fig. 11-10, más información sobre el tráfico de las proteínas hacia el interior del núcleo).

B. Mecanismo de señalización de esteroides iniciada en el núcleo

En ausencia de hormonas, los receptores de estrógenos y progestágenos se ubican ante todo en el núcleo de la célula blanco, en tanto los receptores de glucocorticoides y andrógenos se localizan en el citoplasma. Los receptores para las vitaminas A y D, los retinoides y las hormonas tiroideas (receptores de esteroides tipo 2) se encuentran en el núcleo (véase también fig. 19-2). De manera independiente a la ubicación intracelular del receptor, la unión de la hormona

esteroidea a su receptor intracelular lo activa y le permite translocarse hacia el núcleo (fig. 19-6). El complejo hormona esteroidea-receptor se une al elemento de respuesta a hormonas (ERH) de la región potenciadora y activa al promotor del gen, lo que permite su transcripción.

- 1. Receptores de esteroides sexuales, receptores de glucocorticoides y receptores de mineralocorticoides:** el complejo receptor-ligando activado se asocia con proteínas correguladoras o coactivadoras que promueven la transcripción. El complejo receptor-ligando-corregulador se une a secuencias reguladoras de ADN denominadas ERH por medio de sus motivos de dedo de zinc. Los complejos de receptores tipo 1 unidos a ligandos se unen al ADN como homodímeros (dos complejos idénticos de ligando-receptor que se unen juntos). La unión de los complejos hormona-receptor activados a un ERH coloca al receptor activado en posición, de modo que su dominio de regulación genética interactúa con las proteínas del complejo transcripcional unido a un promotor.
- 2. Receptores de vitaminas A y D, retinoides y hormonas tiroideas:** en estos casos los receptores de esteroides tipo 2 libres forman dentro del núcleo un complejo con proteínas correpresoras, que les impiden inducir la transcripción. La unión del ligando al receptor induce la liberación de las proteínas correpresoras y permite la unión a las proteínas coactivadoras. Otros receptores de tipo 2 forman heterodímeros con el receptor X de los retinoides cuando se unen al ADN para regular la transcripción de los genes de respuesta a vitaminas u hormonas.

C. Especificidad hormonal de la transcripción genética

En el promotor (o elemento potenciador) de los genes que responden a una hormona esteroidea específica existe un ERH que asegura la regulación coordinada de esos genes. Por ejemplo, un elemento de respuesta a glucocorticoides (ERG) permite una respuesta de transcripción a un glucocorticoide, como el cortisol. Cada uno de los genes de respuesta al cortisol está bajo el control de su propio ERG. La unión del complejo receptor-hormona al receptor de glucocorticoides (RG) induce un cambio en la conformación de este último, que deja al descubierto su dominio de dedo de zinc para unión al ADN (fig. 19-7). El complejo esteroide-receptor interactúa entonces con secuencias reguladoras específicas del ADN, y asociado con las proteínas coactivadoras controla la transcripción de los genes blanco. En general este proceso permite la expresión coordinada de un grupo de genes blanco, incluso si estos se ubican en distintos cromosomas. El ERG puede situarse en un sitio proximal o distal respecto de los genes que regula y actuar a gran distancia de los mismos. Por lo tanto, el ERG puede actuar como un verdadero promotor.

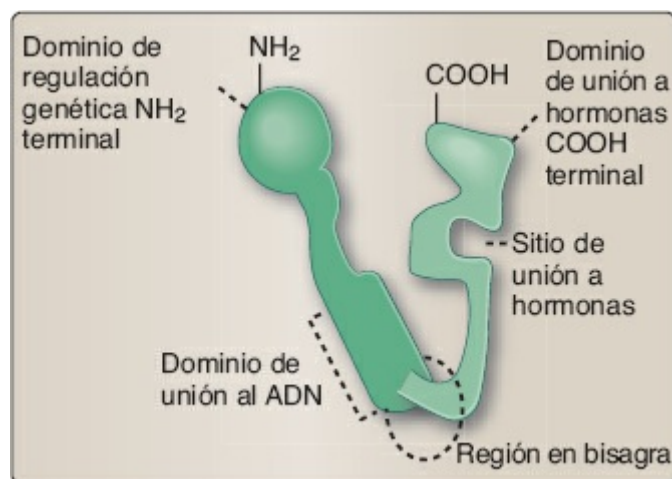


Figura 19-5
Estructura de los receptores de las hormonas esteroideas.

Aplicación clínica 19-2: antagonistas de los receptores de hormonas como tratamiento para el cáncer

Los antagonistas de los receptores se unen al receptor de hormonas e impiden que la hormona natural se enlace con él. Los moduladores selectivos de receptores de estrógenos (MSRE) son alternativas importantes para el tratamiento y la prevención del cáncer mamario. Gracias a su selectividad, los MSRE tienen efectos distintos en cada tejido. Uno de ellos, el tamoxifeno, bloquea los receptores de estrógenos en la glándula mamaria, con lo que inhibe el crecimiento tumoral dependiente de estrógenos. El tamoxifeno se utiliza en mujeres premenopáusicas con cáncer mamario positivo a receptores estrogénicos. El tamoxifeno tiene otros efectos en otros tejidos. Por ejemplo, puede incrementar la señalización mediada por estrógenos en el endometrio, lo que tiene el potencial de inducir una neoplasia endometrial.

IV. SEÑALIZACIÓN DE ESTEROIDES INICIADA EN LA MEMBRANA

En la actualidad se piensa que los efectos rápidos de las hormonas esteroideas, que se verifican en el transcurso de segundos a minutos tras la exposición de las células blanco a estas hormonas, derivan de acciones de receptores de esteroides ubicados en la membrana plasmática. La SEIM induce efectos biológicos con mayor rapidez que la SEIN clásica, ya que promueve modificaciones a proteínas existentes (p. ej., fosforilación) y no requiere la síntesis de proteínas nuevas. Los detalles de muchos aspectos de la SEIM siguen por definirse; sin embargo, se conocen algunos pormenores de este proceso de señalización, en particular para los receptores de membrana de los estrógenos.

También se han identificado variantes de membrana para andrógenos, glucocorticoides, progestágenos, mineralocorticoides y hormonas tiroideas, que desencadenan procesos de señalización similares a los receptores de membrana estrogénicos. Asimismo existe evidencia de la presencia de receptores unidos a membrana para la vitamina D. Se piensa que existe intercomunicación entre las reservas intracelulares de receptores y las unidas a la membrana, y puede recurrirse a

mecanismos tanto de la SEIN como de la SEIM para evocar respuestas biológicas. La convergencia de las señales en la membrana, el citoplasma y el núcleo da origen a los efectos biológicos generales de las hormonas esteroideas. Por ejemplo, las cinasas activadas por la SEIM pueden fosforilar coactivadores que se requieren para activar la transcripción por la vía SEIN. Además, la señalización de los receptores esteroideos de la membrana puede contribuir a la transcripción de genes de manera independiente a los receptores nucleares de esteroides.

A. Receptores de la membrana

Se piensa que los receptores de membrana para los esteroides tienen la misma estructura proteica que los receptores intracelulares de esteroides, aunque se localizan en las caveolas de la membrana, regiones invaginadas que tienen configuración en matraz (fig. 19-8; véase también el cap. 3, fig. 3-13). En su forma unida a la membrana, el receptor de hormonas esteroideas puede estar asociado ya sea con la superficie externa de la membrana plasmática en la región en matraz de una caveola específica, o estar sostenido mediante una proteína de soporte a la membrana plasmática. Una vez que la hormona esteroidea específica se une a su receptor, este se activa y puede formar homodímeros o heterodímeros con otros receptores esteroideos de membrana.

B. Mecanismo de la señalización de esteroides iniciada en la membrana

Los receptores activados por su hormona esteroidea específica se asocian entonces con un complejo de proteínas de señalización, que puede incluir a proteínas G, receptores de factores de crecimiento, la cinasa de tirosina Src y la proteína Ras de unión al trifosfato de guanosina (GTP). El receptor del factor de crecimiento epidérmico (RFCE) a menudo está implicado en la SEIM, y su activación puede inducir una señalización sostenida mediada por la cinasa MAP en la célula que responde a los esteroides por la vía SEIM. Pueden inducirse segundos mensajeros y regularse canales de iones. Las proteincinasas que a menudo participan en la respuesta a la activación de las proteínas G, entre ellas las cinasas de serina/treonina PKA y PKC, pueden activarse, al igual que la cinasa PI3, que participa en la señalización de receptores catalíticos (véanse también caps. 17 y 18). La fosforilación de las proteínas blanco por la acción de las cinasas activadas induce un cambio rápido de su actividad y una respuesta biológica acelerada de la célula.

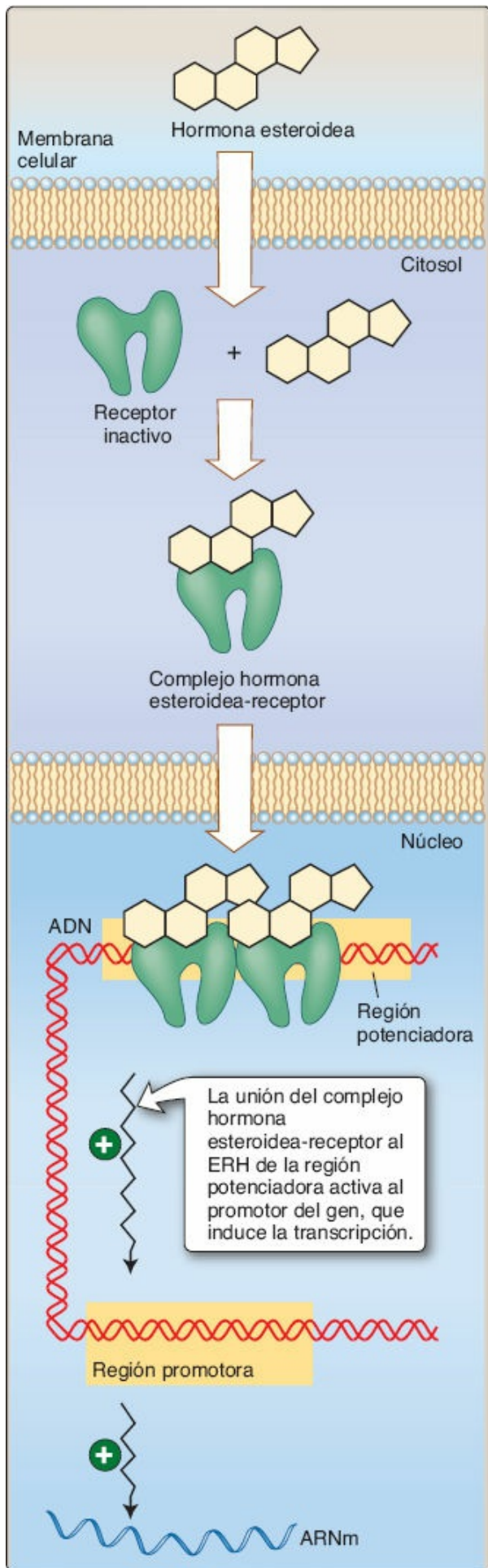


Figura 19-6

El mecanismo de señalización de esteroides iniciada en el núcleo (SEIN) implica la activación de la transcripción mediante la interacción del complejo hormona esteroidea-receptor con el elemento de respuesta a hormonas (ERH).

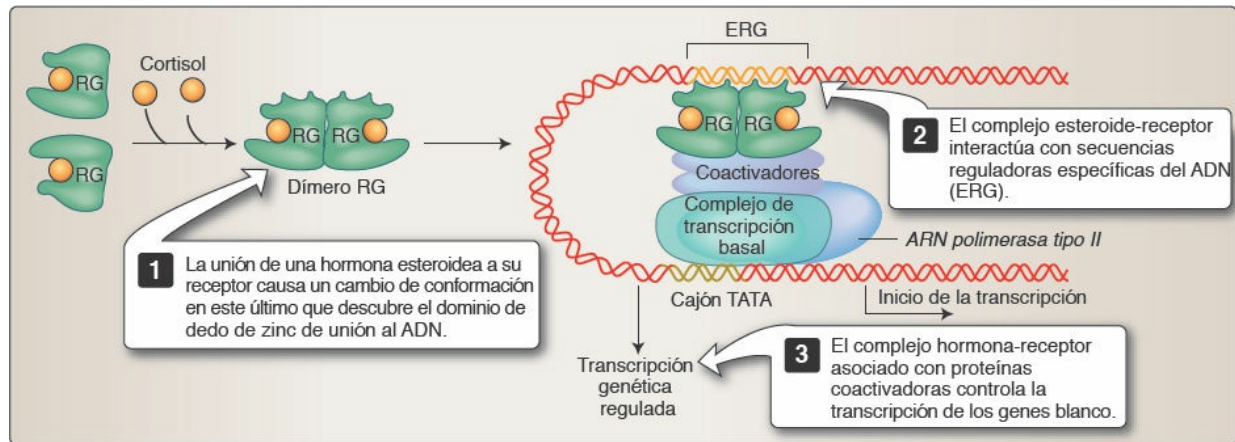


Figura 19-7

Regulación de la transcripción mediada por receptores intracelulares de hormonas esteroides. ERG, elemento de respuesta a glucocorticoides (un tipo de ERH); RG, receptor de glucocorticoides.

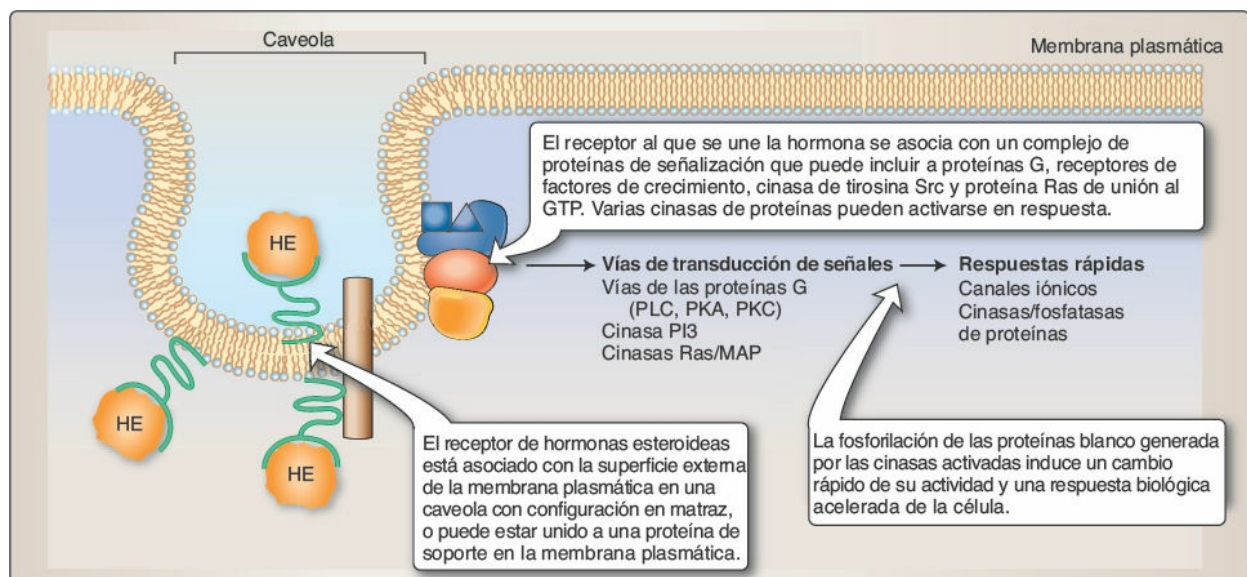


Figura 19-8

Señalización esteroidea iniciada en la membrana (SEIM). HE, hormona esteroidea.

Resumen del capítulo

- La señalización clásica mediada por esteroides implica el uso de receptores intracelulares que actúan como factores de transcripción activados por ligandos, por lo que regulan la síntesis de proteínas celulares nuevas. Esta forma de señalización de esteroides se denomina SEIN.
- Las hormonas esteroides se sintetizan a partir del colesterol y ejercen acciones sobre la corteza suprarrenal, los ovarios y los testículos.
- Existen receptores esteroides intracelulares en el citosol o el núcleo de la célula blanco. Estos contienen dominios de unión al ligando, de regulación genética y de unión al ADN.

- La unión de las hormonas a su receptor intracelular da origen a la dimerización y la activación del segundo. Si se ubican en el citosol, los complejos hormona-receptor se desplazan en primer lugar al núcleo. Una vez dentro de este se unen al ADN y activan la transcripción de los genes de respuesta a hormonas.
- Los receptores de membrana para las hormonas esteroideas permiten eventos de señalización más rápidos en respuesta a la unión de las hormonas. Tienen la misma estructura proteica que los receptores esteroideos intracelulares, pero se ubican en las caveolas de la membrana.
- La SEIM implica modificaciones a las proteínas celulares ya sintetizadas, a menudo mediante fosforilación.
- La convergencia de las vías de señalización mediadas por esteroides en la membrana, el citoplasma y el núcleo permite una respuesta biológica general a la hormona esteroidea.

Preguntas de estudio

Elija la **RESPUESTA** correcta.

- 19.1 Se sabe que un tipo específico de célula en estudio es el blanco para la acción de una hormona. La hormona tiene un receptor intracelular que suele residir en el núcleo de la célula. La identidad más probable de la hormona es
- Hormona adrenocorticotrópica.
 - Estrógeno.
 - Hormona del crecimiento.
 - Insulina.
 - Prolactina.

Respuesta correcta = B. El estrógeno es una hormona esteroidea que tiene un receptor intracelular que suele residir en el núcleo celular. La hormona adrenocorticotrópica (ACTH), la hormona del crecimiento, la insulina y la prolactina son hormonas peptídicas hidrofílicas que utilizan de manera exclusiva receptores unidos a membrana para estimular a sus células blanco.

- 19.2 Se detecta que las células aisladas de un tumor mamario y desarrolladas en un cultivo celular en el laboratorio responden a estrógenos mediante receptores tanto intracelulares como unidos a membrana. ¿Cuál de los siguientes tiene más probabilidad de derivar de la señalización mediada por el receptor intracelular?
- Activación de la proteincinasa de serina/treonina.
 - Cambio de las concentraciones del calcio intracelular.
 - Unión de GTP a Ras.
 - Fosforilación de las enzimas celulares.
 - Síntesis de proteína de respuesta a estrógenos.

Respuesta correcta = E. En respuesta a un receptor intracelular de esteroides una célula blanco sintetizará una proteína de respuesta a hormonas. En este caso el estrógeno regula la transcripción de un gen de respuesta a estrógenos que se traducirá en una proteína. Los cambios de las concentraciones intracelulares del calcio y la actividad de la cinasa de serina/treonina son consecuencia de la señalización celular mediada por proteínas G. Los receptores acoplados a proteínas G están unidos a la membrana. La fosforilación de los sustratos es catalizada por las cinasas de proteínas. Las cinasas de serina/treonina están reguladas por segundos mensajeros y por receptores acoplados a proteínas G. Las cinasas de tirosina se activan en la señalización de los receptores catalíticos. Todas recurren a receptores unidos a la membrana. La Ras es una proteína de unión al GTP, a la que activan ciertas formas de señalización de receptores de membrana.

- 19.3 Una paciente de 43 años de edad tiene un tumor mamario positivo a receptores de estrógenos. Se utiliza un MSRE como tratamiento. Las acciones benéficas de este fármaco para la paciente serán consecuencia de que el fármaco
- Activa la transcripción de los genes de respuesta a estrógenos.
 - Aumenta la señalización de los estrógenos en las células tumorales remanentes.

- C. Bloquea la unión de los estrógenos a los receptores de estrógenos.
- D. Induce la señalización mediada por receptores estrogénicos de membrana.
- E. Estimula la traducción de proteínas regulada por estrógenos.

Respuesta correcta = C. Los moduladores selectivos de receptores de estrógenos son antagonistas de los receptores hormonales que bloquean la unión de la hormona natural a su receptor. El bloqueo de la unión impide que la hormona induzca una señalización mediada por su receptor. En el caso de un tumor mamario sensible a estrógenos, el bloqueo de la unión del estrógeno impedirá que las células cancerosas reciban la estimulación necesaria para continuar su crecimiento y sobrevivir. La activación de la transcripción de los genes de respuesta a estrógenos, la intensificación de la señalización mediada por estrógenos y la estimulación de la traducción de proteínas reguladas por estrógenos resultarían benéficas para las células cancerosas y su supervivencia, pero no para la paciente. Para ella no resultaría benéfica la estimulación de los receptores de estrógenos unidos a la membrana, y ese no es el objetivo de un tratamiento de este tipo.

- 19.4 ¿Cuál de las siguientes regiones en una proteína receptora de andrógenos contiene motivos de dedo de zinc?
- A. Dominio citosólico.
 - B. Dominio de unión al ADN.
 - C. Dominio regulador de genes.
 - D. Dominio de unión al ligando.
 - E. Dominio transmembrana.

Respuesta correcta = B. El dominio de unión al ADN de la proteína intracelular receptora de esteroides contiene motivos de dedo de zinc que se unen al zinc y definen las secuencias de ADN a las cuales se enlaza el receptor. El dominio de unión al ligando se une a la hormona y se ubica en su región COOH-terminal. El dominio de regulación genética es importante para la activación de la transcripción pero no contiene dedos de zinc, que de hecho facilitan la unión al ADN. Los receptores de esteroides unidos a la membrana, entre ellos los de andrógenos, pueden contar con regiones citosólicas (extracelulares) y transmembrana; sin embargo, ninguna de ellas tendría dedos de zinc para facilitar su unión al ADN.

- 19.5 Una célula tumoral sensible a esteroides tiene una actividad anormalmente elevada de señalización mediada por cinasa MAP en respuesta a un esteroide. ¿Cuál de los aspectos siguientes de la señalización de esteroides puede estar implicada en esta señalización sostenida anómala?
- A. Unión del complejo hormona-receptor activado al ADN.
 - B. Formación del complejo hormona-receptor.
 - C. Señalización de esteroides iniciada en la membrana.
 - D. Estimulación del dominio de regulación genética del receptor.
 - E. Translocación del receptor al núcleo celular.

Regulación del crecimiento y la muerte de las células

La vida es agradable. La muerte es pacífica. Es la transición la que resulta problemática.

—Isaac Asimov (escritor de ciencia ficción y bioquímico estadounidense, 1920–1992)

Puede argumentarse que los eventos más importantes en la vida de una célula son su generación a partir de una progenitora y, luego, al final de su periodo de vida, su muerte por un proceso natural o patológico. La regulación tanto de la generación como de la muerte de la célula resulta crítica para asegurar que exista el número apropiado de células funcionales en el organismo. También se requieren salvaguardas para proteger del crecimiento descontrolado, que pudiera generar enfermedad maligna y la muerte de todo el organismo.

Esta unidad comienza con una descripción del ciclo celular, la secuencia ordenada de eventos bioquímicos que culmina con la generación de dos células nuevas a partir de una célula progenitora. Las células que entran en las fases activas del ciclo celular a menudo lo hacen tras descansar en la interfase durante periodos variables, lo que depende del tipo de célula. Una vez que una célula se compromete para dividirse y transmitir su información genética, ingresa a un periodo de transición crítico que, de no tener éxito, implicará que la célula es incapaz de reproducirse y es muy probable que muera. Es curioso que si el resultado del ciclo celular es exitoso, la célula progenitora deja de existir y quedan dos réplicas exactas que la sustituyen.

El segundo capítulo de esta unidad concierne a la regulación del ciclo celular, y el tercero se concentra en el crecimiento anómalo de las células. Se requieren verificaciones y balances durante el ciclo celular para permitir el proceso ordenado de duplicación celular. Al tiempo que avanza el conocimiento en torno al crecimiento anómalo de las células, se pueden desarrollar mejores tratamientos para detener el crecimiento carente de regulación. El cuarto capítulo de esta unidad se concentra en la muerte celular, en particular el proceso fisiológico de apoptosis, en el que se minimiza el daño colateral. Esta unidad concluye con un capítulo final, una exploración del envejecimiento y la senescencia de la célula y el organismo.

20 El ciclo celular

I. GENERALIDADES

Los organismos multicelulares están integrados por distintas células especializadas que se organizan en una comunidad celular. Cuando un organismo necesita células adicionales, ya sea para crecer o sustituir las dañadas o envejecidas, deben producirse células nuevas mediante **división**, o **proliferación celular**. Las células somáticas se forman por la división de las células existentes en una secuencia ordenada de eventos. Estas duplican su contenido y luego se dividen para dar origen a dos **células hijas** idénticas. Tal secuencia de duplicación se conoce como **ciclo celular**, y es el mecanismo esencial de la reproducción eucariótica.

La división celular ocurre a lo largo de la vida del organismo, si bien distintos tipos de células se dividen con más o menos frecuencia que otros. Las células muestran una variación notoria en cuanto a su capacidad de proliferación, que depende del tipo celular y la edad del individuo. Por ejemplo, los fibroblastos obtenidos de neonatos pueden completar cerca de 50 rondas de división, no obstante los aislados de los adultos tan sólo completan cerca de la mitad de ese número de ciclos celulares.

Aplicación clínica 20-1: renovación celular

La homeostasia, o el mantenimiento estable del sistema, tiene como requisito que al tiempo que las células mueren o se pierden (p. ej., mediante abrasión o esfacelación) sean sustituidas por células específicas de ese tejido. El recambio celular es una función normal. El recambio para algunas células en el organismo adulto requiere periodos prolongados o no ocurre, como en los sistemas endocrino y nervioso central, en tanto en otras células es muy rápido. Cada humano adulto tiene alrededor de 2×10^{13} eritrocitos. Puesto que la vida media de un eritrocito se aproxima a 115 días, ¡el organismo humano debe sustituir alrededor de 10^{11} células rojas de la sangre cada día! Los leucocitos más abundantes, los neutrófilos, tienen una vida media aproximada de 10.5 h, lo que implica que el organismo necesita sustituir cerca de 6×10^{10} neutrófilos por día. Las células de los epitelios también muestran un recambio rápido. El periodo de vida de las células que recubren el estómago es de entre 3 y 5 días, y para los enterocitos que cubren el intestino delgado, de 5 a 6 días.

Para que una célula dé origen a dos células hijas deben hacerse copias completas de todos los constituyentes celulares. La información genética que contienen los distintos cromosomas debe duplicarse; los organelos citoplásmicos y los filamentos del citoesqueleto deben copiarse y compartirse entre las dos células hijas recién formadas.

En general el ciclo celular puede dividirse en tres fases distintas: interfase, mitosis y citocinesis. La **interfase** es el periodo entre rondas sucesivas de división nuclear y se caracteriza por el crecimiento celular y la síntesis de ácido desoxirribonucleico (ADN) nuevo. Esta puede subdividirse en tres fases denominadas **fase G₁**, **fase S** y **fase G₂** (fig. 20-1). La división de la información genética ocurre durante la fase conocida como **mitosis**, que puede dividirse en cinco fases distintas denominadas **profase**, **prometáfase**, **metafase**, **anafase** y **telofase**. La mitosis asegura que cada célula hija tenga copias funcionales idénticas y completas del material genético de la célula progenitora. La tercera fase, la división citoplásmica o **citocinesis**, culmina con la separación en dos células hijas independientes que ingresan a la interfase.

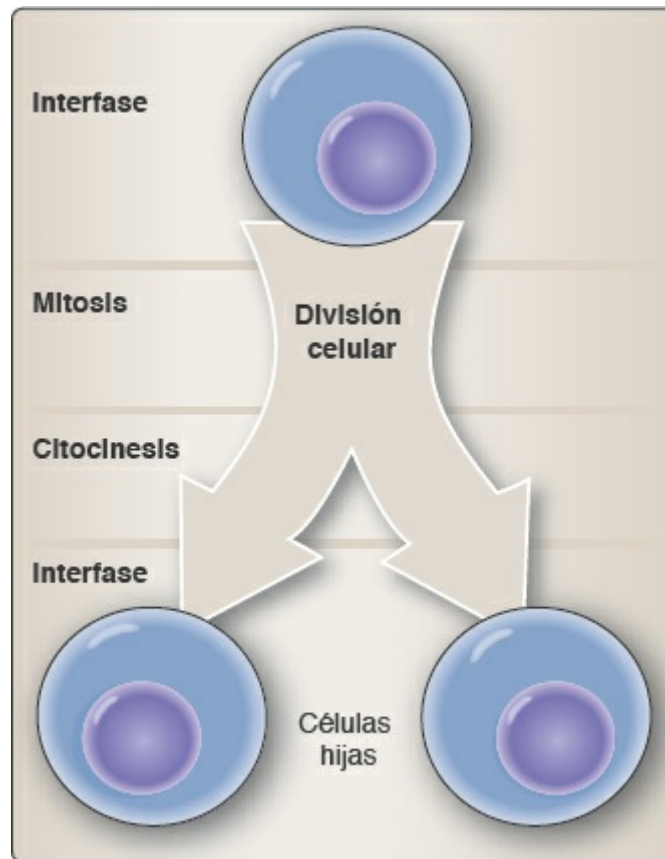


Figura 20-1
Fases de la división celular y el ciclo celular.

II. INTERFASE

Todas las células, ya sea que estén o no en ciclado activo, pasan la mayor parte de su vida en interfase. La **interfase** es un periodo intenso e importante del ciclo celular, y está compuesta por las fases G_1 , S y G_2 (fig. 20-2). El crecimiento celular y la síntesis del ADN ocurren durante la interfase, lo que da origen a la duplicación del contenido celular de modo que exista material suficiente para dos células hijas nuevas completas.

A. Fases G_1 y G_0

La **fase G_1** , cuya inicial deriva del vocablo inglés *gap* (brecha), que hace referencia al periodo que transcurre entre la mitosis y la ronda siguiente de síntesis de ADN, es tanto una fase de crecimiento como un periodo de preparación para la síntesis del ADN en la fase S (fig. 20-3). Durante la fase G_1 también ocurre la síntesis de ácido ribonucleico (ARN) y proteínas. Además, durante esta fase se duplican los organelos y las estructuras intracelulares, y la célula crece. La duración de la fase G_1 es la que más varía entre los distintos tipos celulares. Las células con división rápida, como las células embrionarias en crecimiento, pasan muy poco tiempo en fase G_1 . Por otra parte, las células maduras que ya no muestran ciclado activo permanecen en esta fase. Las células

que se encuentran en fase G_1 y no se dedican a la síntesis de ADN se hallan en un estado de reposo especializado denominado G_0 (que se pronuncia “ge cero”). Algunas células inactivas o silentes en fase G_0 pueden reingresar a las fases activas del ciclo celular con una estimulación apropiada. El **punto de restricción** se encuentra en la fase G_1 y, si se rebasa, obliga a la célula a avanzar hacia la síntesis del ADN en la fase S. El punto de restricción es crítico para la regulación del ciclo celular y se detalla en el [capítulo 21](#).

B. Fase S

La síntesis del ADN nuclear, también conocida como **replicación** del ADN, ocurre durante la fase S ([Fig. 20-4](#)). Cada uno de los 46 cromosomas de la célula humana se copia para formar una **cromátida** hermana. El desenrollamiento de la cromatina dependiente de ATP mediado por la **ADN helicasa** deja expuestos los sitios de unión para la polimerasa del ADN, que cataliza la síntesis del ADN nuevo en dirección 5' a 3'. Se activan horquillas de replicación múltiples en cada cromosoma para asegurar que todo el genoma se duplique en la fase S. Una vez que la síntesis del ADN se completa, las cadenas cromosómicas se condensan en una heterocromatina enrollada con firmeza. El tiempo que se requiere para terminar este proceso es relativamente constante en todos los tipos celulares. Las células en ciclo activo invierten alrededor de 6 h en la fase S. La replicación del ADN se describe en detalle en el [capítulo 7](#).

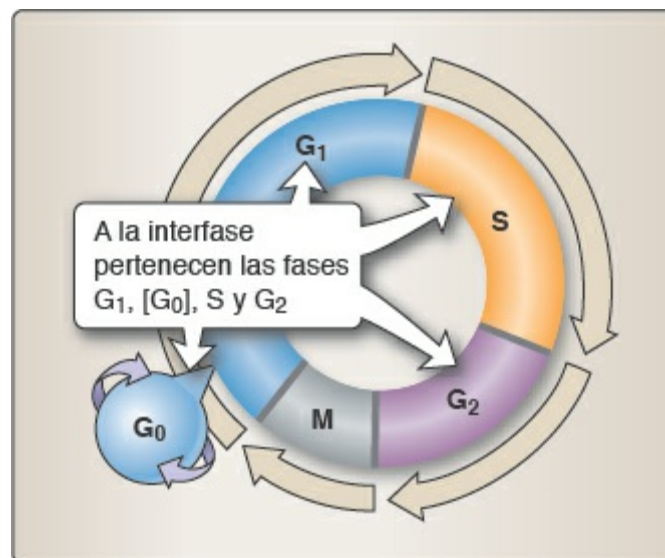


Figura 20-2
Interfase.

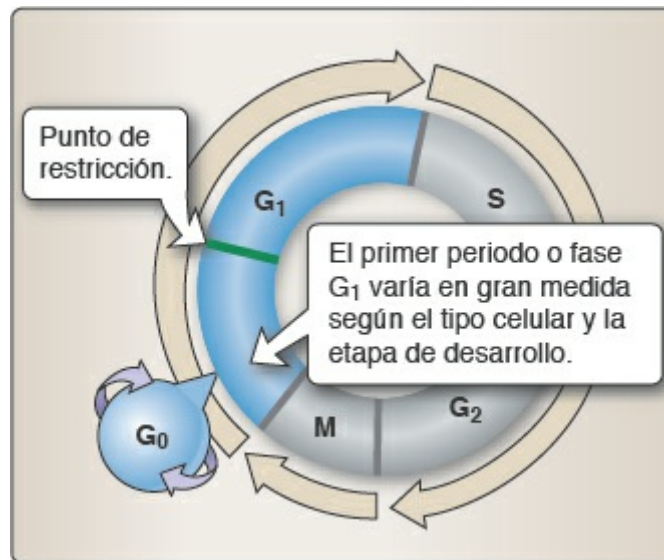


Figura 20-3
Fases G₁ y G₀.

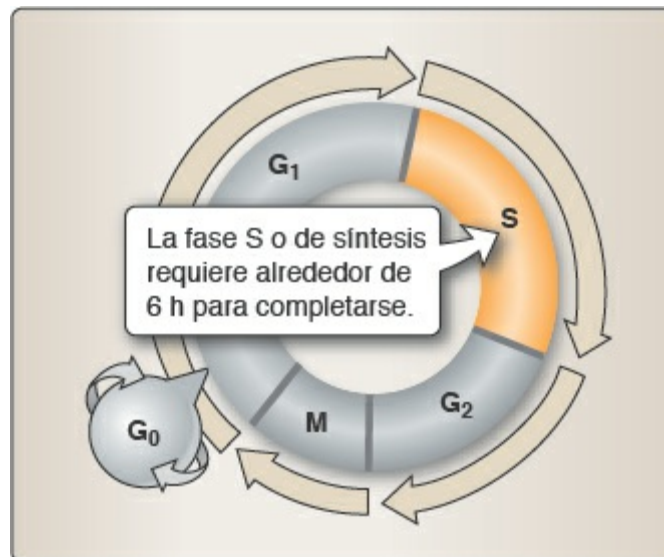


Figura 20-4
Fase S.

C. Fase G₂

El periodo que transcurre entre la conclusión de la fase S y el inicio de la mitosis, conocido como G₂, es una etapa de preparación para la división nuclear de la mitosis (fig. 20-5). Este periodo de seguridad permite a la célula confirmar que la síntesis del ADN está terminada y fue correcta, antes de proceder a la división nuclear en la mitosis. La fase G₂ también cuenta con un punto de revisión en que las moléculas reguladoras intracelulares verifican la integridad del núcleo (véase el cap. 21, sección III). De manera característica esta fase dura alrededor de 4 horas.

III. MITOSIS

La mitosis, la división del núcleo, es un proceso continuo que puede separarse en cinco fases descriptivas con base en el progreso que se hace en la división nuclear en general. Las células en división invierten alrededor de 1 hora en la mitosis (fig. 20-6). Una vez que la división nuclear en la mitosis se completa ocurre la citocinesis, la división del citoplasma. Al terminar la citocinesis se han formado dos células hijas independientes.

A. Profase

En la profase la cubierta nuclear permanece intacta, en tanto la cromatina que se duplicó durante la fase S se condensa en estructuras cromosómicas definidas llamadas **cromátidas** (fig. 20-7A). Los cromosomas de las células mitóticas contienen dos cromátidas conectadas entre sí en un **centrómero**. Complejos proteicos especializados, llamados **cinetocoros**, se forman y asocian con cada cromátida. Los microtúbulos del huso mitótico se unen a cada cinetocoro al tiempo que los cromosomas se desplazan para separarse más tarde en la mitosis. Los microtúbulos del citoplasma se desensamblan y luego se reorganizan en la superficie del núcleo para formar el **huso mitótico**. Dos pares de centriolos son alejados uno de otro mediante la elongación de los haces de microtúbulos que forman el huso mitótico. El **nucleolo**, el organelo ubicado en el núcleo en que se forman los ribosomas, se desintegra en la profase.

B. Prometafase

La desintegración de la cubierta nuclear marca el inicio de la prometafase (fig. 20-7B). Los microtúbulos del huso se unen a los cinetocoros, y los cromosomas son arrastrados por los primeros.

C. Metafase

La metafase se caracteriza por la alineación de las cromátidas en el ecuador del huso mitótico, en un punto equidistante respecto de ambos polos (fig. 20-7C). Las cromátidas alineadas forman la placa de la metafase. Las células pueden detenerse en la metafase cuando se utilizan inhibidores de los microtúbulos (*véase también* el cap. 21). Los análisis del cariotipo que se realizan para determinar la composición general y la estructura de los cromosomas suelen requerir células en metafase.

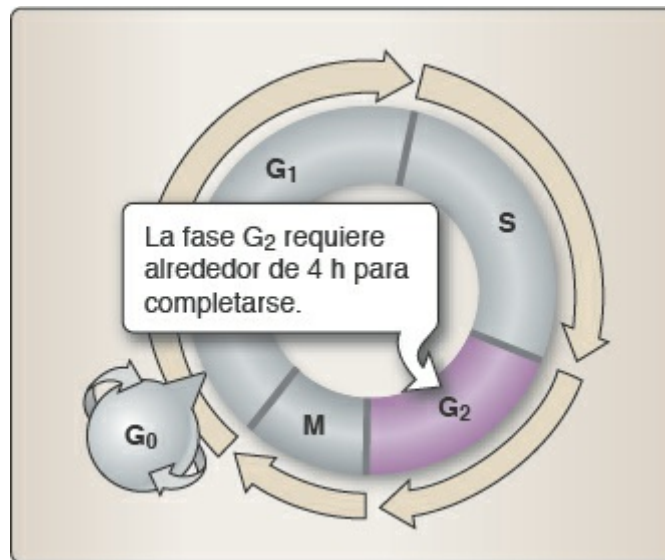


Figura 20-5
Fase G₂.

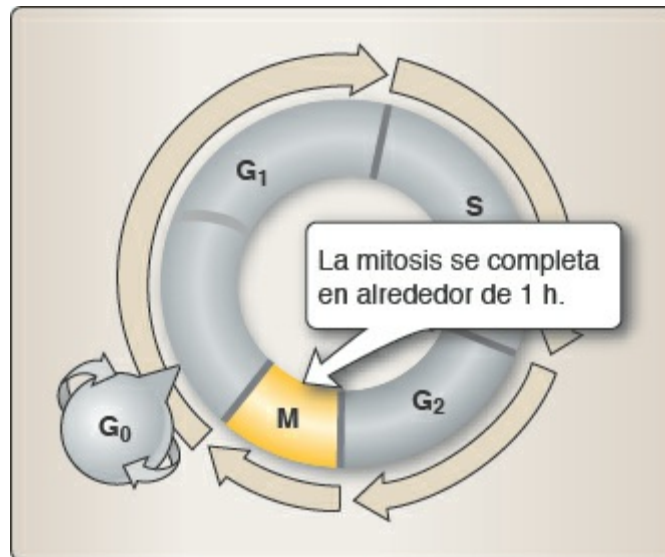


Figura 20-6
Fase M.

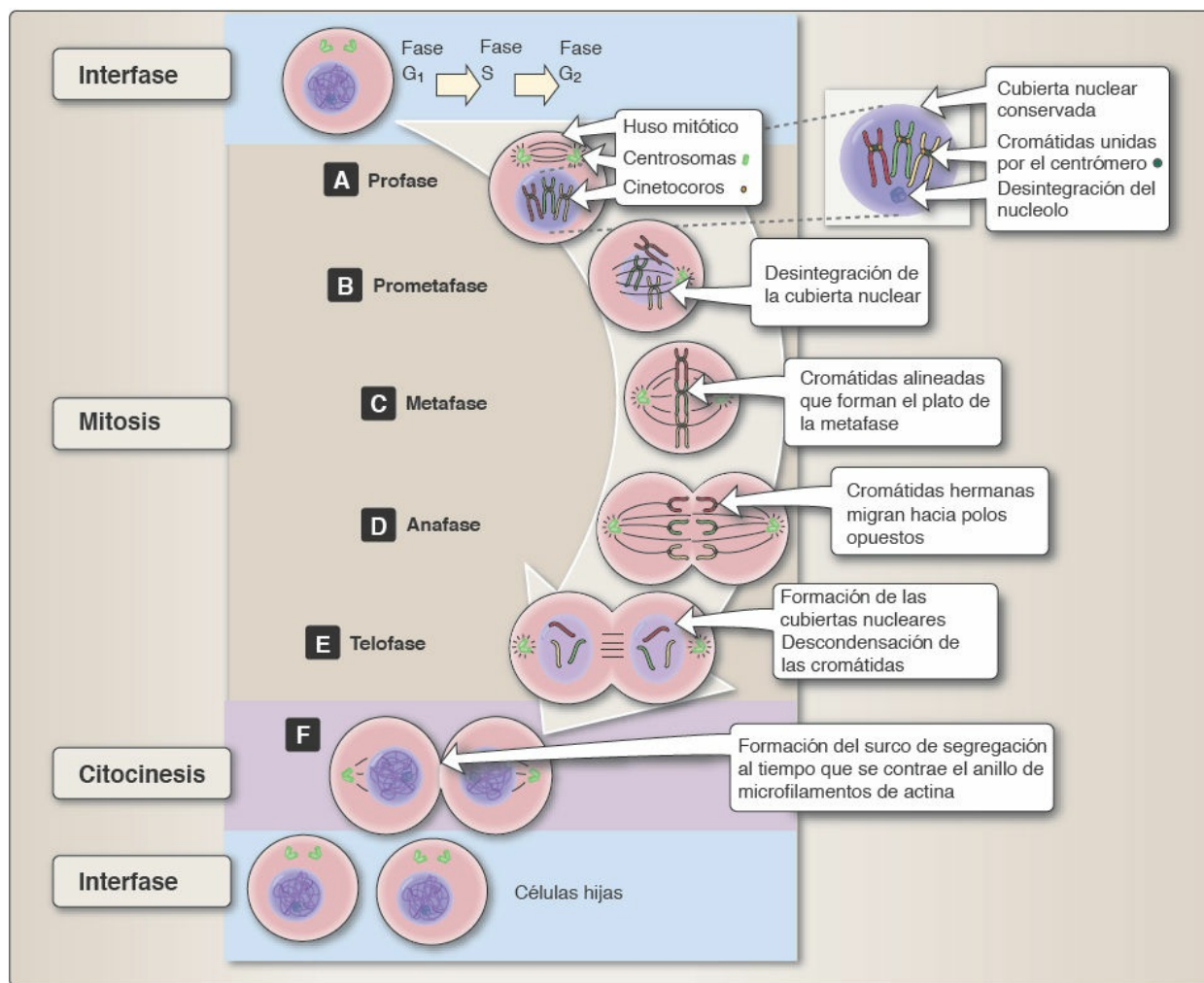


Figura 20-7
Mitosis. Con fines ilustrativos se muestran tres cromosomas.

D. Anafase

En la anafase los polos mitóticos son impulsados para separarse aún más, como consecuencia de la elongación de los microtúbulos polares (fig. 20-7D). Cada centrómera se divide en dos y los cinetocoros pareados también se separan. Las cromátidas hermanas migran hacia polos opuestos del huso.

E. Telofase

La última fase de la división nuclear, la telofase, se caracteriza por el desensamblaje de los microtúbulos del cinetocoro y la disociación del huso mitótico (fig. 20-7E). Se forman cubiertas nucleares en torno a cada uno de los dos núcleos que alojan las cromátidas. Las cromátidas pierden condensación y se dispersan a manera de cromatina, y los nucleolos vuelven a formarse en los núcleos de las células hijas.

Aplicación clínica 20-2: límite de Hayflick

En los primeros años del siglo XX los investigadores observaron que los tumores cancerosos que surgían en roedores podían trasplantarse de manera serial a otros roedores en forma indefinida. Para la mitad del siglo se demostró que las células cancerosas eran inmortales en cultivos celulares. En la década de 1960 el Dr. Leonard Hayflick hizo la impactante observación de que las células normales no cancerosas tienen una

capacidad limitada de replicación y son mortales. Hayflick descubrió que los fibroblastos del cordón umbilical humano dejaban de dividirse después de sufrir cerca de 50 divisiones en un cultivo—un fenómeno que ha llegado a conocerse como límite de Hayflick. Los fibroblastos cultivados de adultos podían dividirse muchas menos veces. La capacidad de replicación depende del número de divisiones celulares y no de la edad de las células.

Al límite de Hayflick contribuye el acortamiento irreversible de cada telómero del cromosoma (una secuencia de repetición hexamérica de ADN, TTAGGG, ubicada en el extremo de cada cromosoma humano) cada vez que la célula se divide. Si bien la telomerasa, un complejo de ARN y proteína, ayuda a mantener y reparar los telómeros mediante la adición de repeticiones teloméricas, de manera eventual se pierde material del telómero, lo que contribuye a la senescencia o el envejecimiento celular. Los telómeros suelen ayudar a movilizar los cromosomas hacia los polos opuestos de la célula durante la telofase. Cuando los telómeros se acortan demasiado los cromosomas ya no pueden segregarse y las células ya no pueden dividirse.

Algunos tejidos requieren un remplazo celular continuo, como la piel, el epitelio intestinal y los eritrocitos. Estas células derivan de células troncales progenitoras que no exhiben un límite de Hayflick. Otras células sujetas al límite de Hayflick rara vez se dividen, como las del sistema endocrino, o bien nunca lo hacen, como las neuronas, durante la edad adulta.

IV. CITOCINESIS: CONCLUSIÓN DEL CICLO CELULAR

Para poder generar dos células hijas independientes bien definidas, la división citoplásmica sigue a la división nuclear. Se forma un anillo de microfilamentos de actina para constituir la maquinaria necesaria. La contracción de esta estructura derivada de actina da origen a la formación de un **surco de segmentación**, que se identifica al inicio de la anafase (fig. 20-7F). El surco se profundiza hasta que sus extremos opuestos se encuentran. Las membranas plasmáticas se fusionan a cada lado del profundo surco de segmentación, y el resultado es la formación de dos células hijas independientes, cada una idéntica a la otra y a la célula progenitora original.

Aplicación clínica 20-3: cinasas aurora

Descubiertas por vez primera en los huevos del sapo con garras africano *Xenopus laevis*, las cinasas aurora son una familia de cinasas de serina/treonina que desempeñan papeles importantes durante la mitosis, de manera específica al controlar la segregación de las cromátidas. En las células del mamífero se han descubierto tres miembros de la familia de las cinasas aurora. La aurora A participa en la profase y resulta crítica para la formación apropiada del huso mitótico y el reclutamiento de proteínas para la estabilización de los microtúbulos del centrosoma. Sin la aurora A el centrosoma no acumula una cantidad suficiente de tubulina γ para la anafase y nunca madura del todo. La aurora A también es necesaria para la separación apropiada de los centrosomas una vez que se forma el huso mitótico. La aurora B participa en la fijación del huso mitótico al centrosoma y también en la citocinesis para la formación del surco de segmentación. La aurora C es un componente de un complejo regulador clave de la mitosis, denominado complejo de pasajero cromosómico. Este complejo asegura que los cromosomas se alineen y segreguen en forma apropiada, y se requiere el huso de microtúbulos para el ensamblaje. En muchos tumores humanos se ha observado una expresión intensa de los tres miembros de la familia de cinasas aurora. Se ha valorado a los inhibidores de las cinasas aurora como fármacos contra el cáncer. Sin embargo, han tenido una eficacia limitada en estudios clínicos con tumores sólidos. Una explicación para la falta de detención del crecimiento con estos inhibidores es que la velocidad de proliferación celular en los tumores sólidos es a menudo bastante baja. Las neoplasias hematopoyéticas parecen ser más susceptibles a la inhibición del crecimiento inducido por estos agentes terapéuticos potenciales, toda vez que su velocidad de crecimiento tiende a ser mucho mayor que la de los tumores sólidos. El uso de inhibidores de las cinasas aurora junto con otros fármacos anticancerosos pudiera resultar benéfico.

V. VALORACIÓN DEL CICLO CELULAR

Las valoraciones de la proliferación celular y el ciclo celular tienen relevancia clínica para la evaluación del avance tumoral. Igual importancia tanto para la biología celular como para la investigación para el descubrimiento de fármacos tienen los métodos utilizados para evaluar la proliferación celular y el papel de los agentes que promueven o disminuyen la velocidad del ciclo celular. Si bien existen herramientas y métodos diversos para estimar la proliferación, de manera básica pueden dividirse en aquellos que se utilizan para analizar la proliferación celular y los que se usan para valorar el ciclo celular.

A. Valoración de la proliferación celular

La proliferación de las células puede valorarse ya sea al cuantificar la síntesis de ADN nuevo (naciente) o mediante la dilución seriada de proteínas citoplásmicas marcadas al tiempo que las células se dividen.

- 1. Síntesis del ADN:** la replicación del ADN puede valorarse al utilizar análogos modificados de timidina, uno de los nucleósidos que permiten la construcción del ADN. En una estrategia experimental se agrega timidina etiquetada o marcada, o un análogo de la misma (p. ej., BrdU) al medio del cultivo tisular en el que se desarrollan las células. Debido a que la timidina se utiliza de manera exclusiva para la síntesis del ADN, las células que lo sintetizan de manera activa incorporan la timidina marcada o su análogo, lo que puede cuantificarse (fig. 20-8).
- 2. Dilución de una sonda citoplásmica:** también es posible utilizar sondas citoplásmicas para valorar la proliferación celular. En esta estrategia las células se incuban con el éster succinimidilo del diacetato de carboxifluoresceína (CFSE) que atraviesa con facilidad las membranas plasmáticas e ingresa al citoplasma. En ese sitio las esterasas intracelulares hidrolizan los grupos acetato, lo que vuelve al compuesto fluorescente y a la membrana impermeable, por lo que el CFSE queda atrapado dentro de la célula. Los grupos éster succinimidilo del CFSE se unen con avidéz y de manera irreversible a las aminas disponibles (por lo general en la lisina) de las proteínas intracelulares citoplásmicas y de la membrana. Al tiempo que las células se dividen, sus proteínas citoplásmicas con marcado fluorescente se dividen por igual entre las dos células hijas. Cada célula hija cuenta con la mitad de la fluorescencia de la generación previa, lo que puede cuantificarse mediante citometría de flujo (fig. 20-9).

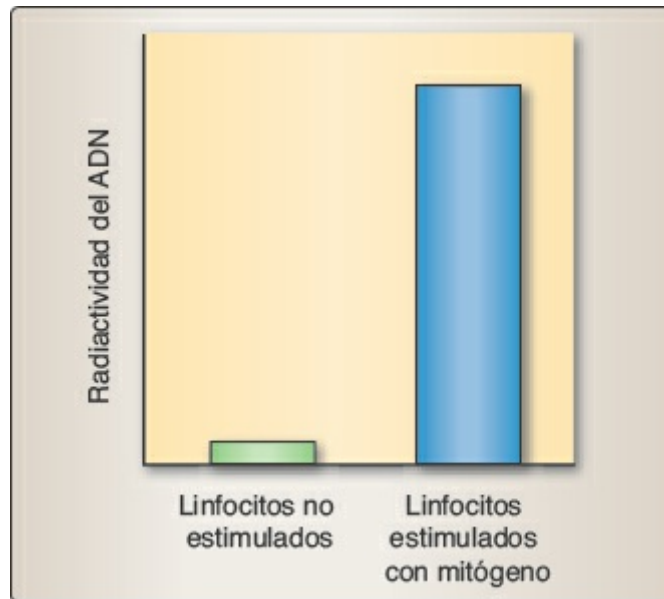


Figura 20-8
Proliferación celular valorada mediante la incorporación de ³H-timidina por los linfocitos estimulados.

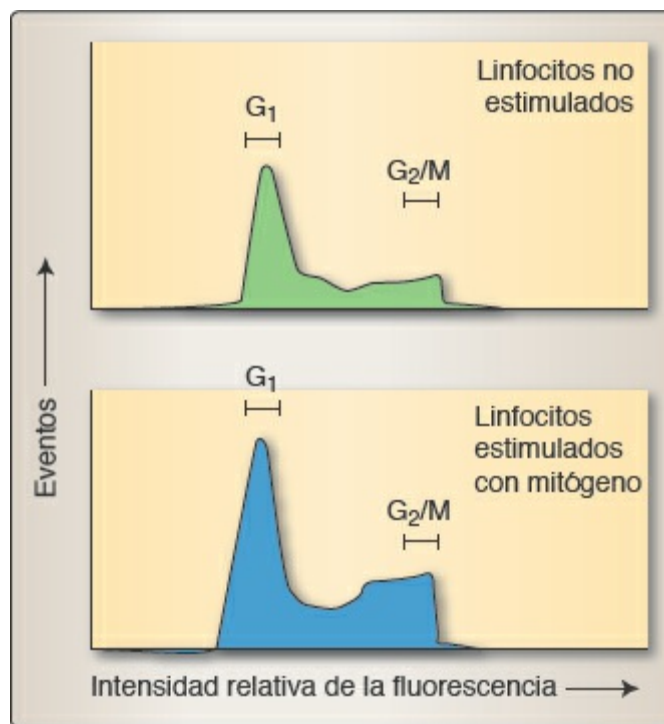


Figura 20-9
Proliferación celular de linfocitos estimulados valorada mediante uso de CFSE.

B. Análisis del ciclo celular

La cantidad de ADN que contiene una célula depende de la fase del ciclo celular y varía entre $1n$ en la fase G₁ y $2n$ en las fases G₂ y M. La distribución de las células en una población en las distintas fases del ciclo celular puede valorarse mediante citometría de flujo, para evaluar los tratamientos en los linfomas y las leucemias, y como instrumento de investigación para el análisis de los mecanismos de los oncogenes y los genes supresores tumorales. Puede utilizarse cualquiera de una gran

variedad de tinciones fluorescentes que se unen al ácido nucleico para marcar el ADN. La fluorescencia es proporcional al contenido de ADN en la célula. El análisis de un histograma de citometría de flujo muestra las proporciones de células de la población que se encuentran en las fases G_1 , S y G_2 del ciclo celular (Fig. 20-9).

Resumen del capítulo

- Mediante división celular, a partir de las células somáticas, se forman células nuevas para mantener el crecimiento o sustituir las perdidas por lesión o enfermedad.
- La secuencia de duplicación y división se conoce como ciclo celular.
- El ciclo celular se divide en tres fases: interfase, mitosis y citocinesis.
- Todas las células, incluidas aquellas en ciclo activo, pasan la mayor parte de su tiempo en la interfase, que está integrada por las fases G_1 , S y G_2 .
- La interfase es un periodo de intensa actividad que incluye el crecimiento celular, la síntesis de proteínas y ARN en la fase G_1 , la síntesis de ADN en la fase S, así como la preparación para la mitosis en la fase G_2 .
- En la mitosis la división nuclear sigue a la interfase y culmina con la formación de dos núcleos independientes idénticos entre sí y al núcleo de la célula progenitora que fue copiada.
- Las fases de la mitosis son profase, prometafase, metafase, anafase y telofase.
- La citocinesis, o división del citoplasma, ocurre después de la mitosis y da origen a dos células hijas independientes bien delimitadas, idénticas entre sí y a la célula progenitora.

Preguntas de estudio

Elija la **RESPUESTA** correcta.

- 20.1 Una célula troncal de la médula ósea se encuentra en la interfase del ciclo celular. ¿Cuál de los siguientes pudiera observarse en esta célula?
- A. Degradación del nucleolo.
 - B. Desintegración de la cubierta nuclear.
 - C. Migración de las cromátidas hermanas hacia polos opuestos.
 - D. Separación de los cinetocoros pareados.
 - E. Síntesis del ADN nuclear.

Respuesta correcta = E. La síntesis del ADN ocurre durante la fase S, una de las tres fases que constituye la interfase. G_1 y G_2 son las otras fases de la interfase. La degradación del nucleolo ocurre en la profase de la mitosis. La desintegración de la cubierta nuclear ocurre en la prometafase de la mitosis. Tanto la migración de las cromátidas hermanas hacia los polos opuestos como la separación de los cinetocoros pareados ocurren en la anafase de la mitosis.

- 20.2 Un hepatocito participa en forma activa en el ciclo celular y se observa que aumenta de tamaño y duplica sus organelos durante una fase específica. ¿En qué fase se encuentra en el momento este hepatocito?
- A. Fase G_1 .
 - B. Fase G_2 .
 - C. Profase.
 - D. Fase S.
 - E. Telofase.

Respuesta correcta = A. La fase G_1 se caracteriza por el incremento del tamaño celular y la duplicación de los organelos, antes de la replicación del ADN nuclear en la fase S. La fase G_2 es un periodo de seguridad previo a la división nuclear de la mitosis. La profase y la telofase son fases de la mitosis.

- 20.3 Se indica que una célula en mitosis se encuentra en telofase. ¿Cuál de los siguientes pudiera observarse en estas células?
- A. Alineación de los cromosomas en el ecuador de la célula.
 - B. Formación del surco de segregación.
 - C. Disociación del huso mitótico.
 - D. Síntesis de ARN y proteínas.
 - E. Desenrollamiento de la cromatina.

Respuesta correcta = C. La disociación del huso mitótico y el desensamblaje de los microtúbulos del cinetocoro caracterizan a la telofase. La alineación de los cromosomas en el ecuador sucede en la metafase de la mitosis. La formación del surco de segregación ocurre durante la citocinesis, que tiene lugar una vez que se completa la mitosis. La síntesis de ARN y proteínas se observa en las células en fase G₁ de la interfase, en tanto el desenrollamiento de la cromatina ocurre en la fase S de la interfase.

- 20.4 Se observa que un linfocito en ciclado activo presenta separación de su cinetocoros pareados y migración de las cromátidas hermanas hacia los polos opuestos del huso mitótico. Este linfocito en mitosis se encuentra en el momento en
- A. Anafase.
 - B. Metafase.
 - C. Prometafase.
 - D. Profase.
 - E. Telofase.

Respuesta correcta = A. La anafase se caracteriza por la división de los dos centrómeros y la separación de los cinetocoros pareados, junto con la migración de las cromátidas hermanas hacia los polos opuestos del huso mitótico.

- 20.5 Una célula a la que se estimula para dividirse carece de aurora A. Esta célula no podrá completar la
- A. Anafase.
 - B. Fase G₁.
 - C. Metafase.
 - D. Prometafase.
 - E. Fase S.

Respuesta correcta = A. Sin aurora A, el centrosoma no acumula tubulina γ suficiente para la anafase y nunca madura del todo. Las fases de la mitosis que suceden antes de la anafase (profase, prometafase y metafase), así como las de la interfase (G₁, S y G₂) pueden ocurrir con normalidad sin aurora A.

21 Regulación del ciclo celular

I. GENERALIDADES

Verificaciones y balances numerosos aseguran que el ciclo celular tiene una regulación estricta, lo que establece un estado de equilibrio u **homeostasis** entre la proliferación celular, la diferenciación celular y la muerte celular. Ciertos tipos de células conservan la capacidad de dividirse durante toda su vida. Otros abandonan de manera permanente las fases activas del ciclo celular ($G_1 \rightarrow S \rightarrow G_2$) una vez que se diferencian. Otras células más salen y vuelven a ingresar a la fase activa del ciclo celular. Según su variedad y función, las células reciben indicios del desarrollo y el ambiente, y responden en consecuencia.

Se considera que las células que dejan de dividirse de manera temporal o reversible se encuentran en un estado **silente** en la **fase G_0** (cap. 20; fig. 21-1).

A diferencia de las células silentes en reposo temporal, las células **senescentes** dejaron de dividirse de manera permanente, ya sea por su edad o por el daño acumulado en el ADN. Por ejemplo, las neuronas se consideran senescentes y no reingresan a las fases activas del ciclo celular (véase en cap. 24 una discusión más detallada sobre la senescencia). Por el contrario, las células del epitelio intestinal y las células hematopoyéticas de la médula ósea sufren recambio continuo y rápido de manera fisiológica y requieren sustitución constante. Los hepatocitos no ingresan de forma continua a la fase activa del ciclo celular, pero conservan la capacidad para hacerlo de ser necesario. Esta habilidad de los hepatocitos para reingresar al ciclo celular activo explica la capacidad del hígado de volver a crecer tras una lesión o enfermedad, propiedad que se ha explotado con éxito en el trasplante hepático de donador vivo, en que algunos segmentos del hígado de un donador se implantan en un paciente que requiere un trasplante hepático. Después de varias semanas de la cirugía el tejido hepático duplica su tamaño, tanto en el donador como en el receptor.

II. REGULADORES DEL CICLO CELULAR

Los reguladores del ciclo celular controlan el avance por las distintas fases del ciclo celular. Los mediadores del ciclo celular se catalogan como **ciclinas** o como **cinasas dependientes de ciclinas** (CKD, *cyclin-dependent kinases*). Los patrones de expresión de estas proteínas y enzimas dependen de la fase del ciclo celular. Complejos formados entre ciertas ciclinas y CDK específicas (**ciclina-CDK**) poseen actividad enzimática (de cinasa). Cada vez que es necesario pueden reclutarse **inhibidores de las cinasas dependientes de ciclinas** (CKI, *cyclin-dependent kinase inhibitors*) para inhibir los complejos ciclina-CDK (fig. 21-2).

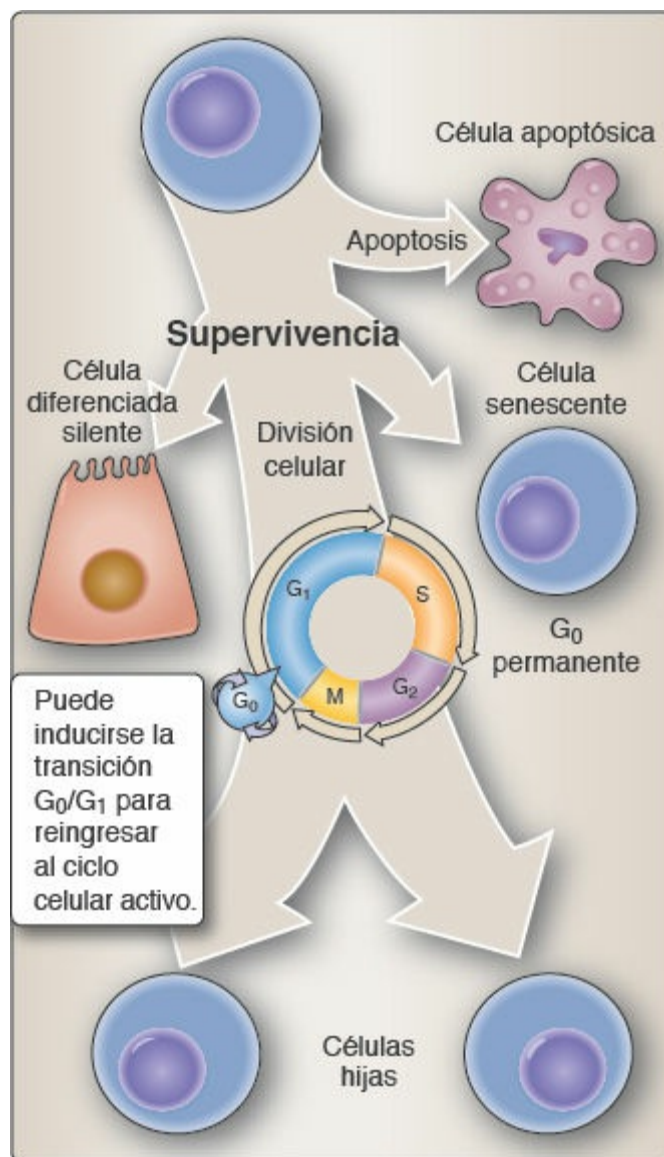


Figura 21-1
Para la homeostasis tisular se requiere un equilibrio entre diferenciación, crecimiento celular y muerte celular.

Tabla 21-1. Función de las ciclinas y las CDK en el ciclo celular

Ciclina	Cinasa	Función
D	CDK4 CDK6	Progresión más allá del punto de restricción en la transición G ₁ /S
E, A	CDK2	Inicio de la síntesis del ADN en la fase S temprana
B	CDK1	Transición de la fase G ₂ a la M

A. Ciclinas

Las ciclinas son una familia de proteínas reguladoras del ciclo celular que se clasifican como ciclinas D, E, A o B, y se expresan para regular fases específicas del ciclo celular. Las concentraciones de ciclinas se elevan y caen a lo largo del

ciclo celular como consecuencia de su síntesis y degradación (por la vía del proteasoma, [cap. 12](#); [fig. 21-3](#)).

Las ciclinas tipo D (ciclinas D1, D2 y D3) son reguladoras de la fase G_1 , críticas para avanzar más allá del **punto de restricción**, tras el cual una célula continúa de manera irrevocable hacia el resto del ciclo celular. Las ciclinas de la fase S incluyen las de tipo E y A ([tabla 21-1](#)). Entre las ciclinas de la mitosis están las ciclinas B y A.

B. Cinasas dependientes de ciclinas

Las CDK son cinasas de serina/treonina que se mantienen en cantidades constantes durante el ciclo celular. Sin embargo, sus actividades enzimáticas fluctúan según las concentraciones disponibles de ciclinas requeridas para activarlas ([fig. 21-3](#)). La ciclina específica se une en primer lugar a la CDK, y luego la **cinasa activadora de la CDK** (CAK, *CDK activating kinase*) fosforila a la CDK en un residuo de treonina, lo que completa la activación. A continuación, el **complejo ciclina-CDK** activo cataliza la fosforilación de las proteínas sustrato en sus residuos de aminoácidos de serina y treonina. La fosforilación cambia el estado de activación de los sustratos proteicos. Este tipo de modificación de las proteínas reguladoras permite el inicio de la fase siguiente del ciclo celular.

La activación de la CDK2 es responsable de estimular las proteínas blanco implicadas en el paso de la fase G_1 a la S (transición a la fase S) y del inicio de la síntesis del ADN. La CDK1 tiene como blanco proteínas activadas que son críticas para el inicio de la mitosis.

III. REGULACIÓN DEL PUNTO DE CONTROL

Puntos de control ubicados en periodos críticos del ciclo celular vigilan la concreción de eventos críticos y, de ser necesario, postergan el avance a la fase siguiente del ciclo celular ([fig. 21-4](#)). Un punto de control de este tipo es el **punto de restricción** en la fase G_1 . Antes de alcanzar el punto de restricción, una célula requiere la estimulación de un factor de crecimiento externo para avanzar por la fase G_1 . Después de eso, la célula continúa su avance en el ciclo celular sin necesidad de estimulación adicional. También existe un **punto de control G_2** , que se describe más adelante. El **punto de control de la fase S** incluye la vigilancia de la progresión del ciclo celular, de modo tal que si el ADN de una célula en la fase S sufre daño, la velocidad de síntesis de este ácido disminuye para tratar de dar tiempo para su reparación.

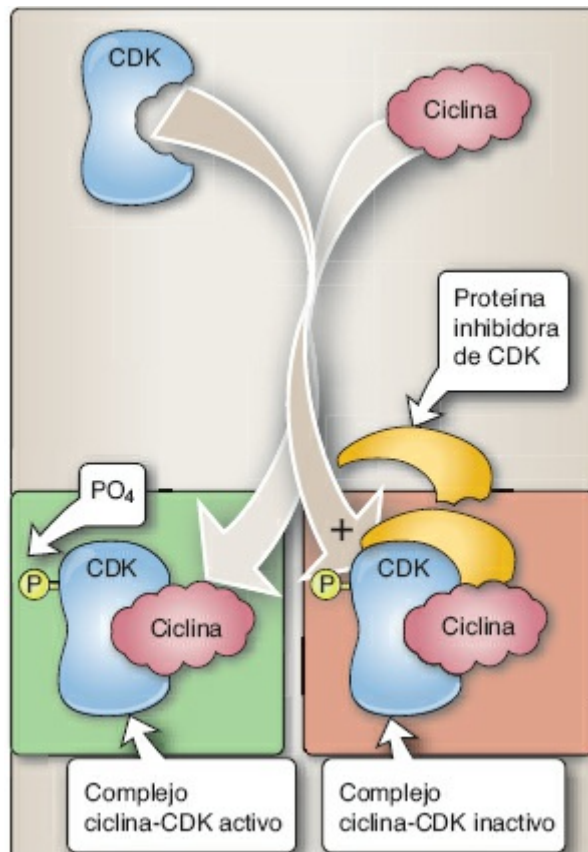


Figura 21-2
Mediadores del ciclo celular y su formación de complejos.

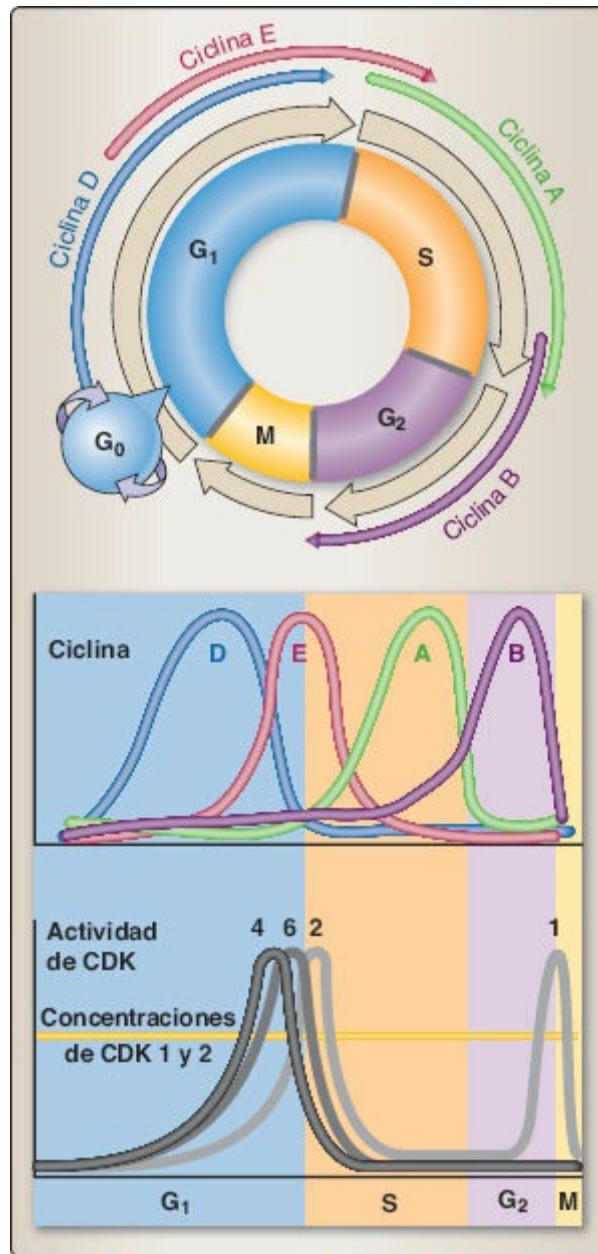


Figura 21-3
Expresión de ciclinas específicas del ciclo celular y activación de CDK.

A. Punto de control G₁

Resulta importante que la síntesis del ADN nuclear no comience sino hasta que se ha alcanzado todo el crecimiento celular apropiado durante la fase G₁. Así, existen reguladores clave que aseguran que la fase G₁ se completa antes de que inicie la fase S, entre ellos supresores tumorales e inhibidores de las CDK. Las proteínas supresoras tumorales suelen actuar para detener el avance del ciclo celular en la fase G₁ cuando el crecimiento constante no es necesario o deseable, o existe daño en el ADN. Las versiones mutadas de los genes de los supresores tumorales codifican proteínas que permiten el avance del ciclo celular en momentos inapropiados. Las células cancerosas a menudo muestran mutaciones de los genes de los supresores tumorales.

1. Proteína del retinoblastoma (RB): por lo regular el supresor tumoral **RB** detiene a las células en la fase G_1 del ciclo celular. Cuando la RB muta, como en el caso de la neoplasia oftálmica hereditaria conocida como retinoblastoma hereditario, la célula no es detenida en la fase G_1 y continúa su avance sin regulación por todo el resto del ciclo celular.

En las **células en reposo** normales la proteína RB contiene pocos residuos de aminoácidos fosforilados. En este estado la RB impide el ingreso de la célula a la fase S al unirse al factor de transcripción E2F y a su compañero de unión DP1/2, que resultan críticos para la transición G_1/S (fig. 21-5). Por ende, la RB suele impedir la progresión de la fase G_1 temprana a la fase S en una célula en reposo.

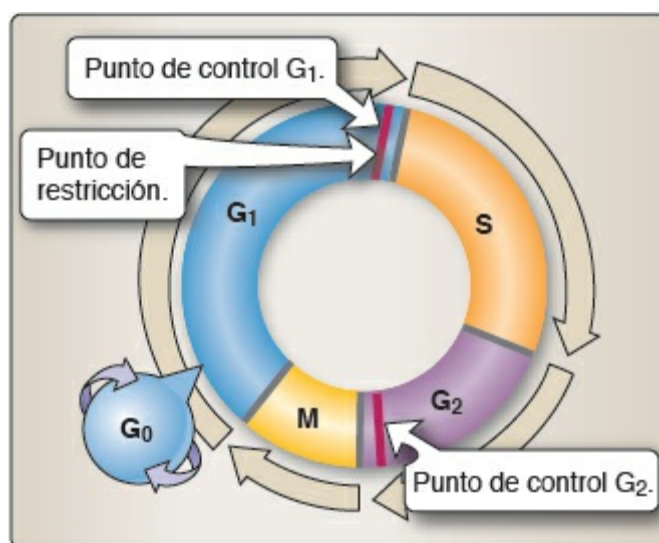


Figura 21-4

Para la progresión por el ciclo celular se requiere la activación de CDK específicas mediada por ciclinas.

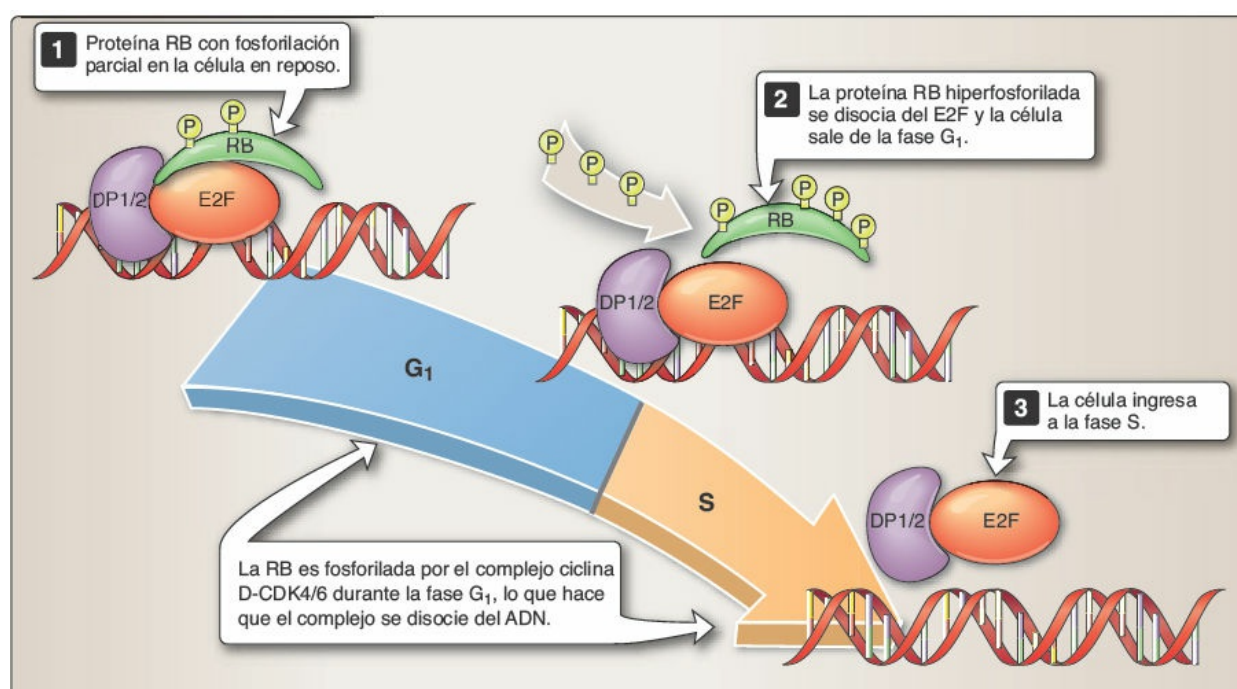


Figura 21-5

Activación de la transcripción de los genes de la fase S mediada por la RB.

En las **células en ciclado activo** la RB sufre hiperfosforilación progresiva como consecuencia de la estimulación por factores de crecimiento y la señalización por la vía de la cascada de la cinasa MAP ([cap. 17](#)). De modo subsecuente se activan los complejos de ciclina D-CDK4/6 y fosforilan a la RB. La fosforilación adicional de la RB generada por el complejo ciclina E-CDK2 permite a la célula salir de la fase G₁. La RB hiperfosforilada ya no puede inhibir la unión del factor de transcripción E2F al ADN. Por lo tanto, el E2F se enlaza con el ADN y activa genes cuyos productos son importantes para la fase S. Algunos ejemplos de genes regulados por el E2F son la cinasa de timidina y la ADN polimerasa, las cuales están implicadas en la síntesis de este ácido.

- 2. p53:** la proteína supresora tumoral p53 desempeña un papel importante de regulación en la fase G₁. Cuando el ADN se daña la p53 sufre fosforilación, se estabiliza y activa. La p53 activada estimula la transcripción de CKI (*véase* [fig. 21-2](#)) para dar origen a una proteína denominada p21, que detiene el avance del ciclo celular para permitir la reparación del ADN. Si el daño del ADN es irreparable la p53 desencadena en vez de esto la apoptosis ([cap. 23](#)).

Si la p53 muta y no puede detener el ciclo celular, ocurre un avance desregulado del ciclo celular. Más de 50% de todos los cánceres en el humano muestra mutaciones de la p53 ([fig. 21-6](#)).

- 3. Inhibidores de las cinasas dependientes de ciclinas:** se reconocen dos clases de estos inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas. Los miembros de la familia INK4A impiden que las ciclinas tipo D se asocien con la CDK4 y la CDK6, y las activen. Los miembros de la familia **CIP/KIP** son inhibidores potentes de las cinasas CDK2. La p21 (p21^{CIP1}), que se describe antes, es un miembro de la familia CIP/KIP.

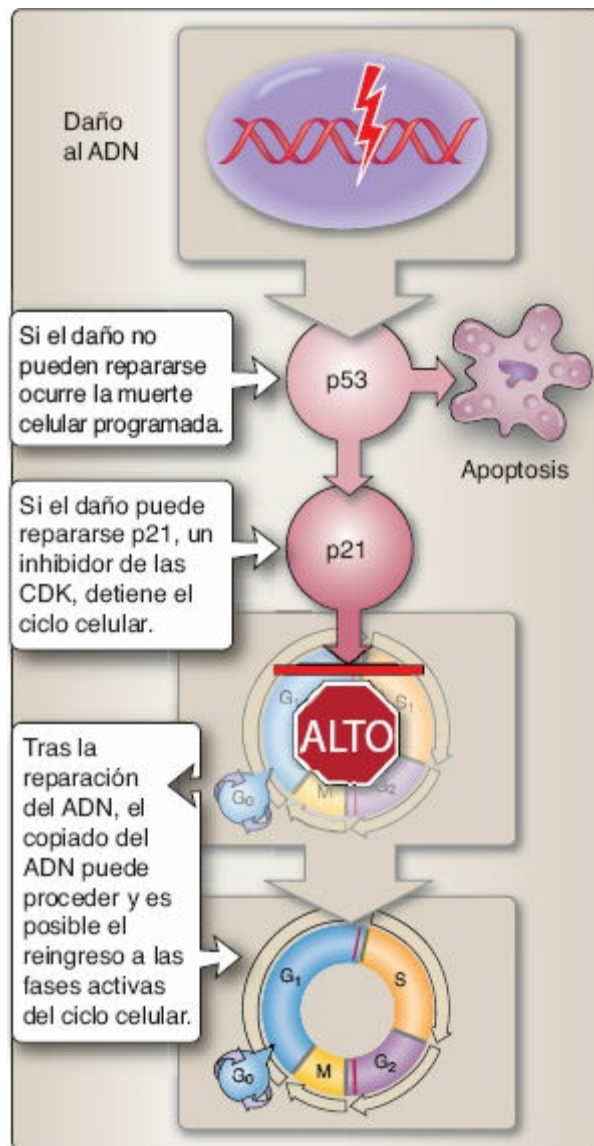


Figura 21-6
Control de p53 sobre el destino de la célula tras el daño al ADN.

Aplicación clínica 21-1: virus del papiloma humano, cáncer cervicouterino y supresores tumorales

Las cepas 16 y 18 del virus del papiloma humano son agentes etiológicos confirmados del cáncer cervicouterino. En las células del cuello uterino infectadas por estas cepas virales la proteína viral E6 se une a la p53, en tanto la proteína viral E7 se une a la RB. Como consecuencia de la unión de las proteínas virales, tanto RB como p53 se inactivan y el resultado puede ser el avance desregulado por el ciclo celular y el desarrollo de enfermedad maligna.

B. Punto de control G₂

Para la integridad del genoma es importante que la división nuclear (mitosis) no inicie antes de que el ADN se haya duplicado por completo durante la fase S. Así, el punto de control G₂, que se ubica después de la fase S y antes del inicio de la mitosis, es también un punto de regulación crítico en el ciclo celular. En el punto

de control G_2 participan inhibidores y fosfatasa de las CKD.

- 1. Inhibidor de la cinasa tipo 1 dependiente de ciclina (CDK1):** el inhibidor de la cinasa tipo 1 dependiente de ciclina controla el ingreso a la mitosis. Durante las fases G_1 , S y G_2 los residuos de tirosina de la CDK1 sufren fosforilación, lo que inhibe su actividad. Para que la célula avance de la fase G_2 a la M esas fosforilaciones inhibitorias deben eliminarse de la CDK1.
- 2. Fosfatasa cdc25C:** la fosfatasa cdc25C es la enzima que cataliza la eliminación de las fosforilaciones inhibitorias de la CDK1 (fig. 21-7). Tras su desfosforilación la CDK1 puede unirse a la ciclina B, y el complejo CDK1-ciclina B se desplaza hacia el núcleo, donde activa la mitosis mediante la fosforilación de componentes clave de las estructuras subcelulares (p. ej., microtúbulos). Si el ciclo celular necesita suspenderse antes de la segregación de los cromosomas en la mitosis, la cdc25C puede inactivarse por la acción de los supresores tumorales ATM y ATR (véase más adelante).

IV. DAÑO AL ADN Y PUNTOS DE CONTROL EN EL CICLO CELULAR

El daño al ADN de las células puede ocurrir por mecanismos muy diversos, entre ellos errores de copiado, exposición química, daño oxidativo y metabolismo celular. La respuesta habitual ante el daño al ADN es detener el ciclo celular en la fase G_1 hasta que sea posible reparar la molécula (cap. 7). Como ya se describió, el supresor tumoral p53 responde al daño en el ADN al detener a la célula en la fase G_1 . Sin embargo, según el tipo de daño que sufre el ADN puede recurrirse a diferentes sistemas reguladores del ciclo celular y este puede detenerse en otras fases. Algunas proteínas supresoras tumorales adicionales pueden participar en la regulación de los puntos de control en caso que el ADN sufra daño.

A. Respuesta de ATM y ATR ante el daño al ADN

Los supresores tumorales **ATM** (*ataxia telangiectasia, mutated*) y **ATR** (*ATM and Rad3 related*) son proteincinasas de serina/treonina importantes en la respuesta celular ante el daño al ADN (fig. 21-8).

La ATM se activa por la radiación ionizante y constituye el mediador principal de la respuesta ante las roturas del ADN de doble cadena. Puede inducir una detención del ciclo celular en la transición G_1/S , la fase S y la transición G_2/M . ATR participa en la detención del ciclo celular en respuesta al daño al ADN inducido por la radiación UV, y desempeña un papel secundario en la respuesta ante las roturas del ADN bicatenario.

- 1. BRCA1:** la BRCA1, el producto proteico del gen tipo 1 de susceptibilidad al cáncer mamario (*breast cancer susceptibility gene 1*), desempeña un papel en la reparación de las roturas del ADN bicatenario. Participa en todas las fases del ciclo celular. Los detalles de su mecanismo de acción y sobre otras proteínas implicadas aún deben dilucidarse.

V. FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS Y EL CICLO CELULAR

Tanto las células normales como las tumorales recurren al mismo ciclo celular. Sin embargo, el tejido normal y el **neoplásico** (canceroso) pueden diferir en cuanto al número de células totales que se encuentran en las fases activas del ciclo celular. Algunos agentes quimioterapéuticos son efectivos sólo en las células que se hallan en ciclado activo (fig. 21-9). Estos fármacos se consideran agentes específicos del ciclo celular, y suelen utilizarse en tumores con un porcentaje elevado de células en división. Las células normales en ciclado activo también sufren daño con este tipo de fármacos. Cuando los tumores tienen un porcentaje bajo de células en división es posible utilizar medicamentos que no son específicos del ciclo celular con fines terapéuticos.

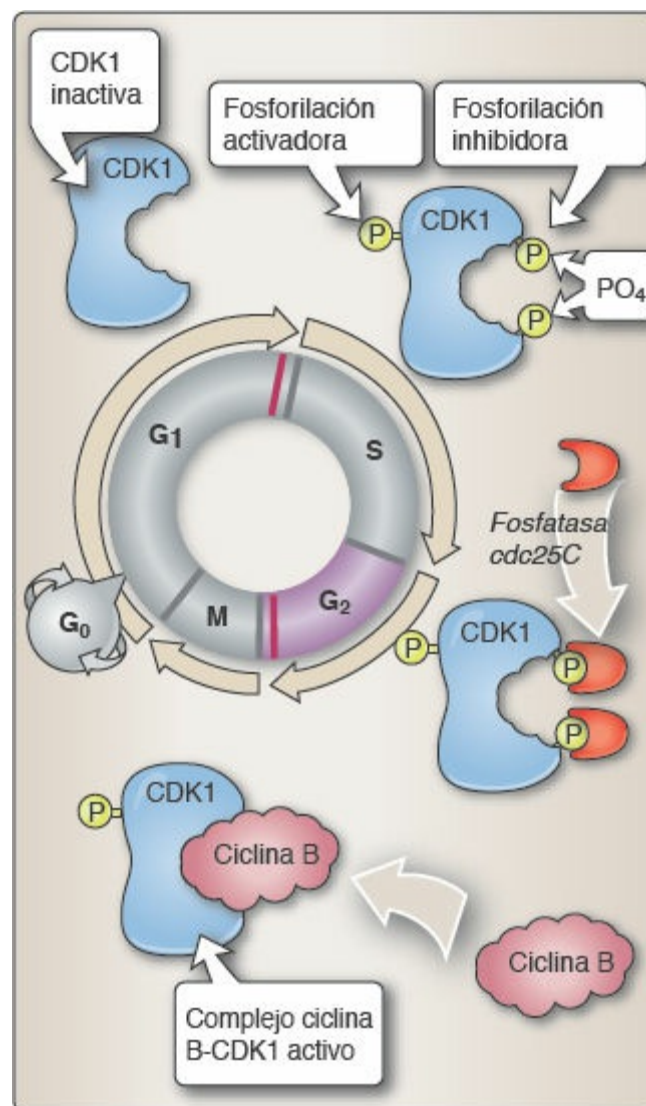


Figura 21-7

La progresión de la fase G₂ a la M está controlada por la fosfatasa cdc25C y la CDK1.

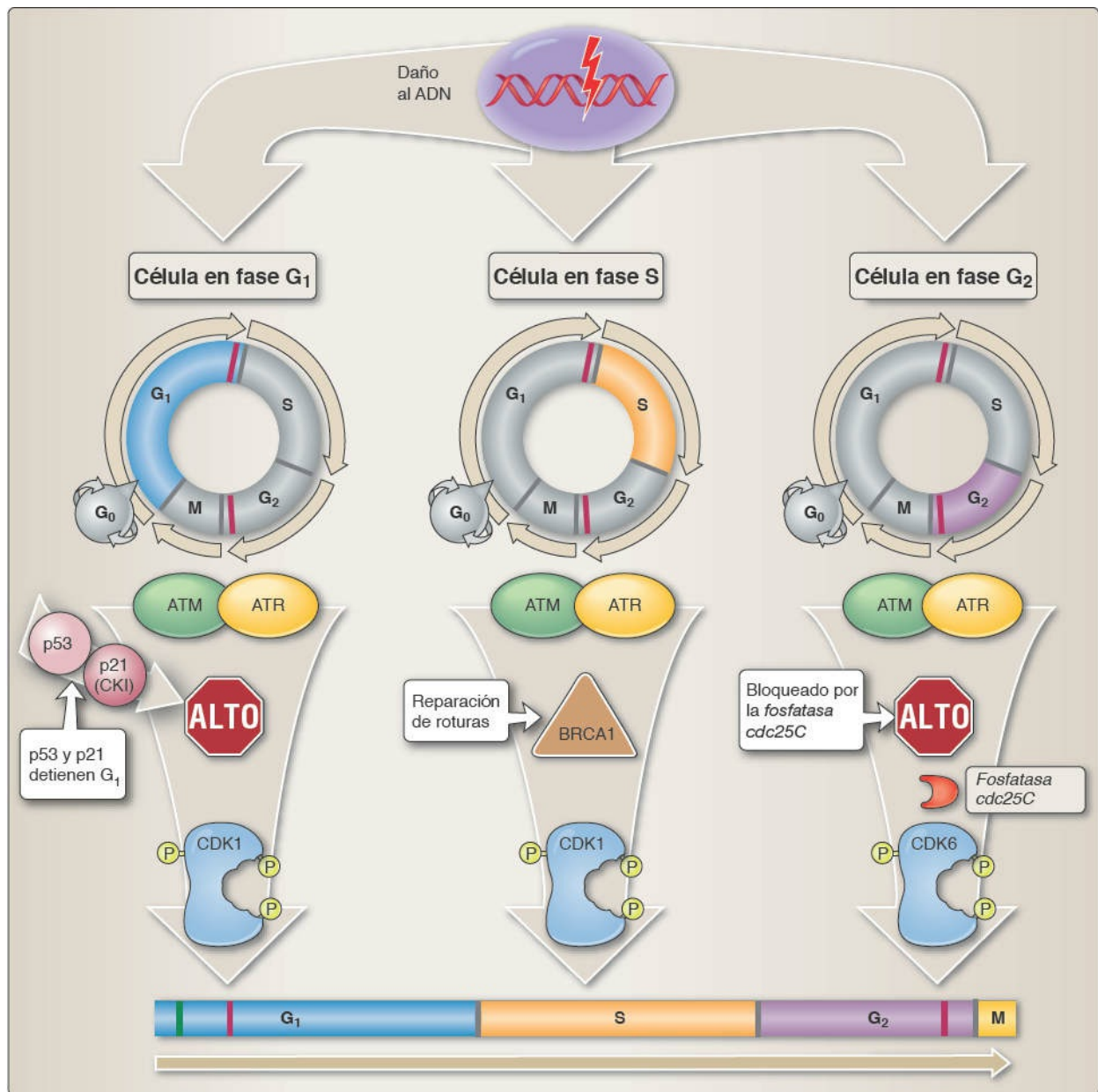


Figura 21-8
ATM y ATR en la regulación del punto de control de G₁ y G₂.

A. Antimetabolitos

Los compuestos que guardan relación estructural con los precursores normales de los nucleótidos purínicos o pirimidínicos se denominan antimetabolitos. Estos ejercen sus efectos tóxicos sobre las células durante la fase S del ciclo celular. También pueden competir con los nucleótidos en la síntesis del ADN y el ARN (caps. 8 y 9, y *LIR. Bioquímica*). Algunos ejemplos de fármacos de esta categoría son el metotrexato y el fluorouracilo.

B. Antibióticos antineoplásicos

En tanto algunos antibióticos antineoplásicos, como la bleomicina, hacen que las células se acumulen en la fase G₂, otros agentes de esta categoría son inespecíficos respecto de las fases del ciclo celular, si bien al unirse al ADN e

interferir con su función tienen más impacto sobre las células en ciclado activo que en aquellas en reposo. Algunos agentes alquilantes y nitrosoureas son antibióticos antineoplásicos inespecíficos respecto del ciclo celular. Estos agentes se usan a menudo para tratar los tumores sólidos con fracción de crecimiento baja.

C. Toxinas del huso mitótico

Los fármacos que actúan como toxinas del huso mitótico inhiben las células en mitosis, o fase M, de manera específica en la metafase (cap. 20). Su mecanismo de acción implica su unión a la tubulina (cap. 4) y la destrucción del aparato del huso de los microtúbulos, indispensable para la segregación de los cromosomas. Este tipo de medicamentos se utiliza a menudo para tratar los cánceres con fracción de crecimiento elevada, como las leucemias. La vincristina y la vinblastina (alcaloides de la vinca), al igual que el paclitaxel, son ejemplos de toxinas del huso mitótico. El paclitaxel se utiliza combinado con otros fármacos quimioterapéuticos para tratar ciertos cánceres, como el cáncer mamario metastásico, el cáncer ovárico y el cáncer testicular.

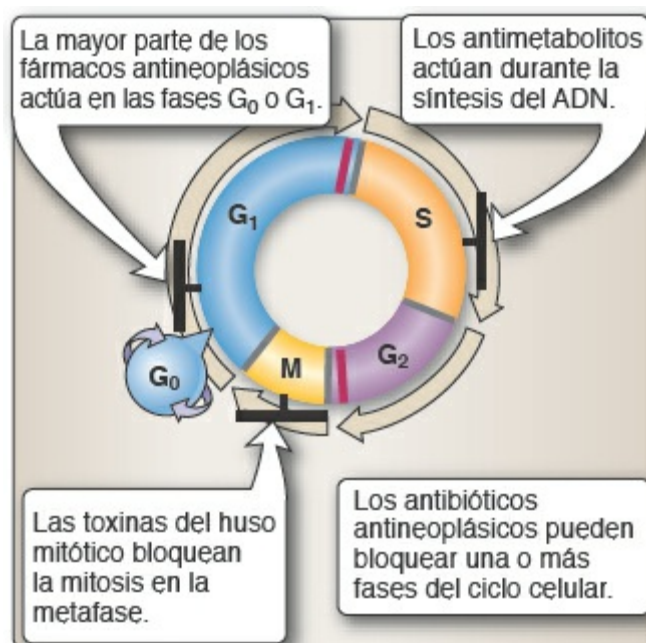


Figura 21-9
Fármacos antineoplásicos y el ciclo celular.

Aplicación clínica 21-2: fármacos de uso oral y tratamiento del cáncer

Fármacos disponibles desde fecha reciente tienen como blanco a las CDK4/6 y pueden ingerirse por vía oral, a diferencia de los fármacos citotóxicos tradicionales que interfieren con la replicación del ADN o la mitosis, que se administran por vía intravenosa. En las células cancerosas en ciclado continuo las ciclinas tipo D se degradan en la fase S, pero se acumulan de nuevo en la fase G₂, en un esfuerzo por recombinarse con las CDK4/6 en fases G₁ subsecuentes para permitir ciclos celulares ininterrumpidos. Los inhibidores de las CDK4/6 evitan la recombinación de la ciclina D con las CDK4/6. Debido a que la estabilidad y el ensamblaje de las ciclinas con las CDK4/6 dependen de las vías de señalización activadas por mitógenos, el uso de fármacos que inhiben a la vía de la cinasa MAP junto con inhibidores farmacológicos de las interacciones ciclina-CDK4/6 parecen producir efectos sinérgicos. Esta combinación de fármacos permite

que la célula se detenga en la fase G_1 y pase del ciclo celular activo a un estado silente (G_0). Aún no se comprueba si la monoterapia con inhibidores de CDK4/6 es efectiva para controlar el cáncer, pero su uso combinado con estos inhibidores de la cinasa MAP parece promisorio.

Resumen del capítulo

- La ciclina y las CDK controlan el avance por el ciclo celular.
- Se sintetizan y degradan ciclina específicas en momentos particulares del ciclo celular.
- Las CDK tienen actividad enzimática durante un periodo de ventana breve del ciclo celular y son importantes para hacer que el ciclo avance.
- Las células reciben estimulación para ingresar a la fase activa del ciclo celular mediante la acción de factores de crecimiento, que causan la activación directa de una ciclina específica que pertenece a la familia de las ciclina D de la fase G_1 .
- Las proteínas supresoras tumorales inhiben el ciclo celular. Las supresoras tumorales mutadas permiten el avance del ciclo celular sin regulación, lo que tal vez da origen a la enfermedad maligna.
- La regulación en puntos de control es una medida de seguridad para prevenir la acumulación de daño en el ADN.
- La proteína RB controla el avance a la fase S al inhibir a factores de transcripción específicos de esa fase. La RB tiene actividad en su forma desfosforilada, y es inactiva en su forma hiperfosforilada.
- La p53 protege al genoma del daño. En caso de daño al ADN, la p53 puede inducir la síntesis de una CKI.
- La CDK1 controla la transición G_2/M y se activa por medio de la actividad de fosfatasa de la cdc25C.
- La ATM y la ATR son cinasas que detectan y responden a tipos específicos de daño en el ADN.
- Factores externos e internos contribuyen a los distintos tipos de daño al ADN.
- Los fármacos antineoplásicos pueden tener actividad específica o inespecífica respecto de la fase del ciclo celular.
- Los antimetabolitos inhiben a las células en fase S, en tanto los antibióticos antineoplásicos pueden generar la acumulación de células en la fase G_2 o actuar de manera independiente a la fase del ciclo celular. Las toxinas del huso mitótico interrumpen su formación y afectan a las células en mitosis.

Preguntas de estudio

Elija la RESPUESTA correcta.

21.1 ¿Cuál de los tipos siguientes de células es senescente y permanece en G_0 ?

- A. Células troncales embrionarias.
- B. Células hematopoyéticas.
- C. Hepatocitos.
- D. Células del epitelio intestinal.
- E. Neuronas.

Respuesta correcta = E. Las neuronas que terminaron la mitosis no vuelven a ingresar a la fase activa del ciclo celular. Las células troncales embrionarias ([cap. 1](#)) tienen una capacidad enorme de división y diferenciación. Las células hematopoyéticas, que se forman en la médula ósea, siguen su división para sustituir a las células perdidas de la sangre, generar las necesarias para la respuesta inmunitaria o ambas situaciones. Los hepatocitos, las células funcionales del hígado, conservan la habilidad para dividirse, lo que permite a este órgano tener una gran capacidad de regeneración. Las células del epitelio intestinal se dividen con rapidez debido a que deben ser capaces de sustituir a las perdidas tras la lesión que ocurre como consecuencia normal de su función y localización.

21.2 En una célula que sólo cuenta con versiones mutadas de la RB, ¿cuál de las actividades siguientes se encontrará inhibida?

- A. Activación de la síntesis del ADN.

- B. Detención del ciclo celular en G₁.
- C. Unión de la ciclinas a las CDK.
- D. Terminación de la división nuclear durante la mitosis.
- E. Eliminación de las fosforilaciones inhibitorias de las CDK.

Respuesta correcta = B. Detención del ciclo celular en G₁. La RB mutada no detiene el ciclo celular en G₁. En vez de esto, permite el avance desregulado para salir de la fase G₁. La activación de la síntesis del ADN es la consecuencia. La ciclinas se unen a las CDK durante el progreso por el ciclo celular y las fosforilaciones inhibitorias son eliminadas de la CDK1 (por la fosfatasa cdc25C), como se requiere para el avance por la fase G₂. La RB no participa en la mitosis.

21.3 Si el ADN de una célula normal en ciclado activo sufre daño mientras esta se encuentra en la fase G₁, ¿cuál de las siguientes participará para detener el ciclo celular?

- A. Fosfatasa cdc25C
- B. Ciclina D
- C. CDK2
- D. E2F
- E. p21^{CIP1}

Respuesta correcta = E. La p21^{CIP1} es una CKI a la que activa p53. Su papel es detener el avance del ciclo celular para permitir que ocurra la reparación del ADN. La fosfatasa cdc25C desfosforila a la CDK1, que controla el ingreso a la mitosis. La ciclina D activa a la CDK4 o la CDK6, para permitir el avance de la fase G₁ a la S. La CDK2 es activada por la ciclina E o A para iniciar la síntesis del ADN en la fase S temprana. El E2F es un factor de transcripción crítico para la transición G₁/S.

21.4 En una célula normal en ciclado activo en fase S, ¿cuál de las proteínas siguientes se encontrará activa?

- A. BRCA1
- B. CDK2
- C. p21
- D. p53
- E. RB

Respuesta correcta = B. De las opciones que se mencionan sólo CDK2 se encuentra activa durante la fase S. BRCA1, el producto de un gen de susceptibilidad al cáncer mamario, participa en la reparación de las roturas del ADN de doble cadena pero no en el ciclado celular normal. La p21 es una inhibidora de las CDK, a la que induce p53 en respuesta al daño en el ADN. La RB normal detiene a las células en la fase G₁, cuando no resulta apropiado que continúen su avance por el resto del ciclo celular.

21.5 Se detectan errores de copiado en una célula normal que acaba de terminar la fase S. La respuesta celular usual a este daño en el ADN incluirá

- A. Unión de la ciclina D a CDK2.
- B. Detención del ciclo celular en el punto de restricción.
- C. Inactivación de la fosfatasa cdc25C.
- D. Inhibición de la biosíntesis de nucleótidos purínicos.
- E. Unión de la RB al factor de transcripción E2F.

Respuesta correcta = C. Con la inactivación de la fosfatasa cdc25C, la célula descrita debe detener el ciclo celular en G₂. La regulación en el punto de control G₂ implica la inactivación de la fosfatasa cdc25C, lo que impide la desfosforilación de CDK1 y detiene el ciclo celular, para permitir la reparación del ADN. La unión de la ciclina D a CDK2 posibilita el avance en la fase G₁. El punto de restricción se ubica en la fase G₁, y esta célula se encuentra en G₂. La inhibición de la biosíntesis de nucleótidos purínicos es la acción de ciertos fármacos quimioterapéuticos antineoplásicos específicos del ciclo celular. La unión de la RB al E2F impide el ingreso a la fase S. Esta célula ya terminó la fase S.

21.6 El análisis de la biopsia de una masa hepática identificada en una mujer de 79 años de edad revela células malignas que contienen una proteína supresora tumoral mutada. ¿Cuál de las proteínas siguientes tiene más probabilidad de encontrarse en forma mutada en este tumor hepático?

- A. CDK4
- B. Ciclina B
- C. Ciclina D1
- D. p21^{CIP1}
- E. p53

Respuesta correcta = E. Más de 50% de las células cancerosas tiene mutación de los genes del supresor tumoral p53. La p21^{CIP1} es la CKI inducida por la p53 funcional para detener el ciclo celular en G₁. Las otras proteínas, ciclinas y CKD, participan en la activación del ciclo celular.

21.7 Un hombre de 72 años de edad con diagnóstico reciente de cáncer vesical se somete a quimioterapia con metotrexato. Dos semanas después de su primer tratamiento el paciente desarrolla debilidad, pérdida del cabello y úlceras orales. ¿Cuál de las siguientes explica de mejor manera el mecanismo que subyace a estos signos y síntomas?

- A. Las células normales en ciclado activo son destruidas por el fármaco.
- B. Efectos del fármaco, inespecíficos para el ciclo celular, dañan las células normales.
- C. El crecimiento tumoral persistente genera daño a las células normales del organismo.
- D. Es probable que los signos y síntomas existentes deriven de una patología no diagnosticada.
- E. La lisis de las células tumorales daña las células normales del organismo.

Respuesta correcta = A. Las células normales en ciclado activo son destruidas por el metotrexato, un antimetabolito específico del ciclo celular que ejerce sus efectos sobre células en la fase S. Este fármaco puede dañar cualquier célula del organismo que llegue a la fase S. La debilidad del paciente tiene más probabilidad de derivar de la anemia secundaria a la inhibición de la producción de células rojas de la sangre (eritrocitos). El metotrexato no es un fármaco inespecífico del ciclo celular. No sería probable que este tipo de fármacos dañara a las células en ciclado activo al grado que se observa en este paciente. El crecimiento tumoral persistente y la lisis de las células tumorales pueden dañar a otras células del organismo, pero las que se encuentran en cercanía serían las más afectadas. En el caso de este paciente las células afectadas que desencadenan los signos y los síntomas son todas aquellas en ciclado activo. Si bien pudiera existir una patología no diagnosticada, la explicación más probable de estas manifestaciones es que las células normales en ciclado activo sufrieron daño por las acciones específicas de fase S del metotrexato.

Crecimiento celular anormal

22

I. GENERALIDADES

A menudo las células se pierden al morir mediante apoptosis o necrosis, por esfacelación, descamación o lesión. Por lo regular nuevas células sustituyen a la misma velocidad a las que se pierden, en un estado con regulación estricta de equilibrio que se conoce como **homeostasis**. Si los mecanismos celulares normales de regulación no funcionan puede ocurrir una división celular carente de regulación y control, lo que da origen al **cáncer**.

Los **protooncogenes** regulan o producen proteínas que coordinan el crecimiento y el desarrollo normales de las células. Las mutaciones que alteran a los protooncogenes pueden convertir a estos genes reguladores en **oncogenes** inductores de cáncer. Además, las mutaciones que producen pérdida de la función de los genes supresores tumorales también pueden inducir cáncer.

La mayor parte de los cambios que ocurren durante la transformación de las células normales en células cancerosas (carcinogénesis) corresponde a mutaciones somáticas. Cada vez que una célula se divide puede ocurrir una mutación somática; por lo tanto, siempre hay un riesgo de base bajo para el cáncer. Una causa mucho más frecuente del cáncer es la exposición ambiental.

II. GENES Y CÁNCER

La división celular está controlada por una serie de proteínas celulares. Debido a que estas proteínas son los productos de los genes, una mutación genética puede desencadenar proliferación celular desregulada. Los protooncogenes suelen promover la progresión por el ciclo celular, y en condiciones normales los genes supresores tumorales actúan para controlar el avance por el ciclo celular. Las mutaciones de los protooncogenes y los genes supresores tumorales pueden conducir al cáncer.

A. Protooncogenes y oncogenes

Los **protooncogenes** son genes cuyos productos proteicos controlan el crecimiento y la diferenciación de la célula. Estos genes pueden sufrir mutaciones y convertirse en **oncogenes**, que causan cambios cualitativos y cuantitativos de sus productos proteicos. El conocimiento sobre los protooncogenes deriva de estudios de genética molecular sobre el producto genético defectuoso. Se han identificado protooncogenes en las distintas cascadas de transducción de señales que controlan el crecimiento, la proliferación y la diferenciación de la célula. Como elementos reguladores normales, los protooncogenes participan en una

gran variedad de vías celulares (fig. 22-1).

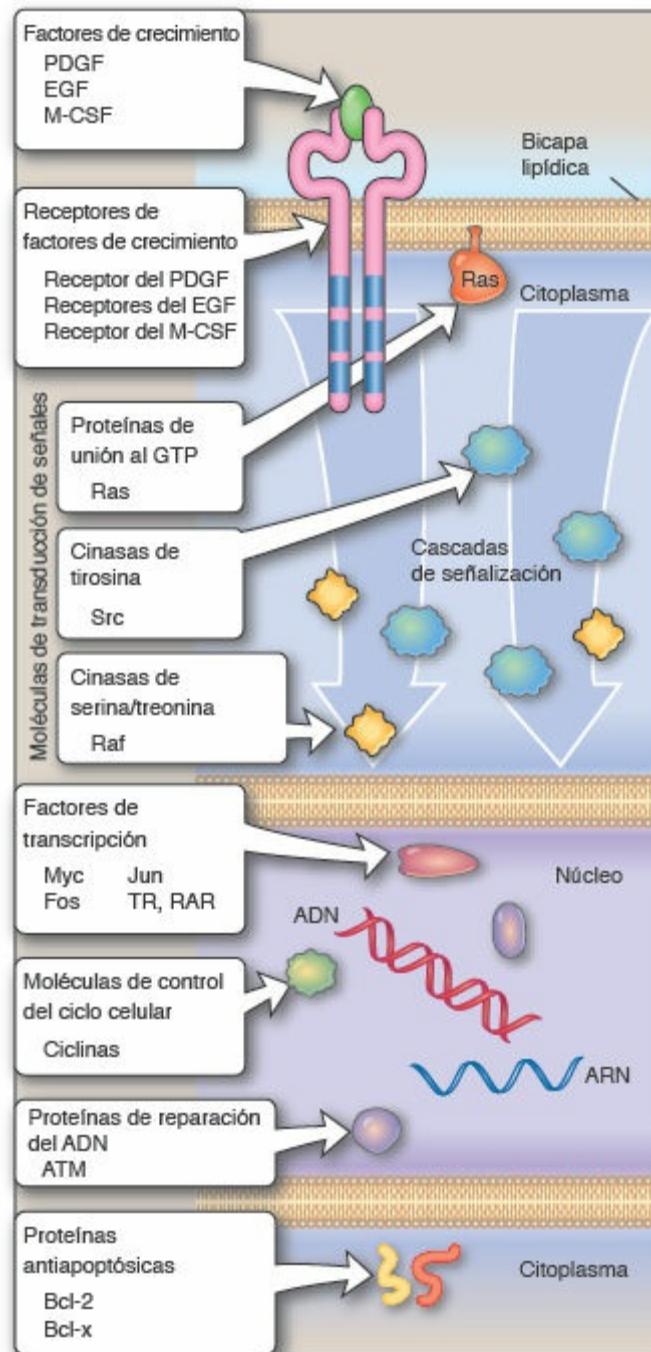


Figura 22-1
Protooncogenes y sus papeles en la regulación del crecimiento.

Pueden presentarse mutaciones en los protooncogenes implicados en cualquiera de los pasos que regulan el crecimiento y la diferenciación de la célula. Cuando este tipo de mutaciones se acumula en un tipo celular específico, de manera eventual la pérdida progresiva de la regulación del crecimiento produce una célula cuya progenie forma un tumor. Las mutaciones puntuales, aquellas por inserción, la amplificación genética, la translocación cromosómica o los cambios de la expresión de la oncoproteína pueden dar origen a una actividad desregulada de estos genes (fig. 22-

2).

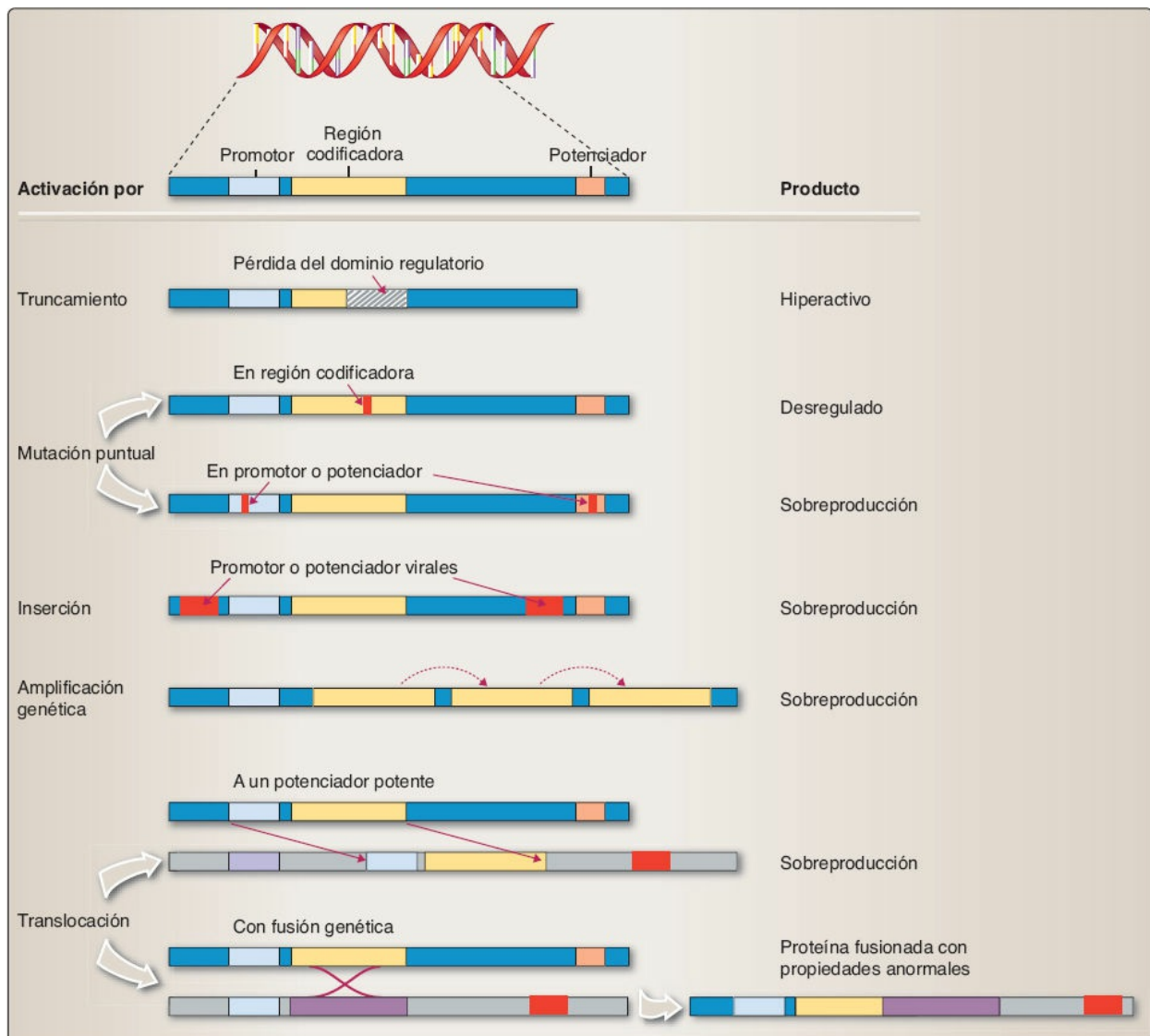


Figura 22-2
Mecanismo de transformación de los protooncogenes en oncogenes.

B. Genes supresores tumorales

Los genes supresores tumorales son importantes para mantener el control del crecimiento normal de la célula al evitar un avance descontrolado por el ciclo celular. Las situaciones que limitan la función de los genes supresores tumorales pueden derivar en cambios neoplásicos.

Las mutaciones de los genes supresores tumorales predisponen a las células al cáncer. Por lo general los productos proteicos de los genes supresores tumorales reprimen el crecimiento y la división de la célula. Así, la **pérdida de la función**, por mutaciones u otras alteraciones, puede conducir a la transformación maligna al eliminar las restricciones que suelen regular el crecimiento celular.

1. Retinoblastoma: el gen del retinoblastoma, RB, se clonó en 1987 y fue el primer gen supresor tumoral clonado. La RB actúa para impedir el desarrollo

celular excesivo al inhibir a las células en la fase G_1 (véase cap. 21). La inactivación de la RB mediante fosforilación permite que la célula avance a la fase S. El RB mutado codifica una proteína disfuncional que permite el avance desregulado para salir de la fase G_1 .

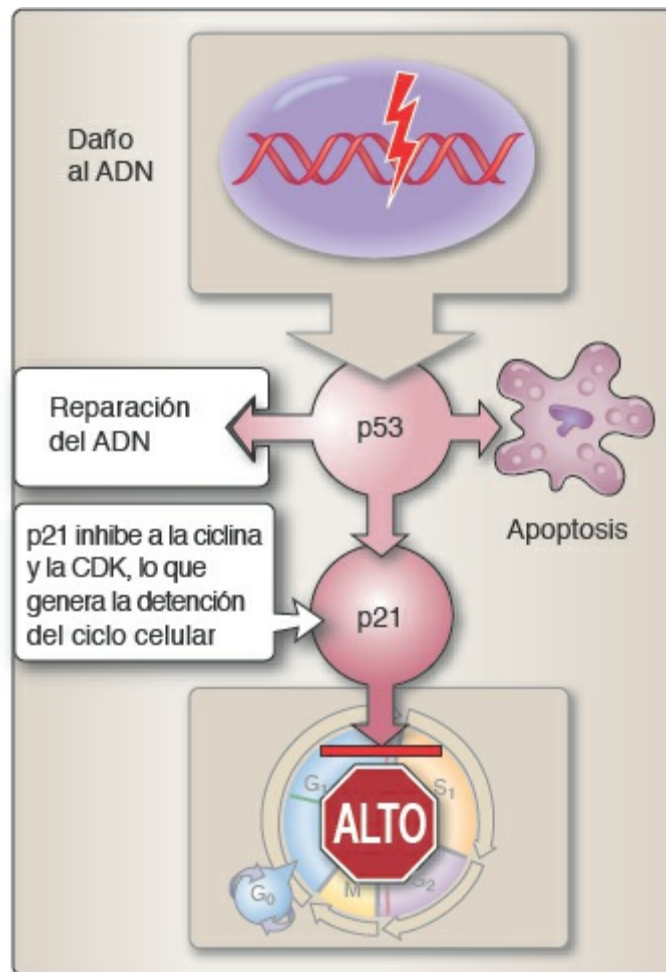


Figura 22-3
La p53 vigila el genoma.

Aplicación clínica 22-1: retinoblastoma

El retinoblastoma es una neoplasia embrionaria maligna que se desarrolla en la retina del ojo. El locus genético responsable de la predisposición al retinoblastoma se ubica en la banda q14 del cromosoma 13. Se calcula que 40% de los casos de retinoblastoma es hereditario y que 60% es esporádico (no hereditario). La forma hereditaria se debe a mutaciones transmitidas en la línea germinal de uno de los progenitores, por lo que las personas afectadas inician su vida con una copia mutada del *RB* en cada célula de su organismo. Es probable que ocurran mutaciones en la segunda copia de tipo silvestre o normal del *RB*, lo que induce enfermedad maligna que inicia en la retina. Los pacientes con retinoblastoma del tipo de la línea germinal tienen una mucho mayor frecuencia de segundos tumores malignos—los más comunes son los osteosarcomas. Los individuos con la forma esporádica de retinoblastoma adquieren las mutaciones del *RB* en una fase temprana de la vida, pero no por herencia.

- 2. p53—el guardián del genoma:** el gen supresor tumoral que se inactiva con más frecuencia es el gen *p53*, que codifica una proteína con una masa molecular de 53 kDa, o **p53**, que a menudo está implicada en el desarrollo del

cáncer. Más de la mitad de los cánceres humanos muestra mutaciones del p53 (cap. 21). La pérdida de la función de la p53 puede contribuir a la inestabilidad genómica en las células (fig. 22-3). La p53 funcional es importante para prevenir el cáncer por efecto de sus capacidades funcionales únicas.

p53

- regula la expresión genética y controla varios genes clave implicados en la regulación del crecimiento.
- facilita la reparación del ADN. Cuando se identifica daño en el ADN, la p53 lo percibe e induce la detención de las células en la fase G₁ hasta que el daño se repara.
- activa la apoptosis en las células dañadas. Cuando el ADN de las células ya no tiene reparación la p53 actúa para desencadenar la apoptosis en esas células.

3. Naturaleza de los oncogenes y los genes supresores tumorales: algunas mutaciones genéticas confieren una ventaja de crecimiento a la célula que las contiene, lo que permite el desarrollo selectivo de esas células. Por lo tanto, cuando los protooncogenes sufren mutaciones se “activan” como oncogenes (fig. 22-4). Puesto que estos genes suelen regular el crecimiento, sus mutaciones a menudo favorecen el crecimiento descontrolado del cáncer.

En general los genes supresores tumorales son “inactivados” por mutaciones y deleciones, lo que deriva en la pérdida de la función de la proteína y el crecimiento carente de regulación de la célula. Es necesario que las dos copias de los genes supresores tumorales hayan mutado o se pierdan para que el control del crecimiento se anule; así, estos genes tienen un comportamiento recesivo en el nivel celular. Por otra parte, los oncogenes se comportan como un rasgo dominante, y para actuar requieren la mutación de solo una copia del protooncogén (fig. 22-4).

Aplicación clínica 22-2: microARN como oncogenes y supresores tumorales

Como clase, los **microARN (miARN)** regulan la expresión genética al controlar las concentraciones del ARN blanco tras la transcripción. Estos están codificados en regiones no codificadoras e intrones de distintos genes y se transcriben en ARN, pero no se traducen en proteínas. Estas moléculas de ARN monocatenario tienen alrededor de 21 a 23 nucleótidos de longitud y se procesan a partir de transcritos primarios conocidos como *pri-miARN* para obtener estructuras cortas con tallo y asa, *pre-miARN*, y por último miARN funcionales. Las moléculas maduras de miARN muestran complementariedad parcial para una o más moléculas de ARN mensajero (ARNm) y actúan para generar regulación negativa de la expresión genética. El conocimiento actual sugiere la presencia de cerca de 1 000 genes de microARN, que parecen tener como blanco más de 60% de los genes del genoma del mamífero.

Los miARN afectan la expresión de proteínas críticas en la célula, como citocinas, factores de crecimiento y factores de transcripción, entre otros. Los perfiles de expresión de los miARN se ven con frecuencia alterados en los tumores. Cuando los blancos de los miARN son oncogenes, la pérdida de su función da origen a un incremento de la expresión del gen blanco. Por el contrario, la expresión excesiva de ciertos miARN puede disminuir las concentraciones de los productos proteicos de los genes supresores tumorales blanco. Así, los miARN se comportan como oncogenes y como genes supresores tumorales. Los

descubrimientos recientes en torno a la función de los miARN también pueden generar avances en el diagnóstico y el tratamiento del cáncer.

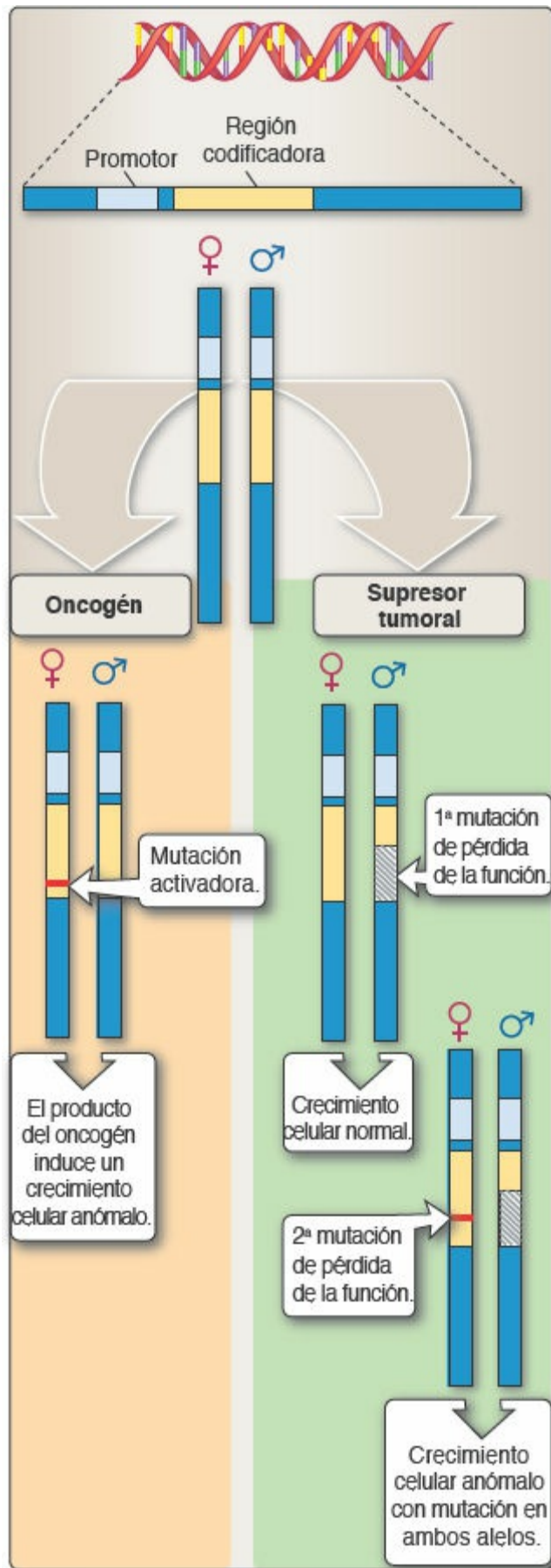


Figura 22-4

Los oncogenes actúan como rasgos dominantes en el nivel celular, en tanto los genes supresores tumorales son recesivos.

III. BASE MOLECULAR DEL CÁNCER

Las células normales responden a una serie compleja de señales biológicas, que les permite desarrollarse, crecer, diferenciarse o morir. El cáncer se produce cuando cualquier célula es liberada de estos tipos de restricciones y la progenie anormal de células que resulta puede proliferar.

El desarrollo del cáncer es un proceso escalonado. A menudo deben ocurrir varias alteraciones genéticas en sitios específicos antes de que se identifique transformación maligna en los cánceres del adulto. Los cánceres infantiles parecen requerir menos mutaciones antes de manifestarse como cáncer franco. Mutaciones hereditarias raras existentes en casi todas las células somáticas del organismo pueden predisponer a los individuos a cáncer en uno o más sitios.

A. Génesis del cáncer—un proceso secuencia

Es necesario que se acumulen mutaciones de genes clave en el transcurso del tiempo para que se cree una progenie de células con pérdida del control del crecimiento. Cada mutación contribuye de algún modo para producir de manera eventual el estado maligno. La acumulación de estas mutaciones ocurre a lo largo de varios años y explica la razón por la cual los cánceres requieren mucho tiempo para desarrollarse en los humanos (fig. 22-5). Procesos tanto exógenos (daño ambiental) como endógenos (productos carcinogénicos generados por reacciones celulares) pueden dañar el ADN. El daño al ADN que no se repara puede inducir mutaciones durante la mitosis. El número creciente de errores durante el copiado del ADN o la disminución de la eficiencia para la reparación de este ácido pueden favorecer el aumento de la frecuencia de las mutaciones genéticas. Las células también se vuelven cancerosas cuando ocurren mutaciones en los protooncogenes y los genes supresores tumorales.

Aplicación clínica 22-3: mutaciones de conductor y pasajero

Debido a que en la actualidad es posible determinar con facilidad la secuencia de todos los genes de varios cánceres, ha sido posible descubrir mutaciones específicas en ellos. Este tipo de estudios ha ayudado a determinar que no todas las mutaciones son responsables de dar origen al tumor. De hecho, un número bajo de genes, al mutar, confieren una ventaja de crecimiento a las células cancerosas, lo que sugiere la existencia de “genes conductores”. El resto de los genes que sufren mutaciones en los cánceres se consideran “pasajeros”, toda vez que sus mutaciones pueden haber ocurrido de manera incidental durante la progresión de las lesiones cancerosas tempranas. Estos hallazgos han conducido a sugerir que la serie de genes conductores identificados en cánceres específicos puede explotarse en las terapias dirigidas contra el cáncer. Para obtener respuestas con utilidad clínica estas mutaciones de genes conductores deben convertirse en objetivo, puesto que es probable que existieran tanto en las lesiones primarias como en las metastásicas.

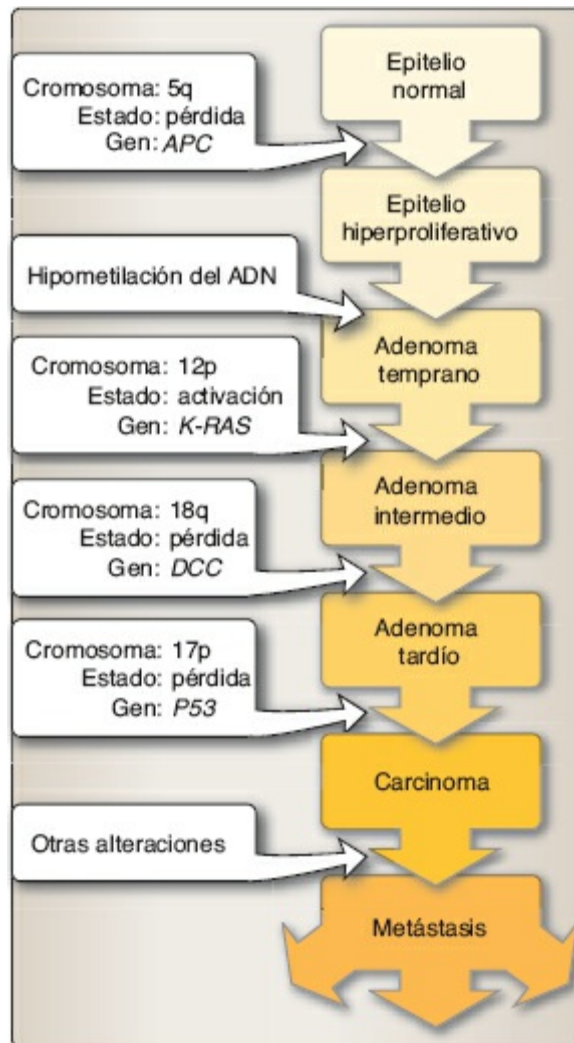


Figura 22-5
Progresión del cáncer colónico.

B. Teorías sobre el cáncer

Desde hace mucho tiempo se sabe que las células cancerosas tienen inestabilidad genética. Tan solo en las últimas dos décadas se ha reconocido que genes específicos son responsables de esta inestabilidad. Se han identificado cerca de 200 oncogenes y 170 genes supresores tumorales. Genes adicionales que ayudan a degradar las membranas basales de las células y permiten su desplazamiento también se reconocen como importantes en la oncogénesis. A pesar del gran número de permutaciones genéticas potenciales, ciertas combinaciones de estos genes mutantes se identificaron en cánceres distintos y también en tipos diferentes de cáncer de un mismo tejido. A partir de los patrones observados derivan varias teorías sobre el desarrollo del cáncer.

- 1. Modelo de la evolución clonal:** este modelo fue propuesto en la década de 1970 para explicar la forma en que los cánceres evolucionan. Según este modelo en una sola célula ocurre un daño inicial (una mutación genética), lo que le confiere una ventaja de crecimiento selectiva y tiempo para rebasar en número a las células vecinas. Al interior de esta población clonal una sola

célula puede adquirir una segunda mutación, lo que le determina una ventaja de crecimiento adicional, y le permite expandirse y convertirse en el tipo de célula predominante. De manera eventual los ciclos repetidos seguidos por la expansión clonal dan lugar a un tumor maligno por completo desarrollado. Con el tiempo las mutaciones acumuladas en genes clave hacen que una sola célula transformada cambie a un tumor maligno (fig. 22-6).

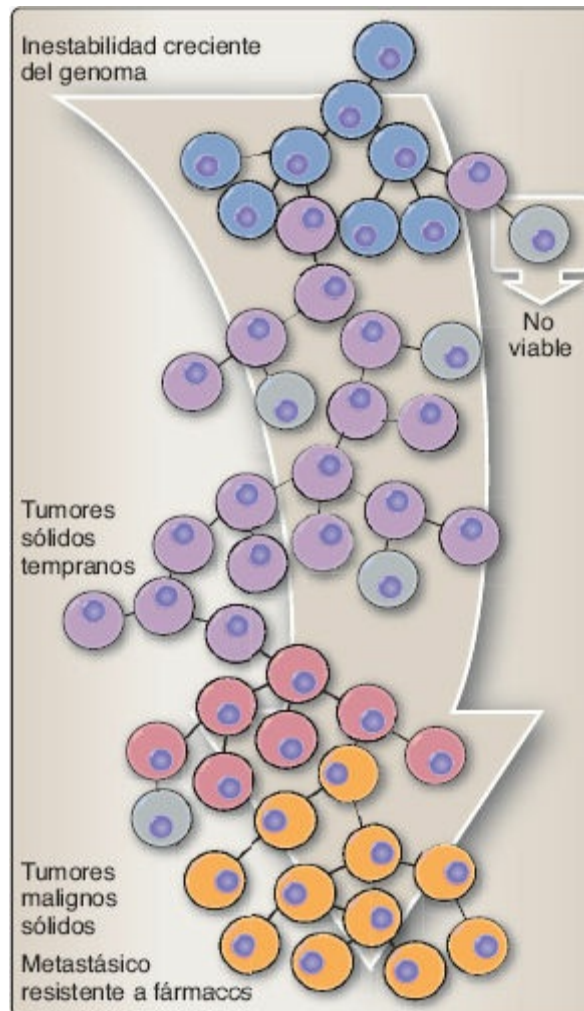


Figura 22-6
Teoría de la evolución clonal.

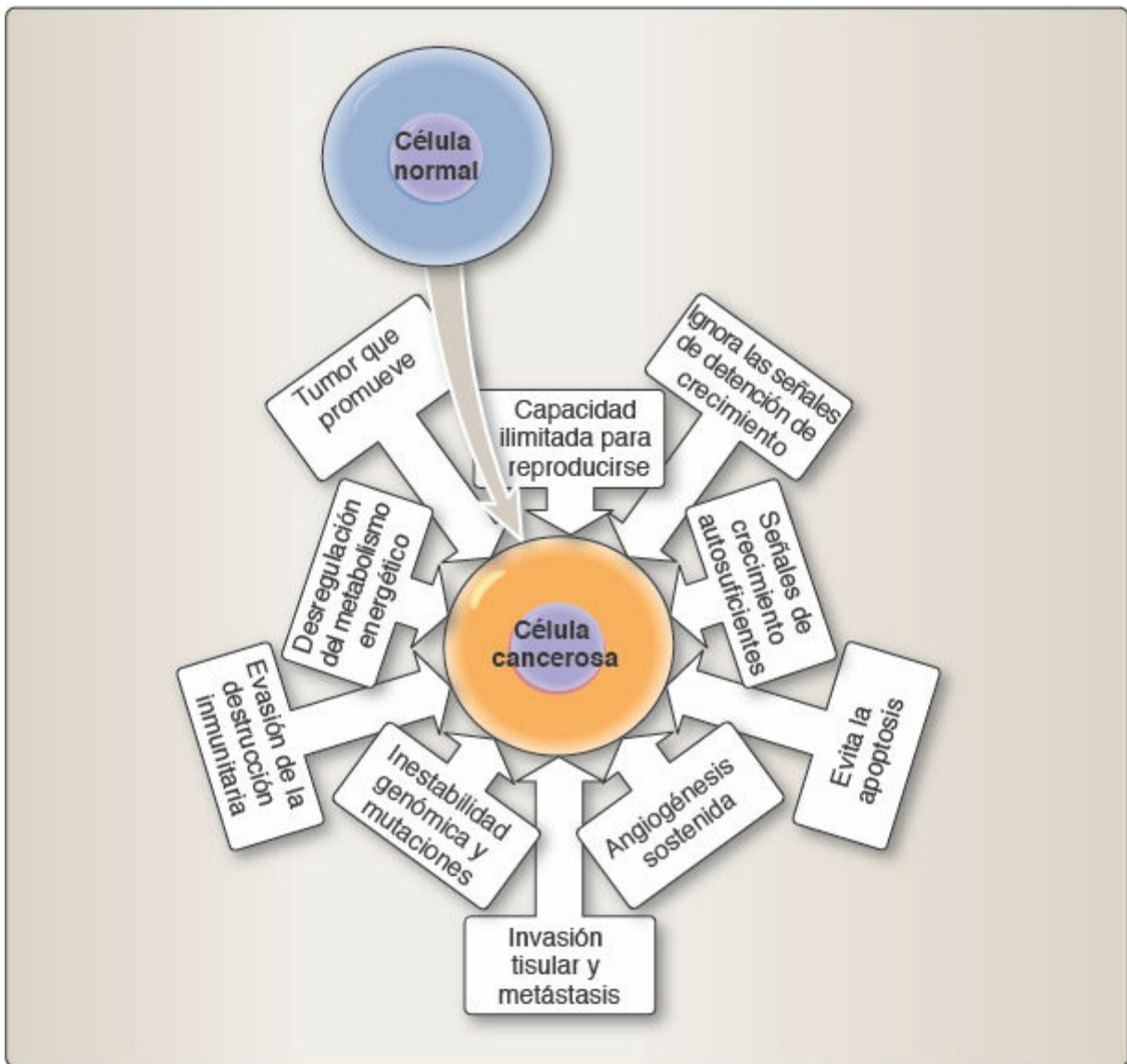


Figura 22-7
Características arquetípicas del cáncer.

2. Modelo de las características arquetípicas del cáncer: el número de genes identificados en los cánceres está en expansión constante, y la complejidad de estas observaciones se simplificó en fecha reciente en una serie de principios genéticos y celulares que pueden regular la formación de casi todos, si no todos, los tipos de cánceres del humano (fig. 22-7). Según este modelo, para la oncogénesis se requiere que las células

- adquieran autosuficiencia respecto de las señales de crecimiento
- se vuelvan insensibles a las señales de inhibición del crecimiento
- evadan la apoptosis
- adquieran un potencial de multiplicación ilimitado
- sostengan la angiogénesis
- adquieran capacidades para invadir los tejidos y formar metástasis
- generen inestabilidad genómica
- promuevan la inflamación

- eviten la destrucción inmunitaria
- reprogramen el metabolismo energético

En el modelo de las características arquetípicas el tipo de daño genético puede variar en los distintos cánceres. No obstante, todos los cánceres deben adquirir daño en estas distintas clases de genes hasta que la célula pierde un número crítico de mecanismos de control de crecimiento y da origen a un tumor.

- 3. Teoría de la célula troncal del cáncer:** esta teoría toma en consideración las observaciones de que los tumores contienen células troncales cancerosas con potencial proliferativo indefinido similar al de las células troncales del adulto. Puesto que los linajes de las células troncales hematopoyéticas están bien descritos, casi toda la evidencia en torno a las células troncales del cáncer deriva de las leucemias. Se piensa que las células troncales cancerosas se autorrenuevan y dan origen a todos los componentes de un tumor heterogéneo. Estas células generadoras de tumores tienden a ser resistentes a fármacos y expresar marcadores típicos de las células troncales. El modelo de la célula troncal del cáncer también es congruente con algunas observaciones clínicas, en relación con que la quimioterapia estándar no ha tenido éxito para destruir todas las células tumorales y algunas conservan viabilidad. A pesar del número bajo de células troncales del cáncer, según esta teoría pueden ser responsables de la recurrencia tumoral años después de un tratamiento “exitoso” (fig. 22-8). Se han identificado varios genes que pueden conferir propiedades de autorrenovación a las células progenitoras comprometidas y mediar su transformación neoplásica.

C. Progresión tumoral

Las células del cáncer adquieren capacidades metastásicas al tiempo que evolucionan. En estas células se identifican genes cuyos productos permiten la degradación de la estructura tisular y la invasión de la membrana basal, lo que permite a las células migrar hacia otros sitios. Además, al tiempo que los tumores acumulan masa celular resulta crítico que induzcan el crecimiento de vasos sanguíneos, o **angiogénesis**, para proveer nutrición y oxígeno suficientes al tumor en desarrollo, con el fin de que continúe su crecimiento y sobreviva.

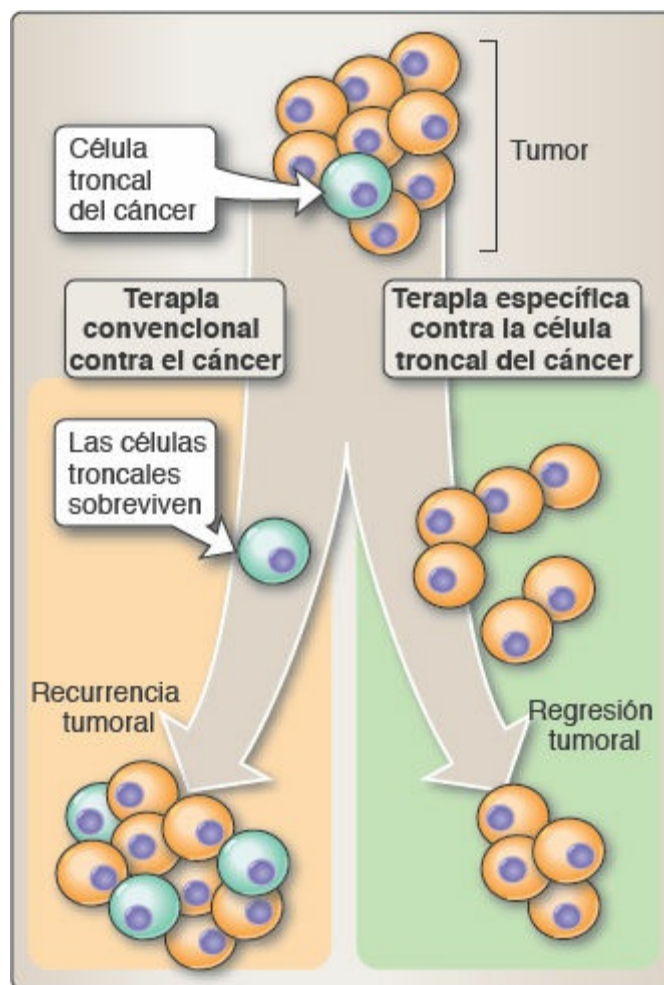


Figura 22-8
Teoría de las células troncales del cáncer.

Aplicación clínica 22-4: angiogénesis y progresión tumoral

Al tiempo que los cánceres avanzan acumulan masa. Para obtener nutrientes y oxígeno suficientes para mantener su crecimiento y sobrevivir, resulta crítico que los tumores tengan una irrigación sanguínea adecuada. Las células cancerosas dan origen a una irrigación sanguínea nueva para sostener su crecimiento mediante varios mecanismos. La angiogénesis, o **neovascularización**, puede tanto activarse como inhibirse. En condiciones fisiológicas ordinarias predominan los inhibidores de la angiogénesis, que bloquean el crecimiento de vasos sanguíneos nuevos. Cuando se necesita vasculatura nueva los activadores incrementan en número y disminuyen los inhibidores. Los tumores liberan dos factores proangiogénicos importantes para sostener el crecimiento tumoral: el **factor de crecimiento del endotelio vascular (FCEV)** y el **factor básico de crecimiento de fibroblastos (FbCF)**. En la actualidad varios inhibidores de la angiogénesis y anticuerpos contra factores de crecimiento proangiogénicos se prueban en estudios clínicos para inhibir la progresión tumoral. Un mecanismo para la neovascularización tumoral implica la mutación del gen *p53*. De manera característica la *p53* de tipo silvestre regula la expresión de un inhibidor de la angiogénesis, la **tromboespondina**. Las mutaciones del *p53* facilitan la neovascularización debido a la falta de síntesis de tromboespondina.

IV. MUTACIONES HEREDITARIAS Y CÁNCER

El número de individuos con predisposición hereditaria al cáncer es bajo cuando se compara con el número total de cánceres humanos. Sin embargo, para el individuo

que porta una mutación en un gen que causa cáncer el riesgo de desarrollarlo es varias veces más alto. Debido a que estas mutaciones se heredan en la línea germinal, están presentes en cada célula del organismo.

Tabla 22-1. Ejemplos de síndromes de cáncer familiar

Síndrome	Tumor primario	Condiciones asociadas	Gen	Función del producto del gen
Cáncer mamario familiar	Cáncer mamario	Cáncer ovárico	<i>BRCA1</i>	Reparación de las roturas del ADN de doble cadena
	Cáncer mamario	Cáncer ovárico Cáncer pancreático Melanoma	<i>BRCA2</i>	Reparación de las roturas del ADN de doble cadena
Li-Fraumeni	Sarcomas Cáncer mamario	Leucemias Tumores cerebrales	<i>P53</i>	Factor de transcripción Apoptosis, detención del ciclo celular
Cáncer colónico hereditario sin poliposis	Cáncer colorrectal	Endometrial Ovárico Vesical Glioblastoma	<i>MSH2 MLH1</i>	Reparación de errores de correspondencia del ADN Mantiene la estabilidad del ADN
Poliposis familiar adenomatosa	Cáncer colorrectal	Duodenal Tumores gástricos	<i>APC</i>	Regulación de las concentraciones de catenina β Adhesión celular
Retinoblastoma familiar	Retinoblastoma	Osteosarcoma	<i>RB</i>	Regulador del ciclo celular Factor de transcripción

Un porcentaje elevado de genes con mutaciones en los cánceres familiares son genes supresores tumorales. Algunos ejemplos se muestran en la [tabla 22-1](#). La mutación de los protooncogenes durante el desarrollo puede no ser compatible con la vida. Esto pone en relieve la importancia del crecimiento ordenado durante la embriogénesis para obtener un feto viable, lo que se facilita en mayor medida con la pérdida de una copia de un gen supresor tumoral que en presencia de un oncógen.

V. MUTACIONES DE LAS ENZIMAS DEL METABOLISMO DE FÁRMACOS Y SUSCEPTIBILIDAD AL CÁNCER

Si bien la herencia de genes que causan cáncer incrementa el riesgo de padecerlo, su incidencia en la población es baja. Por otra parte, las variantes de enzimas que metabolizan carcinógenos son muy frecuentes en la población, y aumentan el riesgo de cáncer en algunos individuos que portan una forma que permite la activación de ciertos carcinógenos.

Los químicos ambientales pueden clasificarse como químicos **genotóxicos**, que interactúan con el ADN y causan mutación de genes críticos, o **no genotóxicos**, cuyos mecanismos difieren con base en la naturaleza del compuesto químico. La carcinogénesis química es un proceso escalonado ([fig. 22-9](#)). Químicos que carecen de potencial carcinogénico apreciable por sí mismos, pero fomentan en gran medida el desarrollo tumoral al exponerse a ellos durante periodos prolongados, median la promoción tumoral. Desde la perspectiva del estilo de vida se sabe que hormonas exógenas, una dieta rica en grasas y el alcohol, entre otros, promueven el cáncer, por lo que pueden ser un determinante importante del riesgo de cáncer.

Aunque la predisposición genética, el origen étnico, la edad, el género y, hasta cierto

grado, el compromiso de la salud y la nutrición son factores de susceptibilidad para el cáncer, estudios recientes están demostrando que los polimorfismos de ciertas enzimas metabolizadoras de fármacos pueden vincularse con esta variación entre individuos (fig. 22-10). Las variaciones de la expresión o la forma de los genes metabolizadores de fármacos, como los genes de la **citocromo P450**, la **transferasa del glutatión** y la **N-acetiltransferasa**, influyen en gran medida sobre la respuesta biológica individual ante los carcinógenos.

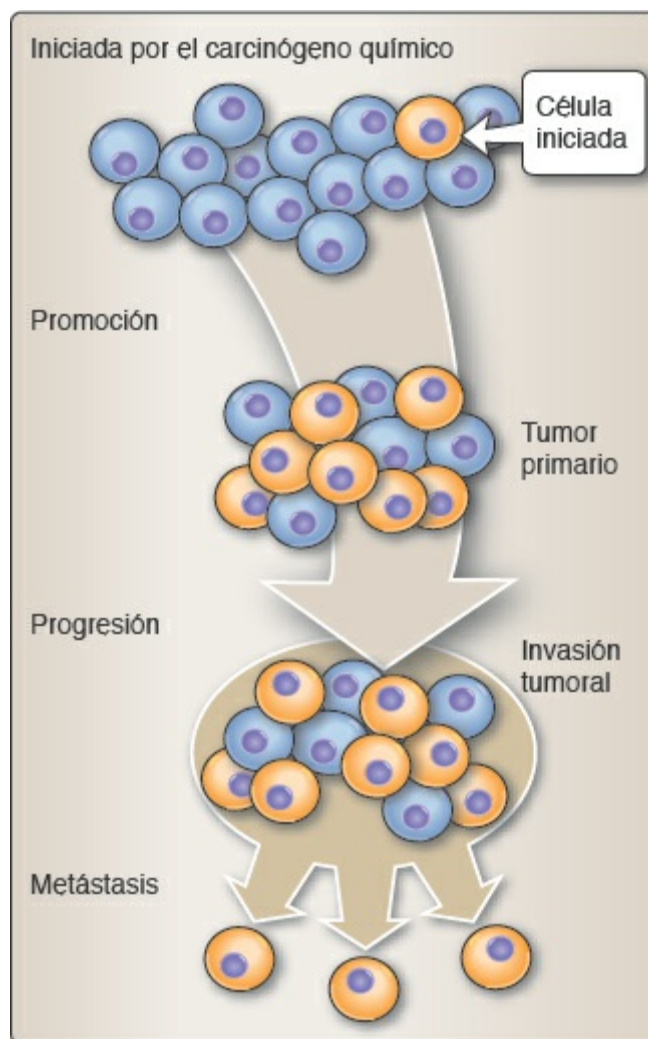


Figura 22-9
Carcinogénesis química.

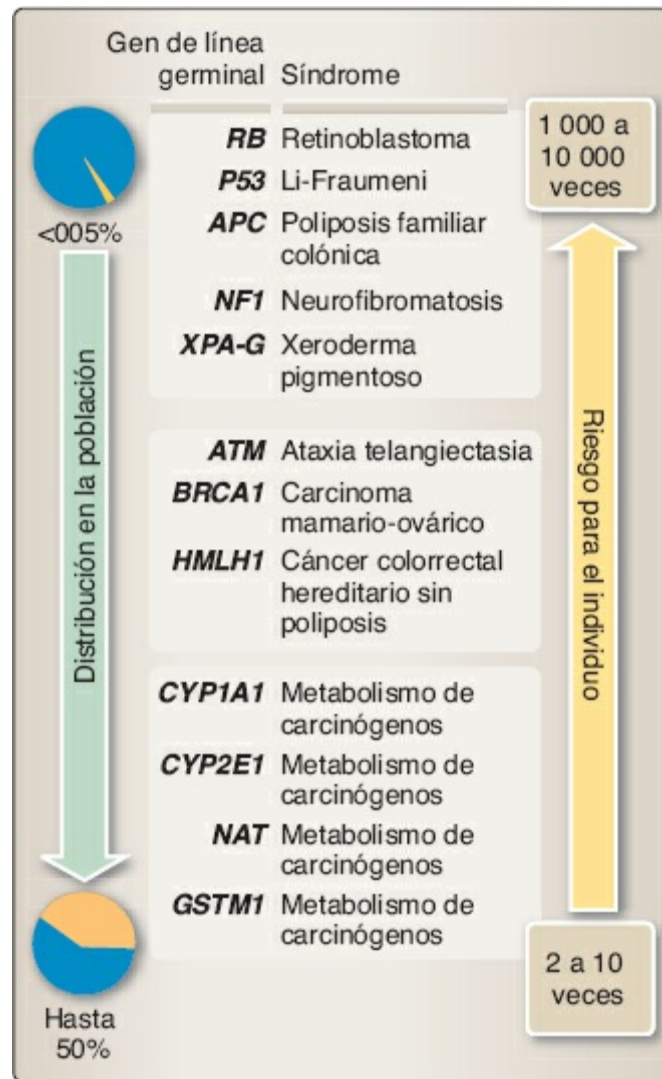


Figura 22-10
Enzimas metabolizadoras de fármacos y riesgo de cáncer.

Aplicación clínica 22-5: las mutaciones del p53 son un reflejo del agente etiológico en la carcinogénesis en el humano

El gen supresor tumoral *p53* sufre mutación en más de 50% de los tumores de pulmón, mama, colon y otros frecuentes; el espectro de mutación varía según el tipo de cáncer y la exposición ambiental, lo que aporta claves en cuanto a los factores de riesgo específicos implicados.

Las mutaciones en un codón específico del gen *p53* se observan en los cánceres de pulmón, cabeza y cuello cuando al ADN se enlazan aductos de benzopireno (humo del cigarro, carcinógenos ambientales). En regiones geográficas en las que las aflatoxinas y la hepatitis B son factores de riesgo para los tumores hepáticos, en dichas lesiones se determina la presencia de mutaciones específicas del *p53* (codón 249, AGG a AGT).

Las alteraciones que se identifican en el gen *p53* en los carcinomas de células escamosas y basales de la piel son elementos de referencia de la exposición a la luz ultravioleta. Los tumores cervicouterinos derivan de la infección por el virus del papiloma humano (VPH). En los tumores positivos al VPH, *p53* conserva su tipo silvestre, pero la unión al VPH determina su degradación rápida. El caso del *p53* ejemplifica el modo en que el cáncer desarrolla varias de sus capacidades ante su pérdida, y enfatiza su importancia en la prevención de esta enfermedad.

Resumen del capítulo

- El cáncer es un proceso secuencial.
- Una célula debe adquirir varias características antes de sufrir transformación neoplásica.
- Los protooncogenes son las contrapartes normales de los oncogenes, y suelen participar en la regulación del crecimiento. Los protooncogenes sufren mutaciones que les llevan a la hiperactividad o a actuar sin regulación.
- Los genes supresores tumorales suelen restringir el crecimiento. Los genes supresores tumorales pierden su función al sufrir mutación.
- Los oncogenes tienen comportamiento dominante, en tanto los genes supresores tumorales lo hacen con un patrón recesivo.
- Las mutaciones de los genes para reparación del ADN pueden causar cáncer.
- Las mutaciones en línea germinal de los genes que causan cáncer son raras. La predisposición hereditaria al cáncer explica entre 5 y 10% de todos los cánceres en el humano.
- Los factores del estilo de vida influyen sobre el riesgo de cáncer en la población general.
- Los polimorfismos de las enzimas metabolizadoras de fármacos explican la susceptibilidad al cáncer en la población general.
- Las mutaciones del gen p53 son las que se asocian con el cáncer con más frecuencia, y su función pone en relieve su importancia en la prevención del cáncer.

Preguntas de estudio

Elija la **RESPUESTA** correcta.

22.1 Una mutación de p53 que causa la pérdida de su función puede tener como consecuencia

- A. La capacidad de las células para detenerse en la fase G₁ tras el daño al ADN.
- B. El incremento de la producción de un inhibidor de la angiogénesis.
- C. Una menor inducción de la apoptosis en las células dañadas.
- D. Incremento de la reparación del ADN.
- E. Disminución del daño al ADN en las células.

Respuesta correcta = C. Una pérdida de la función de p53 incrementa la supervivencia de las células dañadas, toda vez que aquella ya no puede detectar la presencia del daño al ADN en ellas. La p53 funcional puede detener el ciclo celular en la fase G₁, activar por medio de transcripción la síntesis de un inhibidor de la angiogénesis y permitir la reparación del ADN dañado. La presencia de p53 mutada incrementará el daño del ADN en las células.

22.2 ¿Cuál de los mecanismos siguientes no puede activar a un protooncogén en oncogén?

- A. Una mutación puntual en el gen.
- B. La translocación del gen a un sitio en un cromosoma distinto.
- C. La amplificación del gen.
- D. La delección de todo el gen.
- E. La expresión excesiva del gen.

Respuesta correcta = D. La delección del gen da origen a una pérdida completa de su expresión. Todas las otras modificaciones tienen potencial para producir una proteína aberrante oncogénica.

22.3 ¿Cuál de los siguientes incrementará el riesgo de transformación neoplásica?

- A. Incremento de la actividad de las enzimas de reparación del ADN.
- B. Disminución de la tasa de mutaciones de los protooncogenes.
- C. Disminución de la actividad de los genes supresores tumorales.
- D. Incremento de la actividad de las enzimas metabolizadoras de carcinógenos.
- E. Disminución de la actividad del ciclo celular.

Respuesta correcta = C. La disminución de la actividad de los genes supresores tumorales permite que el daño en el ADN se acumule y el ciclo celular pierda regulación, todo lo cual incrementará el riesgo de transformación neoplásica. Un incremento de la reparación del ADN resulta benéfico para la salud general de la célula. Las mutaciones de los protooncogenes incrementan la incidencia de cáncer, de modo que una disminución impedirá la transformación neoplásica. El incremento de la actividad metabolizadora de carcinógenos ayudará a eliminar carcinógenos potenciales del organismo. Una disminución del ciclo celular prevendrá el crecimiento anómalo.

22.4 ¿En cuál de los individuos de 24 años de edad siguientes será más alto el riesgo de cáncer con base en el conocimiento en torno a sus antecedentes de salud:

- A. Hombre diabético.
- B. Hombre obeso con antecedente familiar de enfermedad cardiovascular.
- C. Mujer premenopáusica que utiliza hormonas exógenas.
- D. Mujer con peso bajo con una dieta perpetua.
- E. Mujer con antecedente familiar de cáncer mamario.

Respuesta correcta = E. Una mujer con antecedente familiar de cáncer mamario tiene probabilidad de portar mutaciones en el gen predisponente. El gen mutante está ahora presente en cada célula de su organismo. Tener un gen mutante hace a la célula susceptible a mutaciones adicionales. Dado el conocimiento actual, su riesgo es el más alto para la incidencia de cáncer, pero eso no implica que ella en definitiva lo desarrollará. La presencia de diabetes o enfermedad cardiovascular no eleva el riesgo de cáncer. El peso bajo no incrementa el riesgo de cáncer. Se sabe que el uso de estrógenos exógenos incrementa en forma discreta el riesgo de cáncer.

22.5 ¿Cuál de las proteínas siguientes tiene potencial para inhibir la angiogénesis?

- A. Poliposis adenomatosa colónica (PAC).
- B. Telomerasa.
- C. Tromboespondina.
- D. Retinoblastoma (RB).
- E. N-acetiltransferasa.

Respuesta correcta = C. La tromboespondina es un inhibidor de la angiogénesis. Las mutaciones de la PAC predisponen a los individuos a la formación de pólipos en el colon. La activación de la telomerasa es necesaria para la “inmortalización” del tumor. La proteína RB deriva de un gen supresor tumoral y controla la transición a la fase G1. La N-acetiltransferasa es la enzima metabolizadora de fármacos cuyas variantes polimórficas pueden influir sobre el riesgo de cáncer en la población.

Muerte celular

23

I. GENERALIDADES

De manera eventual todas las células mueren, ya sea por necrosis o apoptosis. La necrosis es un proceso patológico pasivo inducido por una lesión celular o un medio accidental, y a menudo implica la muerte simultánea de grupos de células (fig. 23-1). Las células necróticas tienen membranas celulares rotas que permiten que el citoplasma y los organelos se derramen en los fluidos tisulares circundantes, lo que a menudo induce una respuesta inflamatoria. En contraste, la apoptosis es un proceso fisiológico normal y activo que elimina a células específicas sin dañar a las vecinas o inducir inflamación. Las células que sufren apoptosis adquieren un aspecto “buloso” característico en su membrana. La apoptosis es tan fundamental para la fisiología celular y tisular como lo son la división y la diferenciación celulares. El compromiso de las vías que regulan la apoptosis puede derivar en cánceres, enfermedades autoinmunitarias y trastornos neurodegenerativos.

II. NECROSIS

La necrosis es un proceso patológico pasivo inducido por una lesión aguda o enfermedad. Suele ocurrir que un grupo de células ubicadas en una región específica de un tejido sufre a un tiempo necrosis tras ser dañado. Las células que mueren por necrosis aumentan de volumen y se lisan (estallan), con lo que liberan su contenido intracelular. Las mitocondrias y otros componentes intracelulares son liberados, lo que a menudo desencadena una **respuesta inflamatoria** con potencial lesivo. El proceso necrótico se completa en el transcurso de algunos días.

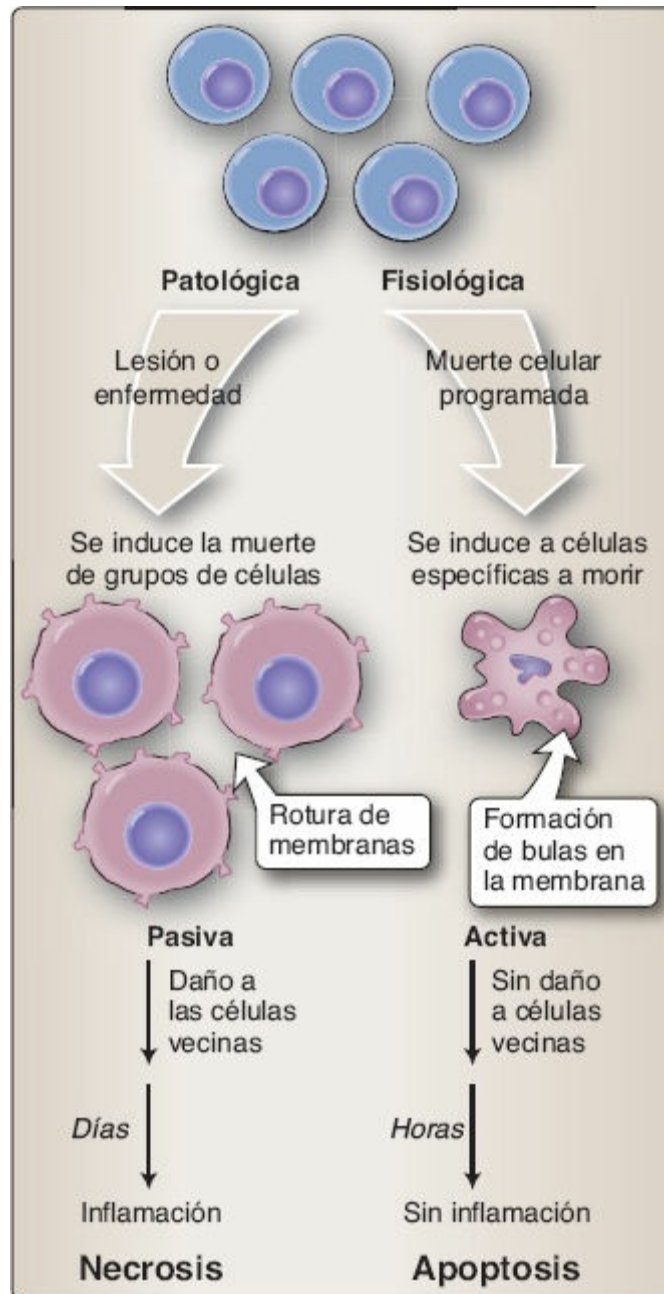


Figura 23-1
Muerte celular por necrosis y por apoptosis.

Aplicación clínica 23-1: necrosis y enzimas séricas

Debido a que las células necróticas liberan su contenido intracelular, lo que incluye a las enzimas, a menudo se recurre a la cuantificación de estas últimas en muestras de suero obtenido de la sangre del paciente para facilitar el diagnóstico y ayudar a determinar un pronóstico. Por ejemplo, casi todas las células contienen lactato deshidrogenasa (LDH), una enzima que todas las células utilizan para generar ATP a partir de la glucosa. Cuando las células de cualquier tejido mueren por necrosis la LDH aparece en la sangre. De hecho, la LDH se utiliza a menudo como marcador general de muerte celular por necrosis.

III. APOPTOSIS

Las células privadas de factores de supervivencia activan un programa suicida intracelular y mueren mediante un proceso de muerte celular programada denominado **apoptosis**. El hecho de que una célula necesite recibir señales para sobrevivir ayuda a asegurar que las células viven sólo en tanto y donde se les necesita.

Las células que sufren apoptosis pierden tamaño, pero no se lisan. Su membrana plasmática permanece íntegra, pero ciertas partes de ella de manera eventual geman, o forman **bulas**, y pierden su asimetría y capacidad para adherirse a las células vecinas en un tejido. El fosfolípido de membrana **fosfatidilserina**, que suele ubicarse en la lámina interna de la membrana orientada hacia el citosol, se traslapa y queda expuesto en la superficie celular. En un proceso activo que requiere ATP las mitocondrias de las células apoptósicas liberan **citocromo c**, pero permanecen dentro de las bulas de la membrana (fig. 23-2). La cromatina de las células apoptósicas se segmenta y condensa.

Las células apoptósicas son **englobadas por células fagocíticas**, macrófagos y células dendríticas, que se unen a la fosfatidilserina en la superficie de su membrana (fig. 23-3). Un macrófago internaliza y luego degrada a la célula apoptósica, lo que reduce el riesgo de inflamación secundaria a la muerte celular. Las células fagocíticas también liberan citocinas, entre ellas interleucina 10 (IL-10) y factor de crecimiento transformador beta (TGF- β), que inhiben la inflamación. Por lo tanto, no se genera daño extenso a las células vecinas en un tejido cuando una célula residente cercana sufre apoptosis. La apoptosis se concreta en algunas horas.

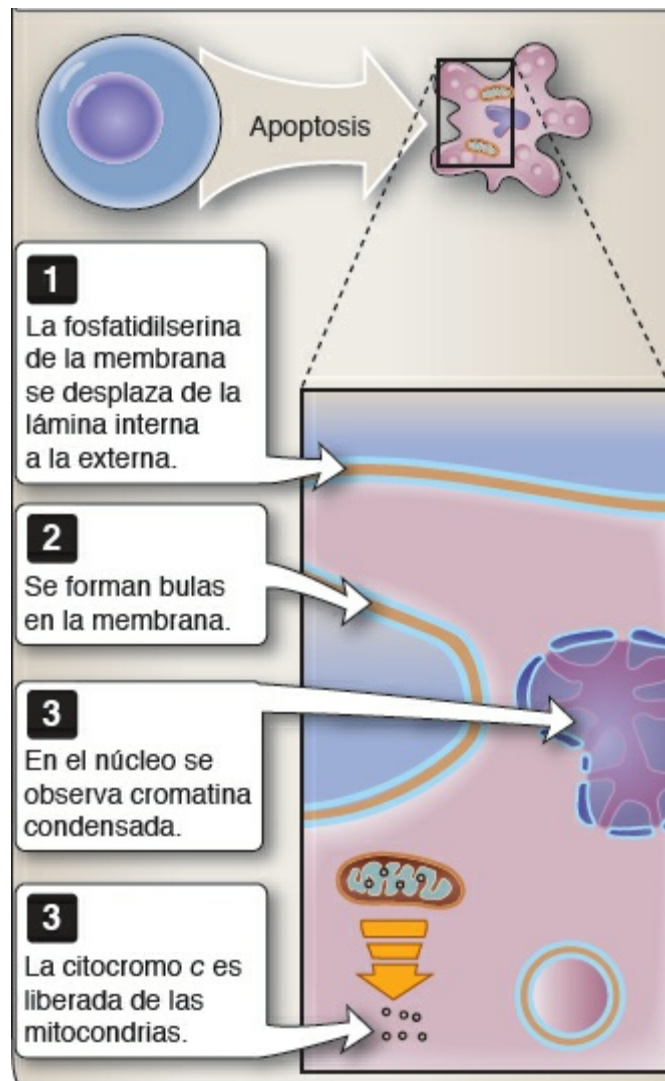


Figura 23-2
Cambios celulares durante la apoptosis.

A. Relevancia biológica

En tanto la necrosis es un proceso traumático que deriva en muerte celular diseminada, daño tisular e inflamación, la apoptosis tiene la ventaja de eliminar células específicas cuya supervivencia sería dañina para el organismo, o cuya eliminación resulta crítica para el desarrollo o el funcionamiento normales.

- 1. Eliminación de las células dañadas:** la eliminación de células dañadas es una función importante de la apoptosis. Cuando una célula se daña más allá de la posibilidad de reparación, al ser infectada por un virus o experimentar inanición o los efectos de la radiación ionizante o las toxinas, las acciones de la proteína supresora tumoral **p53** (un producto del gen p53; véase también [cap. 21](#)) detienen el ciclo celular y estimulan la apoptosis ([fig. 23-4](#)). La p53 normal (de tipo silvestre) se une al elemento de respuesta a p53 en el promotor del gen de la proteína proapoptósica **Bax**, con lo que desencadena la muerte celular programada. La eliminación de células independientes mediante apoptosis ahorra los nutrientes que otras células requieren y también detiene la diseminación de la infección viral a otras células. Sin embargo, las formas

mutadas de p53 no pueden detener el ciclo celular ni desencadenar la apoptosis. Por lo tanto, las células anormales que expresan p53 mutada pueden seguir su división y no sufren apoptosis, aunque el hecho de su supervivencia dañe al organismo.

2. **Durante el desarrollo:** se recurre a la apoptosis durante el desarrollo del embrión. Durante este periodo la división extensa y la diferenciación de las células a menudo dan origen a un número excesivo de células que debe eliminarse para que el desarrollo ordinario proceda y sea posible un funcionamiento normal. En el sistema nervioso en desarrollo del vertebrado más de la mitad de las células nerviosas que se generan sufre muerte celular programada poco después de formarse.

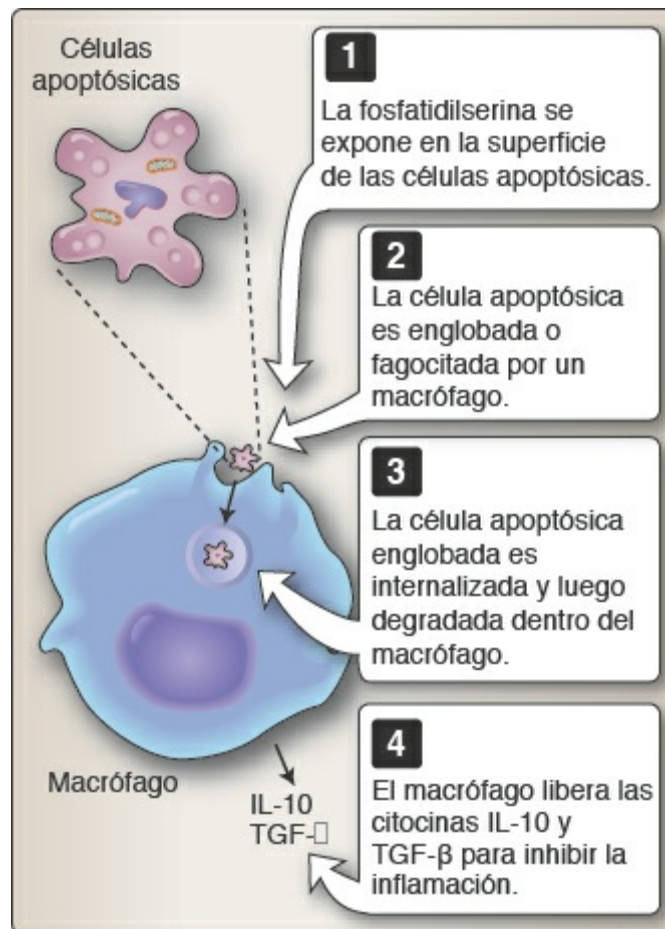


Figura 23-3
Eliminación de las células apoptóticas mediante fagocitosis.

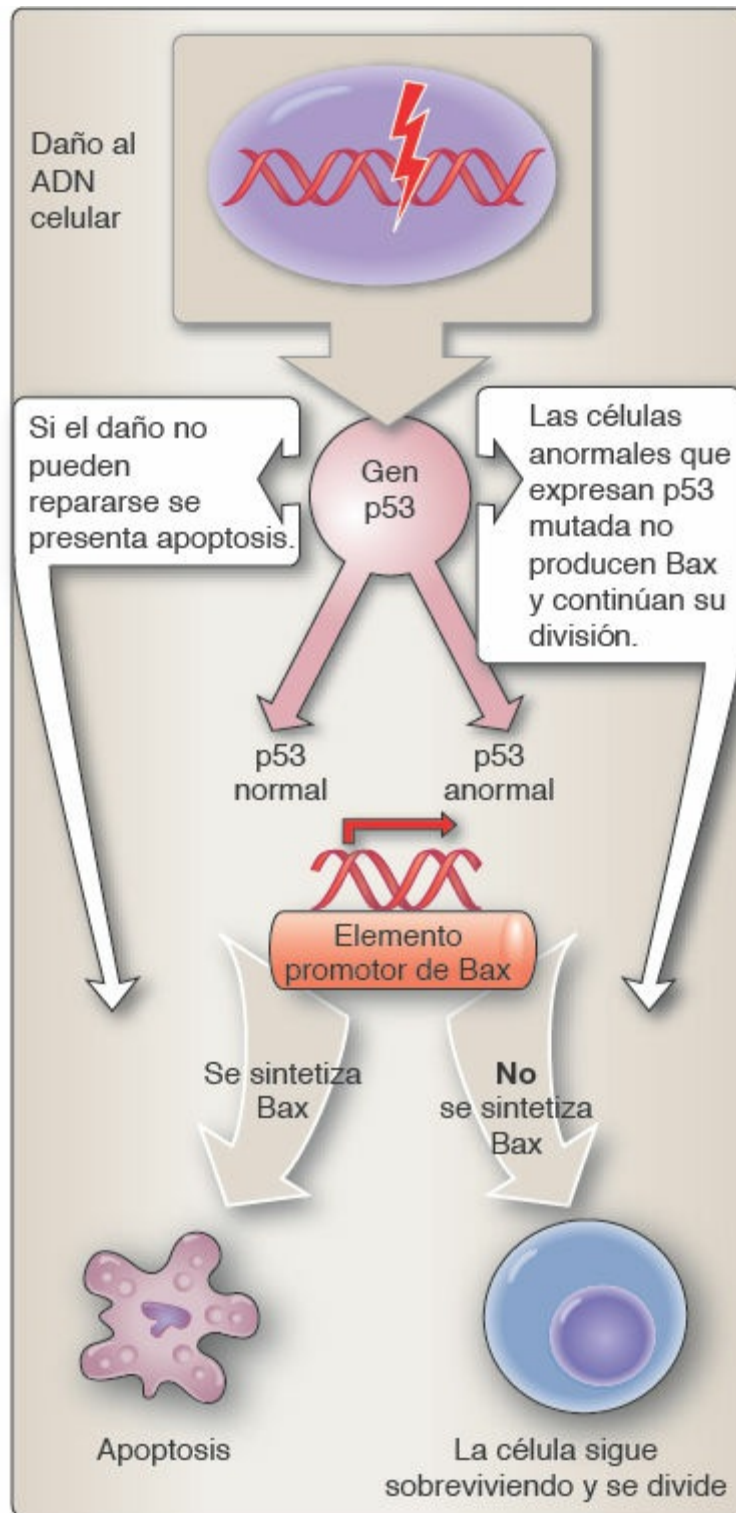


Figura 23-4
Apoptosis en respuesta al daño al ADN; papel de la p53 en la apoptosis.

La apoptosis selectiva “esculpe” a los tejidos en desarrollo. Por ejemplo, la muerte por apoptosis de las células ubicadas entre los dedos en desarrollo es necesaria para la formación de dedos independientes en manos y pies (fig. 23-5A). La apoptosis incompleta puede dar origen a estructuras anormales (fig. 23-5B). El desarrollo de un sistema inmunitario saludable y maduro adaptativo también requiere la apoptosis. La selección negativa en el timo, el proceso por el que las células T autorreactivas se

eliminan del repertorio celular, ocurre de igual modo mediante apoptosis (véase también *LIR. Inmunología*, p. 114).



Figura 23-5
Esculpido mediante apoptosis.

Sonic hedgehog y la apoptosis

Durante el desarrollo embrionario de los vertebrados se libera un gradiente de la molécula de señalización Sonic hedgehog (Shh) a partir de la notocorda, para indicar a las células que formen patrones en el tubo neural. Las células del tubo neural expresan Patched 1 (Ptc1), el receptor para Shh. Cuando Shh se une a este receptor la célula blanco sobrevive. En ausencia de Shh las células que expresan Ptc1 sufren apoptosis.

3. En la homeostasis tisular: en adultos normales saludables el número de células se mantiene relativamente constante por efecto de un equilibrio entre la división celular y la muerte celular (fig. 23-6). Miles de millones de células mueren cada hora en la médula ósea y los epitelios de los individuos sanos. Cuando las células se dañan o no son funcionales deben sustituirse, pero la generación de células nuevas debe ser compensada por la muerte celular con el fin de mantener una población basal estable. Una homeostasis de este tipo es necesaria para conservar el número de células y el funcionamiento normal. Si el equilibrio se trastoca, el resultado puede ser un crecimiento anómalo y la generación de tumores, o una pérdida celular anómala. Un sistema complejo de controles regula en forma estricta la homeostasis. Un mecanismo de señalización que opera en este sentido es la vía de señalización del Shh, que suele enviar una señal antiapoptótica para permitir la supervivencia de la célula. La falta de recepción de la señal permite la apoptosis. Sin embargo, cuando el sistema hedgehog se compromete la señal antiapoptótica puede ser enviada de manera inapropiada, lo que permite que células dañadas escapen a la muerte, acción con potencial de permitir el desarrollo de cáncer.

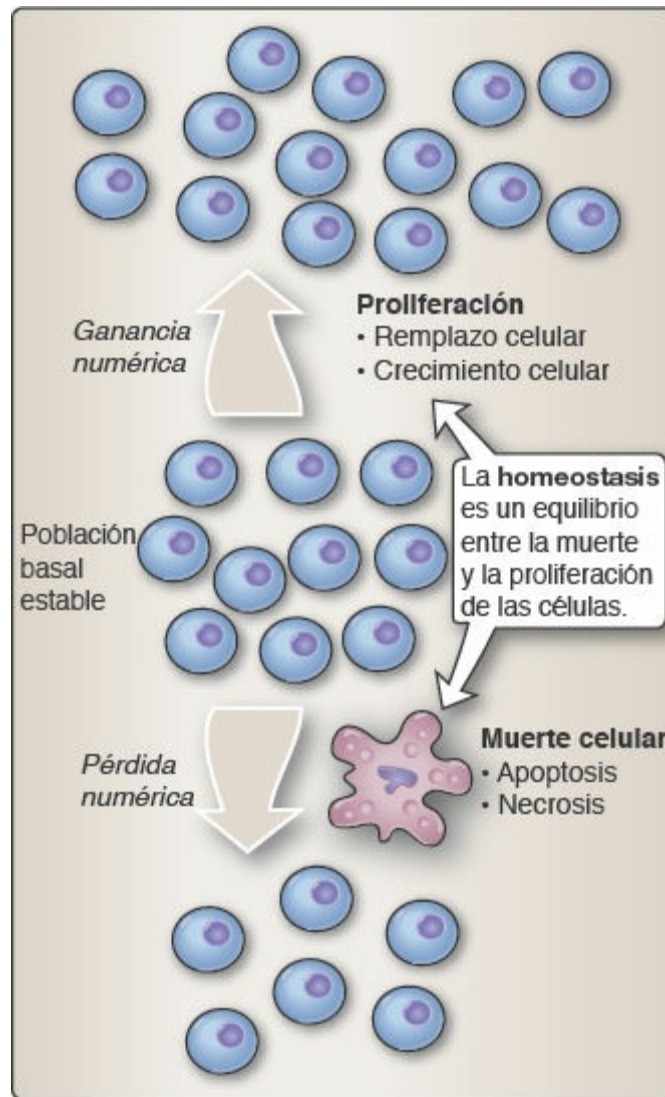


Figura 23-6

El equilibrio homeostático se mantiene mediante un balance entre el crecimiento celular y la pérdida de células.

B. Inicio de la apoptosis

Los detalles específicos de los mecanismos apoptóticos varían según el tipo de célula y dependen de estímulos; sin embargo, la investigación sugiere que hay pasos comunes en este proceso. Existen programas de muerte tanto internos como externos, y ambos recurren a los mismos mediadores distales para completar el proceso de la apoptosis.

1. **Apoptosoma:** el programa de muerte celular interno se activa si los componentes celulares o el ADN sufren daño irreparable (fig. 23-7). La **Bax**, una proteína proapoptósica miembro de la familia Bcl-2, sufre inducción y se inserta en la membrana mitocondrial para formar un canal que permite a la citocromo *c* salir de la mitocondria.

La citocromo *c* en el citoplasma desencadena la formación del **apoptosoma**, un complejo proteico grande cuya formación también requiere ATP. El apoptosoma es característico de la apoptosis desencadenada por señales

internas. Para que este complejo se forme, la citocromo *c* citoplásmica activa a la proteína adaptadora del **factor apoptótico activador de proteasas** (Apaf-1, *apoptotic protease activating factor*), que a su vez activa a la caspasa 9. La caspasa 9 activa inicia la cascada proteolítica de las **caspasas**, que escinde y destruye a las proteínas celulares y al ADN para provocar la muerte celular por apoptosis ([fig. 23-8](#)).

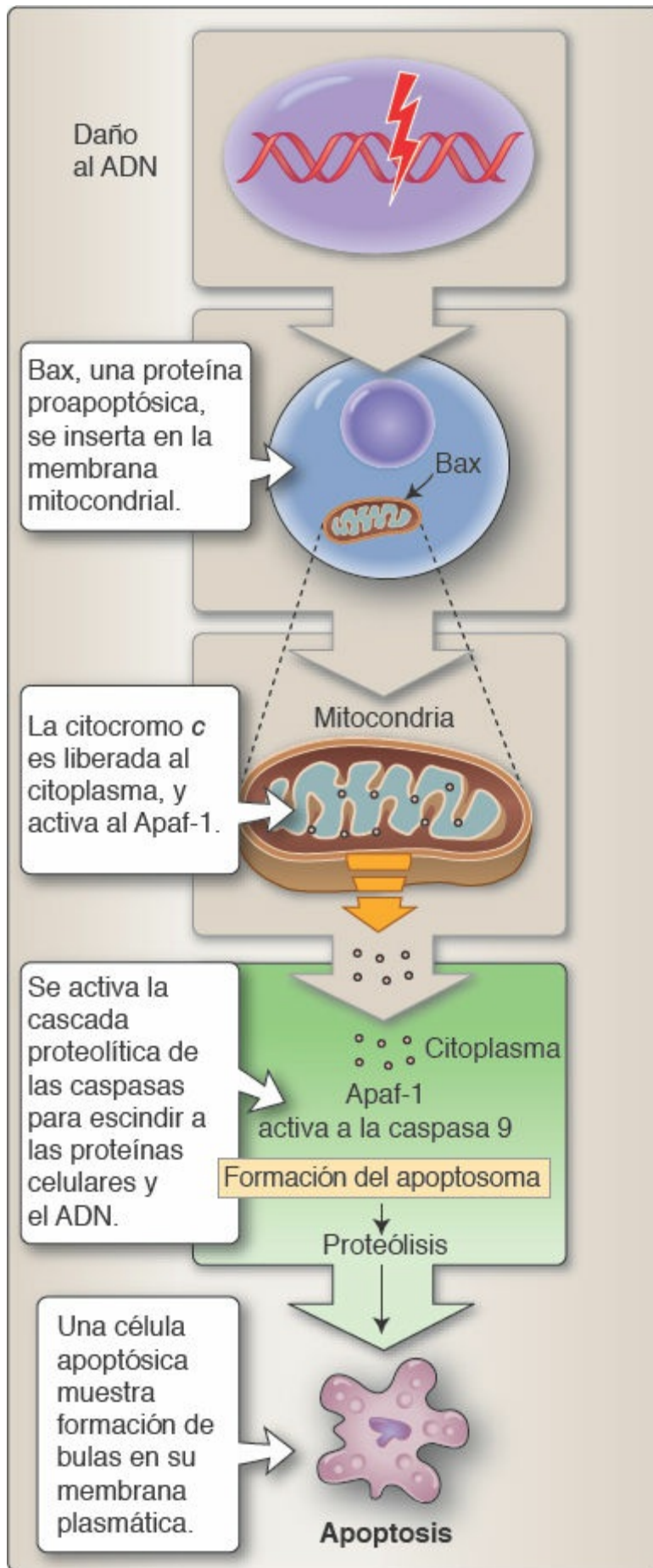


Figura 23-7

Apoptosis celular mediada por la formación del apoptosoma.

- 2. Receptores de muerte:** el **programa externo** que estimula la apoptosis actúa por medio de **receptores de muerte** que son miembros de la super-familia del gen del **receptor del factor de necrosis tumoral** (*tumor necrosis factor receptor*, TNFR). Miembros específicos de esta familia reconocen ligandos específicos, pero no todos los miembros de la familia del TNF desencadenan la muerte celular. Los que lo hacen poseen una secuencia citoplásmica homóloga denominada “**dominio de muerte**” (DD, *death domain*). Moléculas adaptadoras como FADD (*Fas-associated death domain*) y TRADD (*TNFR-associated protein*) contienen este tipo de DD; interactúan con los receptores de muerte para transmitir la señal apoptótica a la maquinaria de muerte mediante la activación de la caspasa 8 o 10 ([fig. 23-9](#)).

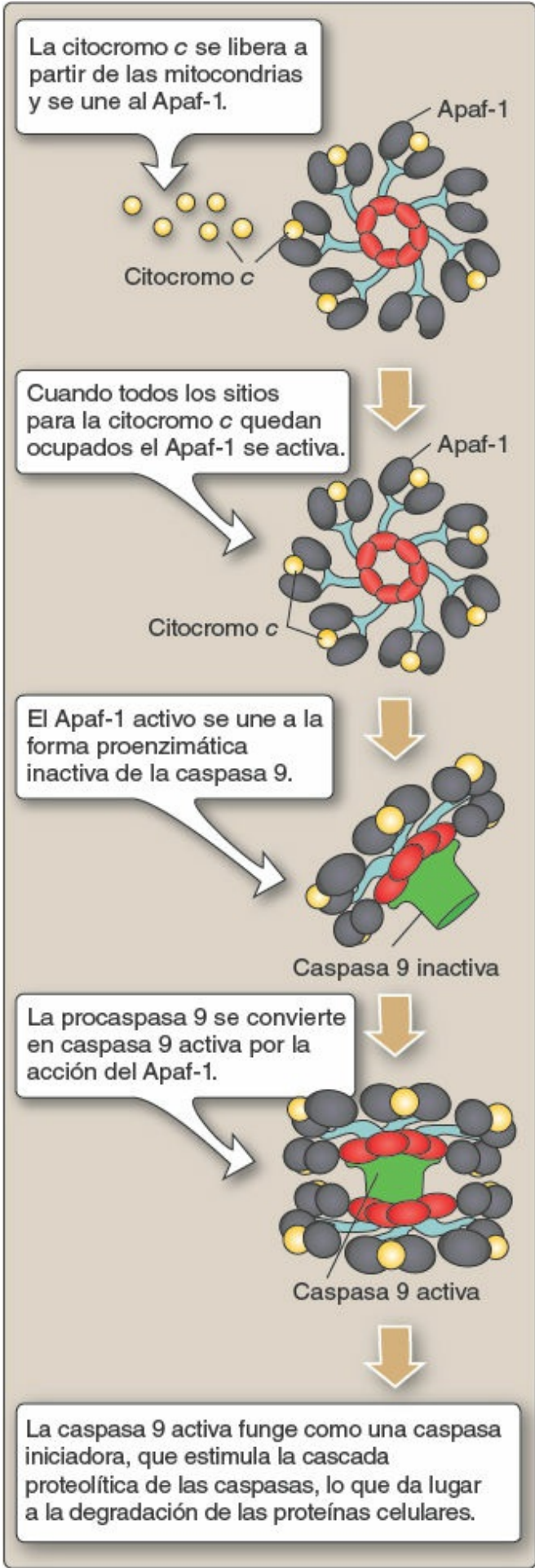


Figura 23-8

Activación del Apaf-1 por la citocromo *c* y formación del apoptosoma.

El **receptor de muerte Fas** es un miembro de la superfamilia del TNFR que desencadena la muerte celular por apoptosis cuando se une a él el **ligando de Fas** (FasL, también conocido como CD178). Las células T citotóxicas expresan FasL, que interactúa con el receptor de muerte Fas en las células del hospedero infectadas por virus, con el objetivo de estimular su muerte por apoptosis. El TNFR1 también está implicado en la señalización de la muerte, pero su capacidad para inducirla es débil en comparación con la del Fas (CD95).

Apoptosis inducida por el ligando del Fas

Un trímero de FasL anclado a la membrana en la superficie de una célula adyacente induce la trimerización del receptor Fas (fig. 23-10). Esto incita la conjunción de receptores DD, que reclutan entonces a la proteína adaptadora citosólica FADD al unirse a sus dominios de muerte. La FADD no sólo contiene un DD, sino también un dominio efector de muerte (DED, *death effector domain*) que se une a un dominio análogo repetido en tándem ubicado al interior de la procaspasa 8, la forma inactiva o zimógeno de la caspasa 8. El complejo formado por el receptor Fas (trímero), la FADD y la caspasa 8 se denomina complejo de señalización de inducción de muerte (DISC, *death-inducing signaling complex*). Con el reclutamiento de la FADD la procaspasa 8 puede activarse. La caspasa 8 activa entonces a caspasas distales y compromete a la célula a la apoptosis. La apoptosis desencadenada por FasL-Fas (CD178:CD95) desempeña un papel fundamental en la regulación del sistema inmunitario.

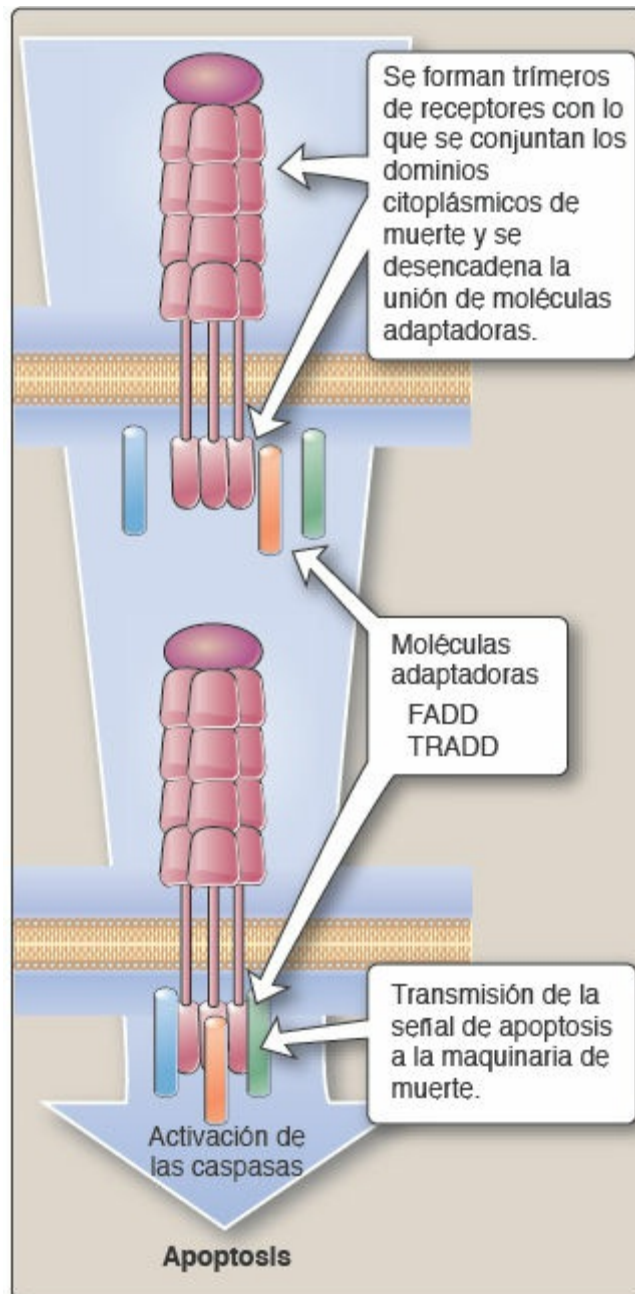


Figura 23-9
Inicio de la apoptosis mediado por receptores de muerte.

C. Proteasas de la familia caspasa

De manera independiente a si la apoptosis se estimula por medio de apoptosomas o receptores de muerte, las proteasas de la familia caspasa son estimuladas para degradar los componentes en la célula apoptótica. Las caspasas son proteasas (enzimas cuyos sustratos son proteínas) efectoras importantes de la muerte celular por apoptosis. Son miembros de la clase de proteasas de cisteína, que se denominan así por el residuo del aminoácido cisteína ubicado en el sitio catalítico de la molécula de la enzima. Las caspasas se sintetizan en forma de zimógenos inactivos o proenzimas, y se activan para convertirse en proteasas funcionales cuando se les requiere. Esta modificación postransduccional asegura que las enzimas pueden activarse con rapidez una vez que se les necesita en una célula en

apoptosis.

1. Clasificación de las caspasas: las caspasas se agrupan con base en su función (fig. 23-11). Se han identificado en el humano 11 miembros de la familia de las caspasas. Algunas no participan en la apoptosis. La caspasa 1 está implicada en la maduración de las citocinas, las caspasas 4 y 5 participan en la inflamación, y la caspasa 14 es importante en el desarrollo de la piel. Las caspasas remanentes están implicadas en la apoptosis y se agrupan en las familias iniciadoras o efectoras de caspasas apoptóticas.

Las **caspasas iniciadoras** incluyen las caspasas 2, 8, 9 y 10. Poseen regiones o dominios característicos, como los dominios de reclutamiento de caspasas (CARD, *caspase recruitment domains*) en las caspasas 2 y 9, y el DED en las caspasas 8 y 10, que permiten a la proteasa interactuar con moléculas que regulan su actividad. Las caspasas iniciadoras escinden a las formas proenzimáticas inactivas de las caspasas efectoras, lo que da lugar a su activación.

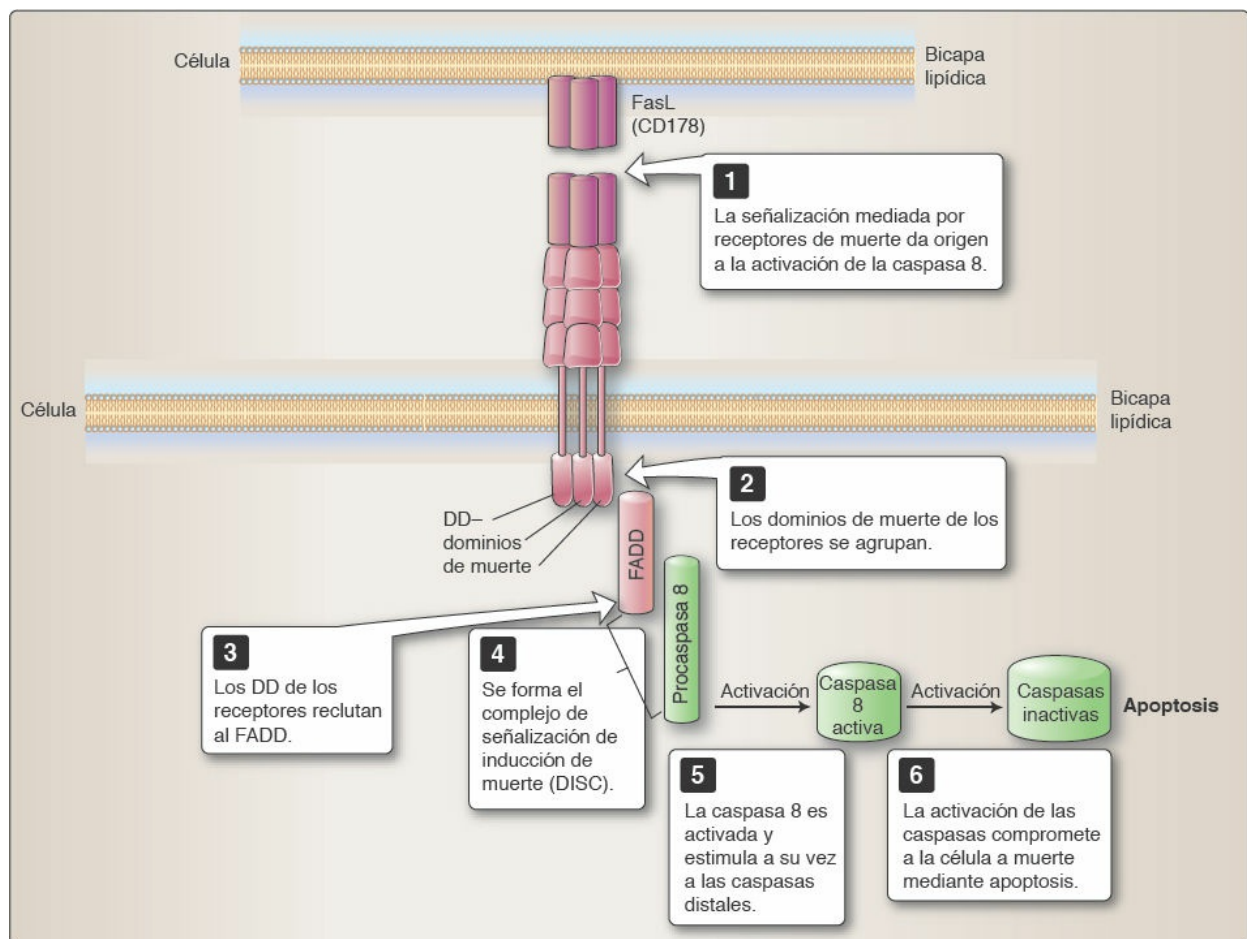


Figura 23-10.

Apoptosis como consecuencia de la unión del ligando de Fas (FasL) al receptor Fas.

Las **caspasas efectoras** incluyen las caspasas 3, 6 y 7. Estas “caspsas verdugo” escinden por medios proteolíticos a los sustratos proteicos dentro de la célula, lo que induce la muerte celular por apoptosis.

2. Cascada de las caspasas: este proceso corresponde a la activación proteolítica secuencial de una caspasa tras otra, de manera ordenada, al inicio de la apoptosis. Los inhibidores de las caspasas regulan el proceso. La cascada puede ser activada por distintos estímulos, entre ellos el apoptosoma, los receptores de muerte y la granzima B liberada por las células T citotóxicas.

El apoptosoma y los receptores de muerte activan a las caspasas iniciadoras, pero a diferentes tipos. En tanto el apoptosoma activa la caspasa 9, los receptores de muerte activan las caspasas 8 y 10. La granzima B, liberada por las células T citotóxicas, activa las caspasas 3 y 7, que son caspasas efectoras.

Caspasas:	Papel:
Caspasa 1	Maduración de las citocinas
Apoptósicas:	
Caspasas 2,8,9,10	Caspasas iniciadoras
Caspasas 3,6,7	Caspasas efectoras
Caspasas 4,5	Inflamación
Caspasa 14	Desarrollo cutáneo

Figura 23-11
Clasificación y papeles de las caspasas.

3. Blancos de las caspasas: proteínas tanto nucleares como citoplásmicas son blancos de degradación para las caspasas. En muchos casos el papel preciso que desempeña la escisión de los sustratos de las caspasas no se comprende, y a menudo no está claro el modo en que la destrucción de la proteína se relaciona con la apoptosis. Las lamininas nucleares, proteínas fibrosas estructurales del núcleo, son blancos de las caspasas.

De manera adicional se escinde el factor 45 de fragmentación del ADN/ inhibidor de la ADNasa activada por caspasas, lo que permite a la ADNasa activada por la caspasa ingresar al núcleo y fragmentar al ADN, acción que produce el patrón en escalera característico del ADN en las células apoptósicas (fig. 23-12). El ADN es escindido por una endonucleasa para obtener fragmentos que son múltiplos de un mismo tamaño, que corresponde a la longitud del rizo del nucleosoma, por ejemplo, 2, 4, 6, 8, etc. El ADN de las células en apoptosis se distribuye y forma una escalera distintiva de 180 bp. También se sabe que la polimerasa de ribosa-poliADP sufre proteólisis generada por las caspasas durante el proceso apoptótico, al igual que la Bid, un miembro de la familia Bcl-2.

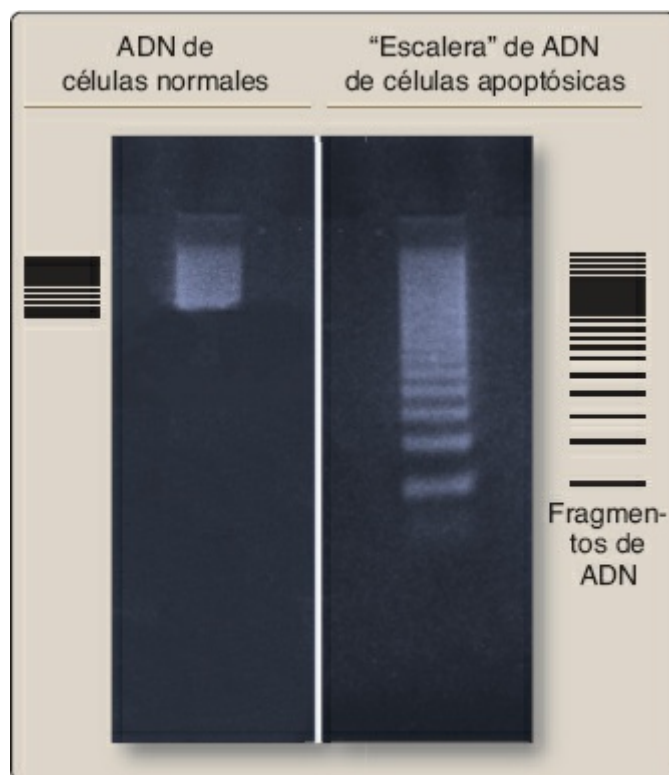


Figura 23-12
Fragmentación o escalera de ADN en las células apoptóticas.

D. Familia Bcl-2

También válido para las caspasas, de manera independiente a si la apoptosis se inicia en una célula mediante un programa interno que requiere del apoptosoma o por receptores de muerte y estimulación externa, se recurrirá a los miembros de la familia Bcl-2 de proteínas para completar el proceso de apoptosis. En las células inducidas a sufrir apoptosis, el índice de proteínas prosupervivencia y proapoptóticas cambia en favor de las segundas. Muchas de estas proteínas prosupervivencia y proapoptóticas son miembros de la familia de proteínas Bcl-2.

Los miembros prosupervivencia (antiapoptóticos) de la familia Bcl-2 incluyen a **Bcl-2** y **Bcl-xL**, en tanto entre los miembros proapoptóticos están **Bak** y **Bax** (fig. 23-13).

Cuando el programa interno del apoptosoma estimula la apoptosis, la **Bax** proapoptótica sufre inducción y se inserta en la membrana mitocondrial para formar un canal que permite a la citocromo *c* salir de la mitocondria. Por lo regular la señalización por receptores de muerte da origen a la activación de la caspasa 8, que cataliza la escisión de Bid en tBid (fig. 23-14). En respuesta Bak y Bax pueden entonces translocarse del citosol a la membrana mitocondrial externa, hacerla permeable y facilitar la liberación de proteínas proapoptóticas, entre otras la citocromo *c* y la Smac/DIABLO, un antagonista de los inhibidores de las proteínas de la apoptosis (IAP, *inhibitors of apoptosis proteins*).

E. Apoptosis en la enfermedad

La apoptosis es necesaria para el desarrollo y la actividad fisiológica, de modo

que es inevitable que las mutaciones de los mediadores de la apoptosis puedan traer consigo enfermedades que van desde el cáncer (apoptosis insuficiente) hasta la enfermedad de Alzheimer (apoptosis excesiva). Algunos otros trastornos neurodegenerativos vinculados con el envejecimiento, como la enfermedad de Huntington y la de Parkinson, implican la muerte celular apoptósica de células normales funcionales cuya supervivencia beneficiaría al individuo.

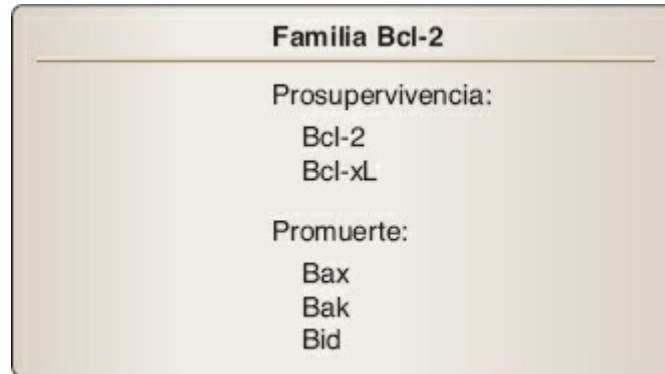


Figura 23-13

Miembros pro-supervivencia y pro-muerte de la familia Bcl-2.

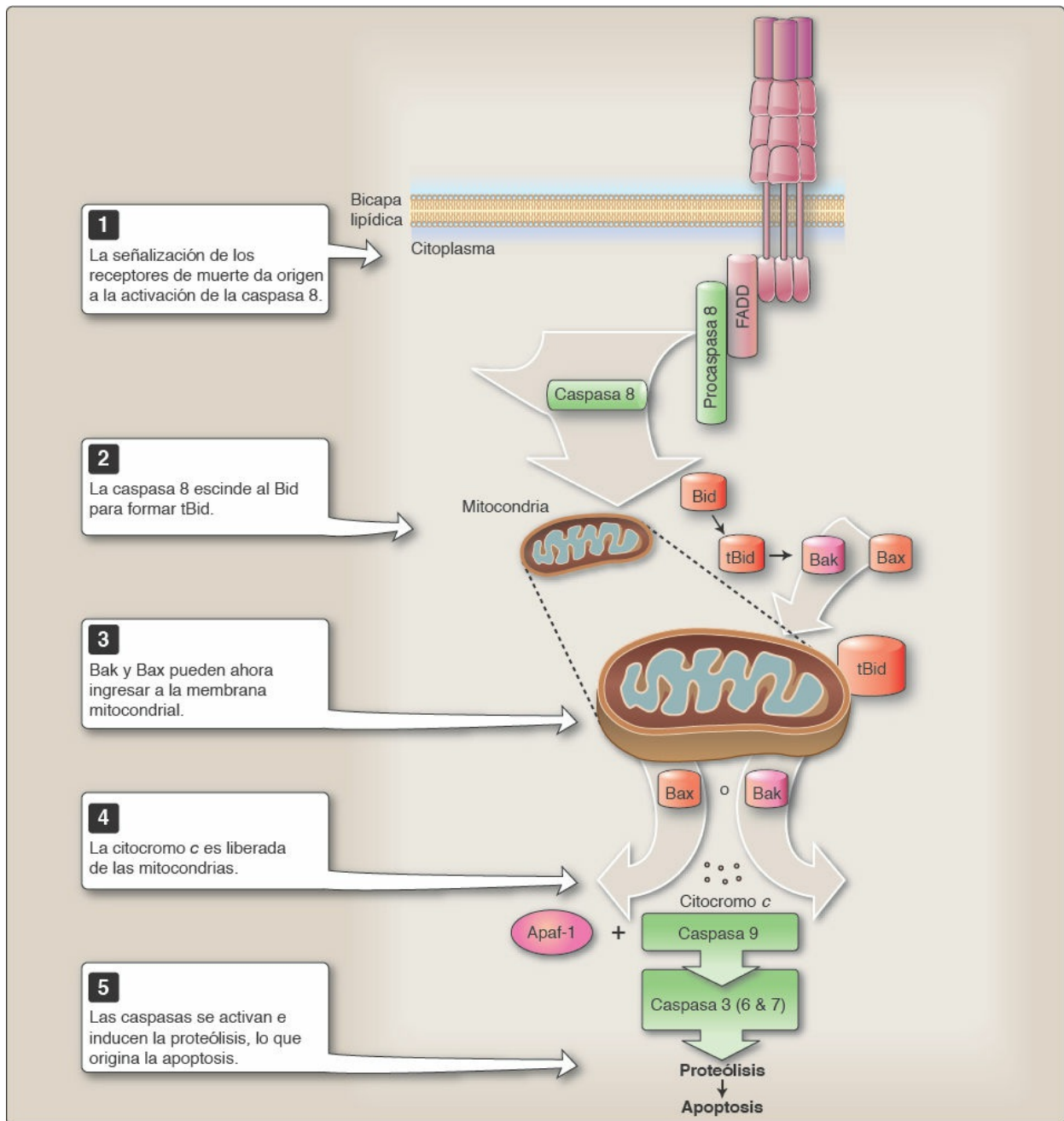


Figura 23-14
Miembros de la familia Bcl-2 en la apoptosis.

1. Cáncer: el cáncer surge cuando el equilibrio homeostático entre la división celular y la apoptosis se altera. Muchas células cancerosas tienen mutaciones que les permiten sobrevivir en vez de sufrir apoptosis. La menor apoptosis de las células cancerosas puede derivar de una expresión alterada de las proteínas reguladoras de la apoptosis.

Por ejemplo, la sobreexpresión de la proteína antiapoptósica Bcl-2 en los linfocitos que también expresan al oncogén *myc* y las translocaciones cromosómicas que desplazan al gen Bcl-2 a un sitio contiguo al locus de la cadena pesada de las inmunoglobulinas pueden derivar en un linfoma. El gen Bcl-2 también se ha implicado en los carcinomas mamarios, prostáticos y

pulmonares, y en el melanoma. Otro ejemplo es el Apaf-1, que suele facilitar la activación de la caspasa 9 por el apoptosoma (véase [fig. 23-8](#)). Se ha identificado una variedad mutada de Apaf-1 en los tumores prostáticos, lo que permite a estas células tumorales escapar de la muerte celular por apoptosis debido a que el apoptosoma no puede ensamblarse en forma apropiada.

La apoptosis también se relaciona con las terapias contra el cáncer. Se piensa que el tratamiento con radiación ionizante ayuda a reactivar las vías apoptóticas inactivas en las células cancerosas. Y la resistencia a la quimioterapia contra el cáncer en algunos tumores también puede deberse a la sobreexpresión de la Bcl-2 y la apoptosis deficiente subsecuente. Algunos tratamientos nuevos contra el cáncer están diseñados para activar al apoptosoma, y otros para estimular a las caspasas.

- 2. Trastornos autoinmunitarios:** artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y diabetes mellitus tipo 1 son ejemplos de trastornos autoinmunitarios que pueden derivar en parte de la apoptosis deficiente (véase *LIR. Inmunología, cap. 16*). Una característica prominente de las enfermedades autoinmunitarias es la incapacidad de las células T que reconocen lo propio de sufrir una selección negativa mediante apoptosis. Las células autorreactivas sobreviven así y proliferan. La apoptosis deficiente se ha atribuido en ocasiones a una expresión anómala de las proteínas implicadas en la señalización apoptótica. Por ejemplo, algunos estudios indican que las células T que infiltran el sinovio reumatoide expresan concentraciones altas de Bcl-2 y son refractarias a la apoptosis inducida por Fas. Los receptores de muerte Fas defectuosos y el incremento de la apoptosis en los islotes pancreáticos pueden causar la destrucción de las células beta del páncreas y el desarrollo de diabetes mellitus tipo 1.

La apoptosis intensa también puede impactar en la evolución de la infección por el **virus de inmunodeficiencia humana** (VIH) al estado de inmunocompromiso del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). La depleción apoptótica inapropiada de células T colaboradoras CD4⁺ causa una disminución marcada de este tipo de células en los individuos afectados. Algunas proteínas del VIH inactivan a la Bcl-2 antiapoptótica, en tanto otras proteínas del virus promueven la apoptosis mediada por Fas.

- 3. Enfermedades neurodegenerativas:** otros tipos de trastornos también pueden deberse en parte a una mayor apoptosis. La **esquizofrenia**, un trastorno neurodegenerativo crónico, se caracteriza por ideas delirantes, alucinaciones y cambios del estado emocional. Si bien los mecanismos que subyacen a estos defectos se desconocen en gran medida, información *post mortem* reciente señala la participación de la apoptosis neuronal anómala. Las proteínas reguladoras de la apoptosis y los patrones de fragmentación del ADN parecen estar alterados en varias regiones corticales en individuos con esquizofrenia. En personas con **enfermedad de Alzheimer** la apoptosis localizada puede contribuir a una pérdida temprana de neuritas y sinapsis, lo que conduce a la declinación cognitiva inicial. Además, muchos pacientes infectados con VIH

desarrollan un síndrome de deterioro neurológico conocido como **demencia asociada con VIH (DAV)**. La DAV parece estar vinculada con la caspasa 3 activa en las regiones cerebrales afectadas, lo que ha conducido a especular que las intervenciones farmacológicas dirigidas a inhibir la vía de las caspasas pueden ser benéficas para detener la apoptosis destructiva en estas regiones.

F. Valoración de la apoptosis en el laboratorio

Existen varios ensayos de laboratorio para valorar la apoptosis. Además de los métodos descritos más adelante, también puede recurrirse al análisis de la expresión de proteínas proapoptósicas, como la Bax, y a la cuantificación de la actividad de las caspasas.

- 1. Escalera de ADN:** la visualización de la **escalera de ADN** es quizá la técnica más antigua disponible para detectar la presencia de apoptosis. Debido a que el ADN genómico de las células apoptóticas se degrada en fragmentos con cerca de 180 bp, la electroforesis con gel de agarosa revela un aspecto característico en escalera (véase [fig. 23-11](#)).
- 2. TUNEL:** el método **TUNEL**, sigla integrada a partir de *terminaluridine deoxynucleotidyl transferase nickendlabeling*, detecta la fragmentación del ADN con base en la presencia de roturas de las cadenas o indentaciones en el ADN. La enzima transferasa del desoxinucleotidilo terminal cataliza la adición de residuos de trifosfato de desoxiuridina (dUTP) marcados para el experimento.
- 3. Anexina 5:** el ensayo de afinidad Anexina 5 también es útil para detectar las células en un proceso temprano de apoptosis. Las anexinas son una familia de proteínas que se unen a los fosfolípidos de las membranas celulares. La anexina 5 se une a la fosfatidilserina, que en las células sanas se encuentra en la lámina interna de la membrana. Poco después de que la célula da los primeros pasos hacia la muerte celular programada, la fosfatidilserina se traslapa a la lámina externa de la membrana. Puede usarse un anticuerpo marcado contra la anexina 5 para detectar a las células que exhiben fosfatidilserina en su lámina externa, lo que revela que han iniciado el proceso de apoptosis.
- 4. Citometría de flujo:** este procedimiento puede utilizarse para medir el **tamaño** y la **granularidad de las células** de una población, que difieren entre las células apoptóticas y las normales. Debido a que las células apoptóticas pierden tamaño, la dispersión frontal revelará la menor intensidad de la población apoptótica en comparación con las células normales. La granularidad de las células apoptóticas aumenta en comparación con la de las células normales, como lo revela la dispersión lateral.

Resumen del capítulo

- La muerte celular ocurre por medio de uno de dos procesos: necrosis, un proceso patológico, o apoptosis, un proceso fisiológico.
- Las células necróticas se rompen y liberan su contenido, incluidas sus enzimas, en el medio circundante,

situación que a menudo induce una respuesta inflamatoria.

- Las células apoptóticas sufren una forma de muerte celular programada, con abombamiento, mas no rotura, de sus membranas. Su inclusión en células fagocíticas impide que su muerte genere un proceso inflamatorio.
- La apoptosis es importante para la eliminación de las células dañadas, durante el desarrollo y para la homeostasis tisular.
- La apoptosis se puede estimular por un proceso interno que da origen al ensamblaje de un apoptosoma, o por señales extracelulares mediadas por receptores de muerte.
- Las células apoptóticas muestran un cambio en su índice de proteínas proapoptóticas y prosupervivencia de la familia Bcl-2, en favor de las primeras.
- Las proteasas caspasas catalizan la escisión de las proteínas celulares, lo que culmina con la apoptosis.
- La apoptosis insuficiente de ciertas células puede dar origen al cáncer y a trastornos autoinmunitarios, en tanto una apoptosis excesiva puede determinar enfermedades neurodegenerativas y participar en el desarrollo del SIDA en la infección por VIH.

Preguntas de estudio

Elija la RESPUESTA correcta.

23.1 Se sospecha que un hombre de 64 años de edad sufrió una lisis masiva de eritrocitos. ¿Los resultados positivos de cuál de las pruebas siguientes ayudarían a confirmar esta sospecha?

- A. Anexina 5.
- B. Actividad de las caspasas.
- C. Escalera de ADN.
- D. LDH en suero.
- E. Ensayo TUNEL.

Respuesta correcta = D. La lisis masiva de eritrocitos ocurre por necrosis, que va acompañada de la liberación de enzimas intracelulares, entre ellas LDH, hacia la sangre del paciente. Los ensayos de anexina 5, actividad de las caspasas, escalera de ADN y TUNEL se utilizan para detectar células apoptóticas. Debido a que los eritrocitos no contienen ADN genómico, la medición del escalonamiento del ADN en los eritrocitos no es posible.

23.2 Una niña de 8 años de edad sufre una lesión en el brazo, que desencadena una respuesta inflamatoria que genera dolor y tumefacción. ¿Cuál de los siguientes es característico en las células que mueren y desencadena esta respuesta?

- A. Activación de la caspasa 3 para escindir proteínas celulares.
- B. Liberación de la citocromo *c* de las mitocondrias.
- C. Unión de un ligando extracelular al receptor de muerte Fas.
- D. Incremento de la proporción intracelular de Bax respecto de Bcl-2.
- E. Rotura de las membranas plasmáticas durante el proceso.

Respuesta correcta = E. La rotura de las membranas plasmáticas es característica en las células necróticas, e induce una respuesta inflamatoria como consecuencia de su muerte. Las otras opciones se relacionan con la muerte celular por apoptosis, que no estimula la inflamación.

23.3 Se induce la muerte de una célula durante el desarrollo normal, y en ella se forma un apoptosoma. ¿Cuál de los siguientes se requiere para este proceso?

- A. Energía en forma de ATP.
- B. Señalización mediada por receptores de muerte Fas.
- C. Pérdida celular de mitocondrias.
- D. Rotura de la membrana plasmática.
- E. Liberación de enzimas a partir de las células.

Respuesta correcta = A. La formación del apoptosoma en respuesta a las señales de apoptosis internas requiere energía en forma de ATP. El FasL envía señales por medio de receptores de muerte Fas cuando estas provienen de fuentes externas. La pérdida de las mitocondrias, la rotura de la membrana plasmática y la liberación de enzimas ocurren durante la muerte celular por necrosis.

23.4 Se cultiva en el laboratorio una población de células y se observa que el número total de células viables disminuye. El análisis de la proteína Bax revela que su expresión aumentó. ¿Cuál de los siguientes hallazgos puede utilizarse para confirmar que ocurre apoptosis en esta población celular?

- A. Incremento de la expresión de la proteína Bcl-2
- B. Enzimas intracelulares en el medio de cultivo
- C. Fosfatidilserina en la lámina externa de la membrana
- D. Liberación de mitocondrias a partir de las células que mueren
- E. Visualización de membranas plasmáticas rotas

Respuesta correcta = C. La fosfatidilserina es un fosfolípido que suele ubicarse en la lámina interna de la membrana plasmática. Sin embargo, durante la apoptosis aparece en la lámina externa. La unión de la anexina 5 a la fosfatidilserina también puede utilizarse para detectarla en la membrana externa. Bcl-2 es una proteína antiapoptótica y no se incrementaría durante la apoptosis. Las células necróticas cuyas membranas plasmáticas se rompen liberan sus enzimas intracelulares y mitocondrias.

23.5 ¿En cuál de las condiciones siguientes pueden los niveles elevados de muerte celular apoptótica inducir enfermedad?

- A. Cáncer mamario
- B. VIH/SIDA
- C. Linfoma
- D. Artritis reumatoide
- E. Lupus eritematoso sistémico

Respuesta correcta = B. La evolución de la infección por VIH a SIDA implica la depleción por apoptosis de las células T ayudadoras CD4⁺. La apoptosis insuficiente se observa en el cáncer, como el de mama y el linfoma, y también en trastornos autoinmunitarios, como la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico.

24 Envejecimiento y senescencia

I. GENERALIDADES

El envejecimiento se refleja en los cambios que ocurren a lo largo de la vida de un individuo. También se describe como una declinación de la función biológica con el paso del tiempo. Existen varias hipótesis para explicar el proceso de envejecimiento en las células eucariotas. Características del envejecimiento, entre otras el encanecimiento, formación de arrugas y deterioro visual, afectan a todos los individuos que llegan a una edad más avanzada, y son independientes de las enfermedades que se vinculan con el proceso de envejecimiento, como la enfermedad cardíaca, la diabetes mellitus tipo II y el cáncer.

La senescencia es el proceso por el cual las células eucariotas diploides normales pierden su capacidad para dividirse, lo que contribuye al proceso de envejecimiento. El envejecimiento y la senescencia están relacionados, ya que las células de los adultos pueden dividirse un número menor de veces que aquellas de los neonatos. Las células del humano no conservan su capacidad para dividirse de manera indefinida sino que, después de cierto número de divisiones, según el tipo celular, ya no pueden reproducirse. Una vez que esto ocurre las células se describen en un estado de senescencia replicativa. Se sabe que varios genes participan en el control de la senescencia replicativa. Mientras la senescencia de ciertos tipos de células en individuos más jóvenes puede proteger del desarrollo del cáncer, al pasar el tiempo y una vez que se acumula un número suficiente de células senescentes se desarrollan los fenotipos del envejecimiento y las patologías que se relacionan con ellos.

II. INGRESO A LA SENESCENCIA

Las células senescentes están vivas, funcionan y tienen actividad metabólica, pero ya no pueden dividirse. El número finito de divisiones que las células humanas pueden sufrir fue descrito por vez primera por el Dr. Leonard Hayflick en la década de 1960 al utilizar datos de fibroblastos humanos. Sus hallazgos revelaron que la senescencia replicativa depende del número de divisiones celulares que la célula ha completado durante su periodo de vida—no del tiempo total que ha pasado en las fases activas del ciclo celular. También depende del tipo de célula. En tanto ciertas células, como aquellas de la línea germinal, se dividen en forma indefinida, casi todas las otras células normales del organismo dejan de dividirse e ingresan a una fase senescente sin división al tiempo que envejecen.

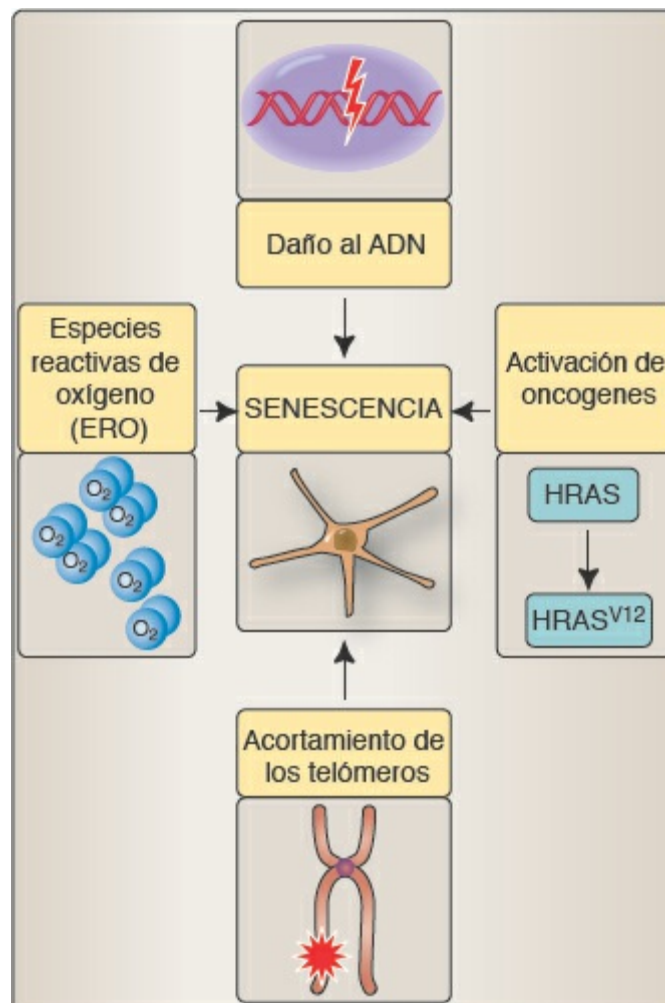
Las células que proliferan alcanzan el número límite de divisiones celulares que

pueden sufrir en gran medida debido a que tras ciclos repetidos de replicación del ácido desoxirribonucleico (ADN) pierden la capacidad para copiarlo completo hasta el extremo del cromosoma, lo que hace que los telómeros se acorten de manera progresiva (véase también el [cap. 7](#)). Las células con telómeros cortos suelen ingresar entonces a la senescencia.

A. Incapacidad para desarrollar senescencia

La transcriptasa reversa de la telomerasa es parte del complejo enzimático de la telomerasa y actúa para elongar los telómeros mediante la adición de nucleótidos repetidos en una secuencia TTAGGG al final del telómero, lo que la protege de la degradación tras rondas múltiples de división celular. Si esta enzima actúa en las células que debieran haber ingresado a la senescencia pueden seguir su división.

Las células con telómeros acortados suelen ingresar a la senescencia. Sin embargo, las que no desarrollan senescencia y siguen proliferando a menudo adquieren aberraciones cromosómicas que pueden dar origen al cáncer. Así, la respuesta de senescencia representa un mecanismo a prueba de fallas que existe para ayudar a prevenir la transformación maligna. Se reconoce que la acumulación del daño en el ADN, la expresión inapropiada de oncogenes y la generación de especies reactivas de oxígeno (ERO) inducen la senescencia ([fig. 24-1](#)).



B. El fenotipo senescente

Las células senescentes muestran varias características que las diferencian de las células silentes en reposo que aún son capaces de dividirse. Se considera que las células senescentes están en un estado de diferenciación terminal que no puede ser revertido por los estimuladores fisiológicos del crecimiento. Las células senescentes, si bien son incapaces de multiplicarse, suelen ser viables y tener actividad metabólica, sobreviven a largo plazo y resisten la apoptosis (fig. 24-2). Estas células también expresan una actividad enzimática de galactosidasa beta asociada con la senescencia (SA-B-gal, *senescence-associated beta-galactosidase*).

1. Detención irreversible del ciclo celular: la detención del crecimiento de las células senescentes suele ocurrir en la fase G₁ y va acompañada de un incremento de la expresión de los inhibidores del ciclo celular y una menor expresión de los reguladores del mismo, como la ciclinas y los factores de transcripción (E2F; véase cap. 21) que son necesarios para el avance normal por el ciclo celular.

Los inhibidores p21 y p16 de las cinasas dependientes de ciclinas son mediadores importantes del envejecimiento y la enfermedad relacionada con la edad. Actúan para inactivar a las cinasas dependientes de ciclinas (cap. 21), que mantienen a la proteína del retinoblastoma (RB) en su estado hipofosforilado activo, necesario para bloquear la progresión del ciclo celular en la fase G₁.

2. Modificación de la cromatina: el **remodelamiento de la cromatina** es una modificación estructural que permite regular la capacidad de la maquinaria de transcripción para unirse al ADN, y es un medio para controlar la expresión genética. Con el envejecimiento se observan deficiencias del remodelamiento de la cromatina. Las células senescentes se caracterizan además por:

a. Cambios en la metilación del ADN: en general al avanzar la edad se observa en todo el genoma una disminución de la metilación del ADN, de manera específica en regiones con secuencias repetitivas. Sin embargo, también existe un aumento de la metilación en los sitios CG identificados en las regiones promotoras de los genes.

b. Desacetilación de las histonas: este tipo de cambio en las histonas crea regiones únicas en la cromatina denominadas **focos de heterocromatina asociados con la senescencia** (SAHF, *senescence-associated heterochromatin foci*). Los SAHF participan en la detención de la proliferación relacionada con la senescencia al secuestrar a genes promotores de la proliferación, entre ellos al de la ciclina A, necesaria para que las células avancen por la fase S. Los SAHF no se relacionan con la detención reversible del ciclo celular en las células silentes (fig. 24-3).

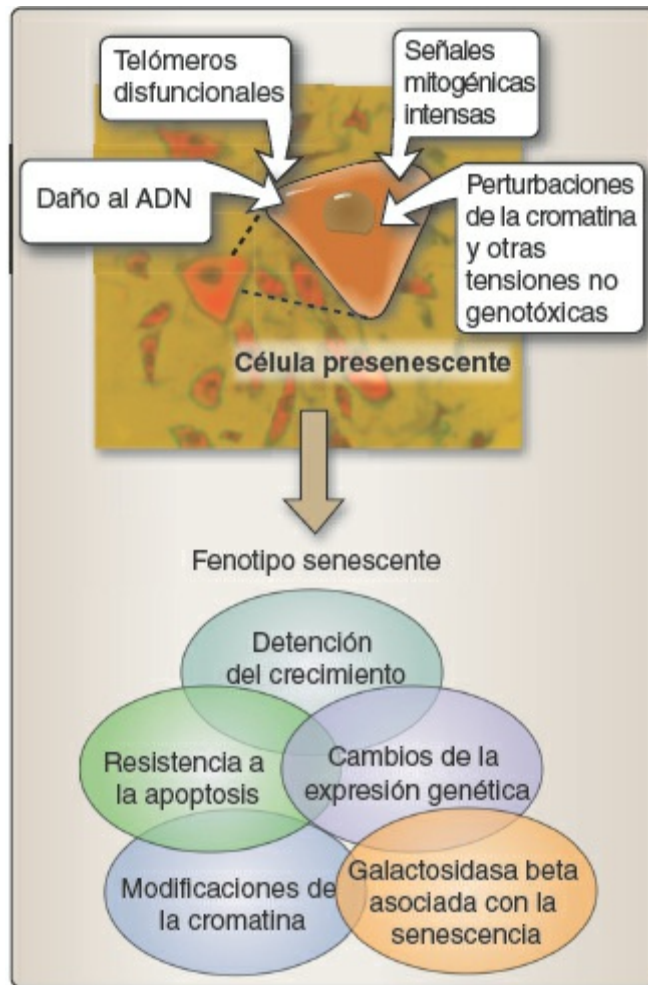


Figura 24-2
El fenotipo senescente.

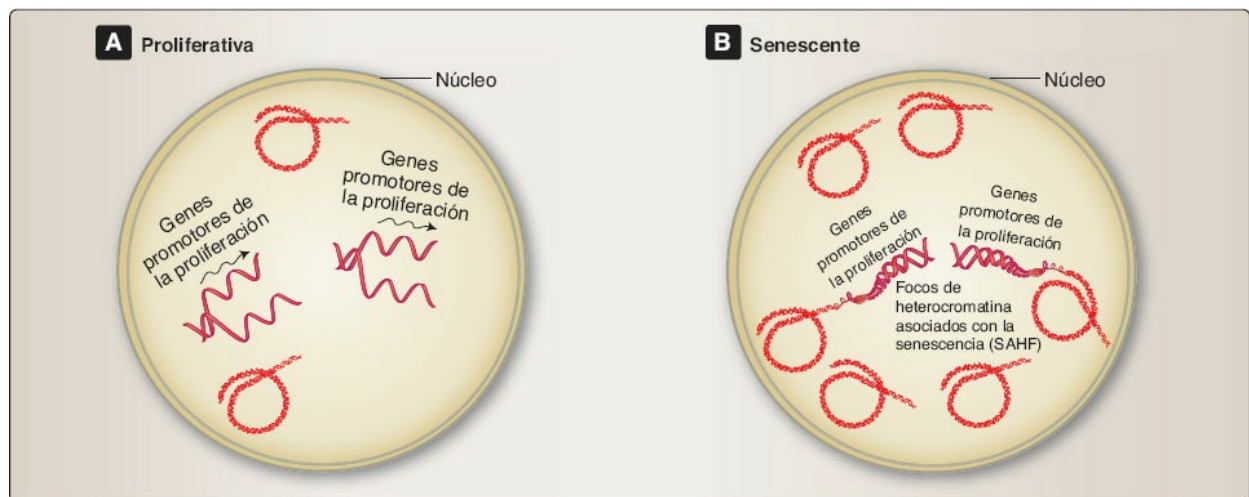


Figura 24-3
Detención de la proliferación relacionada con la senescencia.

3. Sirtuínas: las **sirtuínas** son una familia de proteínas que poseen actividad de desacetilasa dependiente del NAD^+ y participan en la regulación del metabolismo celular y la protección del ADN de los cambios relacionados con

la edad. Las sirtuínas muestran conservación evolutiva, se identifican en los gusanos redondos, las moscas de la fruta, las levaduras y los mamíferos. La primera sirtuína descubierta, el regulador tipo 2 de información silente (Sir2, *silent information regulator*), se identificó en una levadura como una desacetilasa. A partir de entonces se han identificado otras sirtuínas con actividades enzimáticas de otros tipos, entre ellos de lipoamidasa y ribosiltransferasa del ADP, que también requieren NAD^+ . Por efecto de su dependencia del NAD^+ se piensa que son reguladores importantes del metabolismo energético celular.

Al parecer las sirtuínas han evolucionado para responder a la disponibilidad NAD^+ , el cual además de desempeñar un papel importante en el metabolismo energético resulta esencial para la reparación del daño al ADN. Cuando el NAD^+ disminuye en las células la actividad de sirtuína declina, un fenómeno que se observa con el envejecimiento. A nivel sistémico, cuando la biosíntesis del NAD^+ disminuye a la par de la edad, parece ser que la comunicación entre el hipotálamo (centro de control del envejecimiento) y el tejido adiposo (su modulador) se altera.

Reportes recientes verificaron la especulación previa de que las sirtuínas regulan el envejecimiento y la longevidad. Por ejemplo, cuando el cerebro y el hipotálamo de ratones son inducidos a expresar un exceso de sirtuína 1 (SIRT1), la contraparte del Sir2 en el humano, estos muestran signos de envejecimiento en forma tardía y prolongación del periodo de vida. Y se ha demostrado que los ratones en los que se induce la hiperexpresión de otro miembro de las sirtuínas, la SIRT6, tienen vida más prolongada.

- 4. Fenotipo secretor relacionado con la senescencia:** las células senescentes continúan su actividad metabólica y sufren varios cambios de la expresión genética, lo que origina la síntesis de proteínas específicas que son secretadas por estas células. Estas incluyen citocinas proinflamatorias, factores de crecimiento, quimiocinas y enzimas de degradación de la matriz extracelular, que de manera colectiva constituyen lo que se denomina fenotipo secretor asociado con la senescencia (SASP, *senescence-associated secretory phenotype*). Sus componentes pueden variar con base en el tipo celular, pero la consecuencia es el deterioro de la matriz extracelular y la inflamación en el tejido. La inflamación crónica y la disfunción tisular como consecuencia del SASP parecen conducir al envejecimiento y los trastornos crónicos relacionados con este, como la diabetes mellitus tipo II, la enfermedad neurodegenerativa y el cáncer.

Aplicación clínica 24-1: restricción calórica, envejecimiento y vino tinto

La restricción calórica, que consiste en disminuir el consumo de calorías sin que exista desnutrición, se reconoce como importante para prolongar la vida en diversas especies, entre ellas la humana. El consumo de menos calorías también puede ayudar a postergar manifestaciones del envejecimiento, entre ellas la

declinación funcional y las enfermedades relacionadas con la edad. Se tiene conocimiento amplio en torno a los cambios fisiológicos que ocurren cuando los individuos restringen el número de calorías que consumen, pero se sabe mucho menos en cuanto a los mecanismos moleculares implicados. Las sirtuínas pudieran ser moléculas clave que afecten la longevidad en el contexto de la restricción calórica; se ha identificado la inducción de las sirtuínas con la reducción calórica. El resveratrol, un compuesto polifenólico que contiene el vino tinto y ha demostrado imitar los efectos de la restricción calórica, tiene potencial de inducir la expresión de la SIRT1. En respuesta se desencadenan distintos efectos protectores relacionados en el metabolismo celular, que ayudan a inhibir la declinación relacionada con la edad de las funciones normales. La cantidad de resveratrol necesaria es el problema—¡un equivalente a 100 botellas de vino tinto para producir el efecto benéfico observado en animales de laboratorio!

Aplicación clínica 24-2: las progerias y la arquitectura del núcleo

El **síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford (SPHG)**, un síndrome raro causado por una mutación en el gen Lamina A, que codifica a una proteína de soporte nuclear, se caracteriza por un envejecimiento en extremo acelerado. Los individuos afectados muestran un retraso intenso del crecimiento, pérdida de la grasa subcutánea, disminución de la densidad mineral ósea, alopecia y desarrollo muscular deficiente. También muestran gran cantidad de arrugas en la piel y tienen una mayor incidencia de evento vascular cerebral e infarto del miocardio. La esperanza de vida promedio de los individuos con este síndrome es de 12 a 15 años. Resulta interesante que estos pacientes no desarrollan todos los aspectos del envejecimiento. De hecho, no muestran mayor incidencia de cáncer, neurodegeneración u otros trastornos relacionados con la edad, como artritis o cataratas. Sin embargo, en las células de los pacientes con SPHG se identifica un envejecimiento acelerado a nivel molecular, con cambios dramáticos en su estructura (fig. 24-4), al igual que en la cromatina, similares a los observados en personas sanas pero de mucho mayor edad.

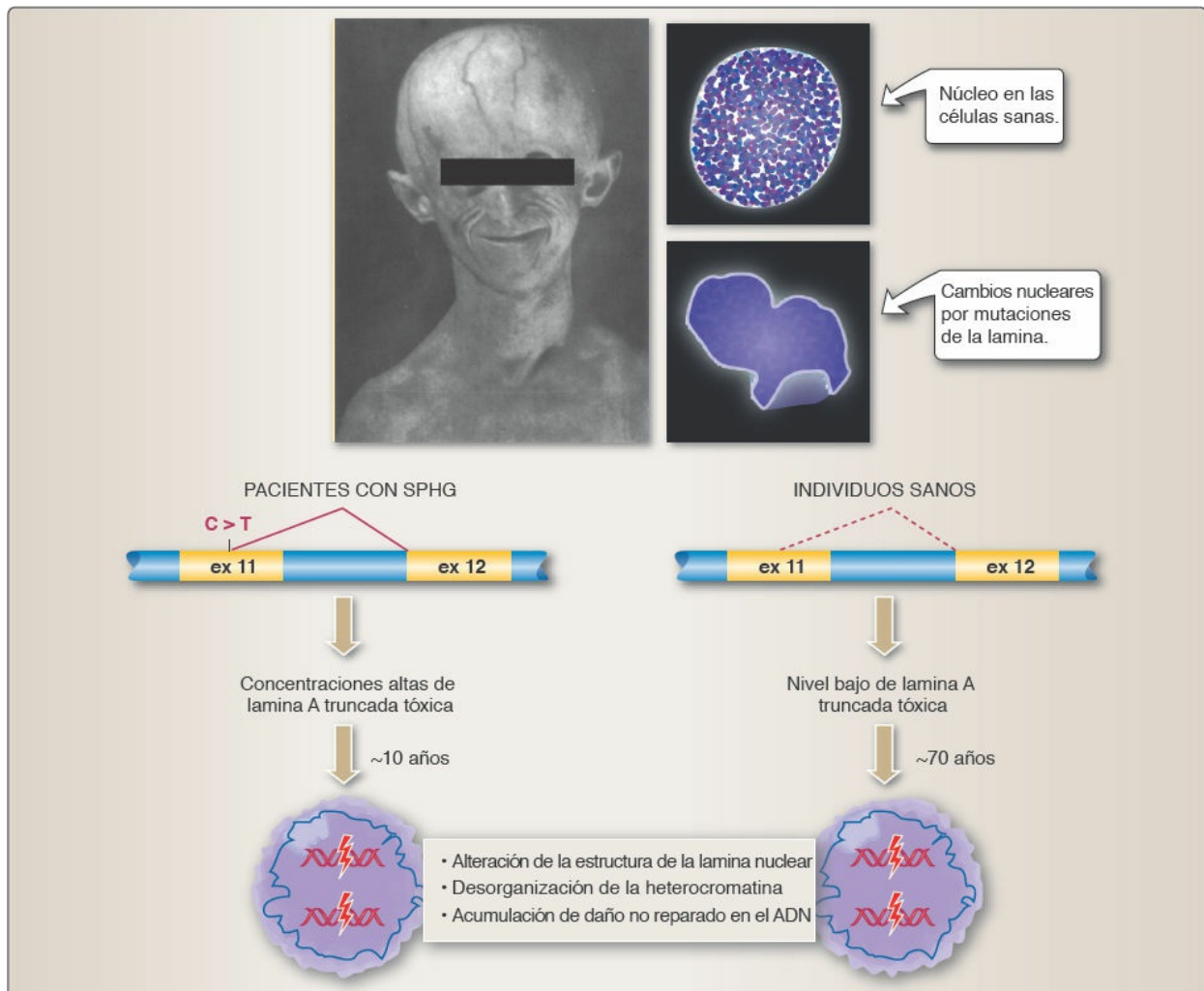


Figura 24-4

Síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford (SPHG) y arquitectura del núcleo.

C. Mecanismos implicados en el envejecimiento

Se han propuesto varias teorías para explicar los cambios que ocurren al tiempo que los humanos envejecen. Sin embargo, la contribución específica de cada una y su importancia relativa en el proceso de envejecimiento en general aún es materia de debate.

- 1. Tensión por replicación del ADN:** definida como una replicación ineficaz del ADN, la tensión por replicación del ADN hace que las horquillas de replicación avancen con lentitud o se detengan. Se conocen muchos factores que contribuyen a este tipo de tensión para la replicación del ADN, entre ellos la regulación negativa de los factores de replicación, la disminución de desoxirribonucleótidos trifosfato (dNTP), y la reducción de la actividad de las helicasas (fig. 24-5).

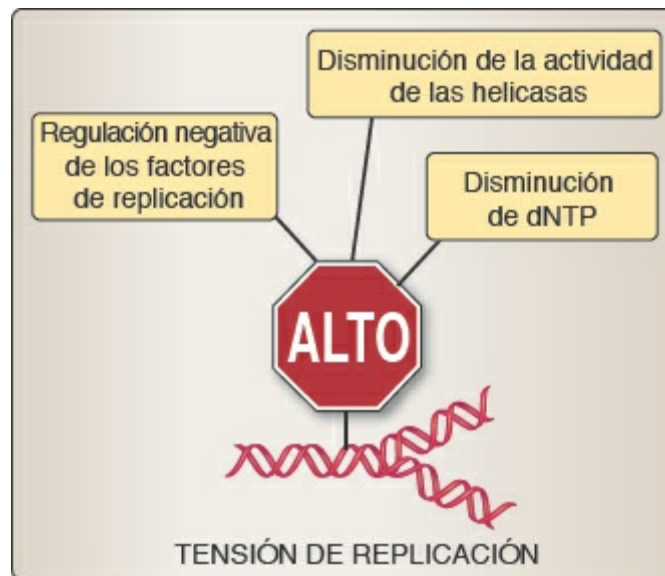


Figura 24-5

Tensión de replicación del ADN.

Las helicasas RecQ son importantes para mantener el genoma, y participan en el desenrollamiento y la facilitación de la replicación del ADN de doble cadena. Ante la menor actividad de la helicasa la replicación no procede con normalidad y contribuye al proceso de envejecimiento. Las mutaciones del gen de la helicasa RecQ WRN causan el **síndrome de Werner** de envejecimiento prematuro. Además del acortamiento del periodo de vida, los individuos con síndrome de Werner muestran encanecimiento y adelgazamiento prematuros del cabello, osteoporosis, diabetes tipo II, cataratas y una incidencia más alta de cáncer.

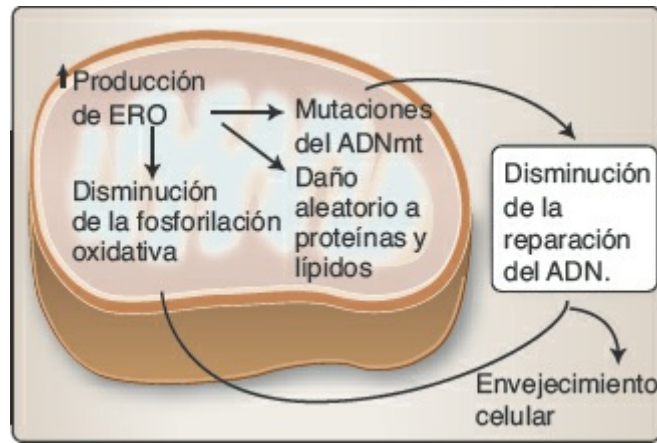


Figura 24-6

Mitocondrias, especies reactivas de oxígeno y envejecimiento.

- 2. Mitocondrias, especies reactivas de oxígeno y envejecimiento:** las mitocondrias tienen su propio genoma, y replican y transcriben su propio ADN de manera independiente al del núcleo. Al igual que el ADN nuclear, el ADN mitocondrial (ADNmt) se expone de manera constante a agentes que lo dañan. La teoría de los radicales libres del envejecimiento propone que este y los trastornos degenerativos relacionados pueden atribuirse a los efectos deletéreos de los radicales libres sobre los componentes celulares. Una de las fuentes de ERO en la célula son los productos de la fosforilación oxidativa que ocurre en las mitocondrias. Así, la teoría de los radicales libres del envejecimiento es en esencia una teoría mitocondrial del envejecimiento. Debido a que el ADNmt es vulnerable al estrés oxidativo por la gran proximidad entre los sitios de producción de ERO y el ADNmt, en este último se acumulan mutaciones de forma progresiva a lo largo de la vida. Estas mutaciones son responsables de manera directa de la deficiencia cuantificable de la actividad de fosforilación oxidativa celular, que conduce a una síntesis más intensa de ERO. El incremento de mutaciones en el ADNmt que ocurre con la edad, combinado con la mayor producción de ERO, genera un “círculo vicioso” que culmina con el envejecimiento del organismo (fig. 24-6).
- 3. Teoría de las células troncales del envejecimiento:** según la teoría de las células troncales del envejecimiento, las células troncales del adulto específicas de los tejidos, que son importantes para la autorrenovación y el remplazo tisular durante toda la vida humana, muestran una declinación asociada con la edad en cuanto a su capacidad de dividirse. Estas células suelen ser retenidas en un estado silente, pero pueden sufrir inducción para entrar a la fase activa del ciclo celular en respuesta a la estimulación por factores de crecimiento fisiológicos incluso tras periodos prolongados de inactividad. Una vez estimuladas, las células troncales pueden producir una progenie indiferenciada que, a su vez, genera células diferenciadas mediante rondas subsecuentes de proliferación. Se piensa que el envejecimiento afecta la capacidad de las células troncales para originar tanto a la progenie indiferenciada como a las células diferenciadas (fig. 24-7).

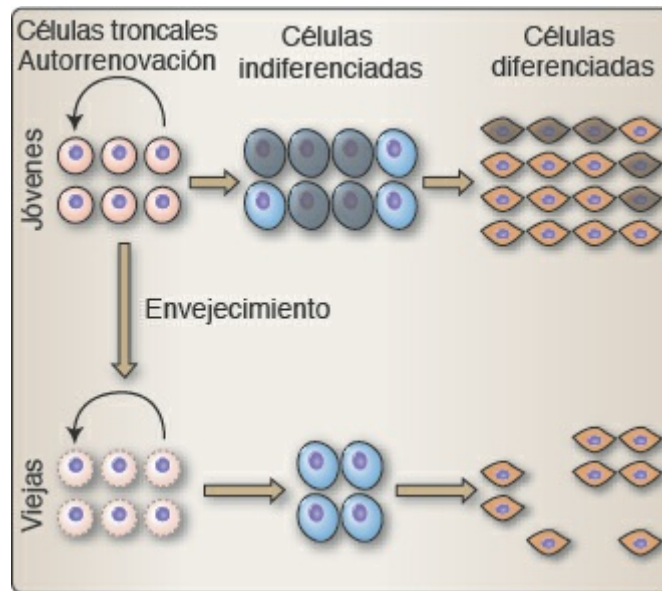


Figura 24-7

La funcionalidad de las células troncales se altera con la edad.

D. Mecanismos moleculares en la respuesta de senescencia

Si bien son diversos los estímulos que pueden inducir la respuesta de senescencia, todos parecen convergir en una o dos vías distintas que establecen y mantienen la respuesta de senescencia. Estas vías están gobernadas por dos proteínas supresoras tumorales, p53 y pRB ([cap. 21](#)). La p53 activa la diferenciación en las células troncales específicas del tejido que se autorrenueva. También se ha demostrado que el supresor tumoral p16 desempeña un papel importante en la declinación de las células troncales relacionada con la edad; un incremento de las concentraciones de p16 vinculado con la edad restringe la autorrenovación y altera la homeostasia tisular.

- 1. Vía de la p53:** se sabe que la p53 es una mediadora importante de las respuestas celulares ante el daño del ADN. La p53 es una mediadora importante de la respuesta de senescencia debido a que el acortamiento de los telómeros, que se asemeja al daño del ADN, también desencadena un aumento de la p53. La activación inapropiada de los oncogenes en las células normales también induce una respuesta de senescencia mediante la activación de la p53. Oncogenes como el *Ras* ([caps. 17 y 22](#)) envían señales mediante la generación de ERO, necesarias para sus efectos mitogénicos. Sin embargo, la generación de ERO lesivos para el ADN también activa la respuesta dependiente de p53 ante el daño.

En por lo menos ciertos tipos de células la inducción de la senescencia por daño al ADN, disfunción de los telómeros y quizá sobreexpresión de oncogenes converge en la vía p53, que es tanto necesaria como suficiente para establecer y mantener la detención propia de la senescencia ([fig. 24-8A](#)). Si bien la detención del crecimiento inducida por la senescencia no puede revertirse por medio de señales de crecimiento fisiológicas, esto puede ocurrir tras la inactivación de la p53, lo que explica en parte el incremento del cáncer

relacionado con la edad.

- 2. Vía de la pRB:** en ciertas células la inactivación aislada de p53 parece ser insuficiente para revertir el fenotipo senescente. La diferencia parece consistir en la presencia o ausencia de la expresión de p16. La tensión incrementa la expresión de p16, y se sabe que el aumento secundario de la pRB facilita la reorganización de la cromatina, lo que da origen a la inhibición relacionada con la edad de los genes que codifican reguladores del ciclo celular ([fig. 24-8B](#)).

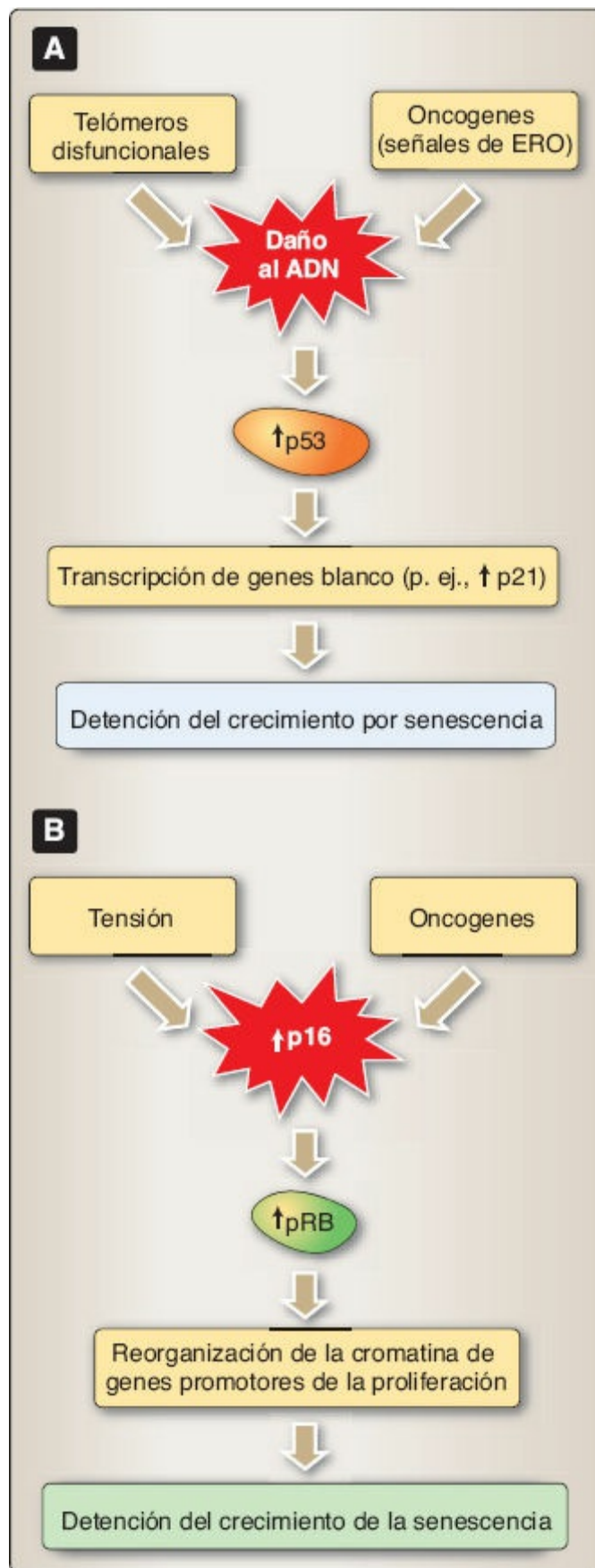


Figura 24-8
Mecanismos moleculares de la respuesta de senescencia.

Resumen del capítulo

- La mayor parte de las células eucariotas sufre un número finito de divisiones celulares a lo largo de su vida.
- La senescencia replicativa se refiere a una detención permanente de la capacidad para proliferar, y está determinada por el número de divisiones celulares que una célula ha completado.
- Las células senescentes tienen viabilidad metabólica, pero no ingresan a las fases activas del ciclo celular bajo ninguna circunstancia.
- Las células senescentes muestran una mayor expresión de inhibidores del ciclo celular, como p16 y p21.
- La cromatina de las células senescentes muestra una estructura única como consecuencia de las modificaciones que sufren las histonas y el ADN.
- Las sirtuínas son un grupo de proteínas con actividad de desacetilasa dependiente de NAD⁺, que ofrece protección contra la declinación relacionada con la edad del metabolismo y las funciones normales.
- La formación de ERO relacionada con las mitocondrias está implicada en el daño oxidativo que sufren las macro-moléculas, aunada a una disminución de la fosforilación oxidativa.
- La declinación relacionada con la edad del potencial de replicación de las células troncales también explica las deficiencias para el remplazo tisular en el envejecimiento.

Preguntas de estudio

Elija la RESPUESTA correcta.

24.1 Las células senescentes

- A. Sufren apoptosis en vez de dividirse.
- B. Experimentan detención irreversible del ciclo celular.
- C. Conservan telómeros largos y completos.
- D. Muestran inactividad metabólica.
- E. Tienen actividad indetectable de galactosidasa beta.

Respuesta correcta = B. Las células senescentes experimentan una detención irreversible del ciclo celular. Muestran acortamiento de los telómeros (telómeros pequeños), resisten a la apoptosis, expresan galactosidasa beta y conservan su viabilidad metabólica. Sin embargo, son incapaces de ingresar a las fases activas del ciclo celular bajo cualquier condición.

24.2 Entre los siguientes tipos de modificaciones del ADN, ¿cuál se reconoce como relacionado con el envejecimiento?

- A. Metilación de las citosinas del ADN en las regiones promotoras.
- B. Desacetilación regional de la cromatina.
- C. Daño oxidativo al ADNmt.
- D. Incremento de la metilación del ADN en los sitios CG.
- E. Todos los anteriores.

Respuesta correcta = E. Todas las anteriores. La metilación de las citosinas en las regiones promotoras del ADN es importante para silenciar genes críticos, en tanto la desacetilación regional de la cromatina con formación de SAHF permite el silenciamiento de varios genes reguladores del ciclo celular. El daño oxidativo por la generación de ERO y las mutaciones subsecuentes del ADNmt están implicados en el proceso de envejecimiento. En el envejecimiento se observan tanto metilación como desmetilación del ADN, pero la primera parece limitarse a las secuencias de repetición CG en el ADN.

24.3 En las células troncales del adulto el aumento de la p53 se relaciona con

- A. Activación de la proliferación.
- B. Apoptosis.
- C. Generación de ERO.

D. Inducción de la diferenciación.

E. Acortamiento de los telómeros.

Respuesta correcta = D. Un incremento de la p53 en las células troncales del adulto se relaciona con la inducción de la diferenciación de estas células, no con su proliferación o apoptosis. El aumento de la p53 no induce la formación de especies reactivas de oxígeno (ERO) o el acortamiento de los telómeros.

Índice alfabético de materias

Nota: los números de página seguidos por una *f* se refieren a una figura; los seguidos por una *t*, indican una tabla.

A

ABC (cassette de unión al ATP), transportadores. *Véase* Cassette de unión al ATP (ABC), transportadores

Accidente vascular cerebral, 8

Acetilación, de residuos de lisina, 68

Acetiltransferasas de las histonas (HAT), 75

Ácido desoxirribonucleico (ADN), replicación daño al ADN

agentes exógenos, 85–86

tasa basal de mutación, 85, 86*f*

estructura, 77–79, 78*f*–79*f*

estructura primaria, 78, 78*f*–79*f*

proteínas implicadas, 82–85, 82*f*

helicadas del ADN, 83

ligasa del ADN, 83

polimerasas del ADN, 82, 83*t*

primasas del ADN, 83

proteínas de unión al ADN monocatenario, 83

telomerasa, 84–85, 85*f*

topoisomerasas, 83–84, 84*f*

sistemas de reparación

esquema general, 86, 86*f*

reparación de la excisión de bases, 87, 87*f*

reparación de la excisión de nucleótidos, 87, 88*f*

reparación del ADN bicatenario, 89, 89*f*

reparación del apareado erróneo, 86–87, 87*f*

Ácido nalidíxico, 84

Actina, 41

células no musculares, funciones contráctiles, 47

contracción, necesidad estructural y funcional de, 47

filamentos, 40, 41

polimerización, 41–42, 42*f*, 45*f*

productos micóticos y, 42

proteínas de unión a la actina, 42–46

distrofina, 46

espectrina, 43–44, 45*f*

gel-sol del citosol, reguladores de, 43, 44*f*–45*f*

Actina F, filamento, 41, 42

Actina G, monómeros, 41

Activación, de la integrina, 25

Actividad intrínseca de tirosincinasa

estructura del receptor, 185, 185*f*

mecanismo, 186, 186*f*

moléculas adaptadoras, 186–187, 186*f*

vía de la cinasa PI3, 187–188, 188*f*

Acuaporinas, 147
 ADAMTS (ADAM con dominio de trombospondina), 21
 Adhesión, 11
 Adhesión celular, 21. *Véase también* Adhesión
 en los tejidos en desarrollo, 21–22, 21f
 moléculas de adhesión celular, 22–23, 23t
 receptores para agentes infecciosos, 27
 uniones celulares, 22, 22f
 y la enfermedad
 defectos en moléculas de adhesión, 26
 extravasación, 24–26, 25f
 incremento de la expresión de moléculas de adhesión y la inflamación, 27
 Adhesión leucocitaria, deficiencia tipo I, 26
 Adición de casquete al ARNm, 119
 ADN satélite, 71
 ADN, ácido desoxirribonucleico 67
 copiado, 205, 244
 Adrenoleucodistrofia ligada al X, 61
 Afinidad, 151
 Agentes exógenos, 85–86
 Albúmina plasmática, 196
 Alisina, 17
 Alzheimer, enfermedad de, 8, 240–241
Amanita phalloides, 42
 Aminoácidos, 105
 sitio de unión, 105
 AMP cíclico (AMPC), 178, 178f
 Amplificación genética, 222
 Anafase, 207, 207f
 Análisis del cariotipo, 70, 206
 Anexina 5, ensayo de afinidad, 241
 Angiogénesis, 227
 Anillo contráctil, 47
ANK1, gen, 46
 Anticodón, 105
 Antimetabolitos, 218
 Antineoplásicos
 antibióticos, 218
 fármacos, 216, 218, 218f
 Antiparalelas, hebras de ADN, 78
 Antiportador de protones/cationes orgánicos, 171
 Antiportadores, 158, 158f
 Antitripsina α 1, deficiencia, 20
 Apoptosis
 anexina 5, 241
 apoptosis inducida por el ligando de Fas, 236, 237f
 apoptosoma, 234, 235f
 cambios celulares, 232, 232f
 cáncer, 240
 caspasas, 236–238, 237f–238f
 citometría de flujo, 241
 daño al ADN, 232, 233f
 eliminación de células dañadas, 232
 en el desarrollo, 232–233, 233f
 en la enfermedad, 238–241

enfermedad neurodegenerativa, 240–241
 escalera de ADN, 238, 241
 esculpido, 233, 233*f*
 fagocitosis, eliminación de células, 232, 232*f*
 familia Bcl-2, 238, 238*f*–239*f*
 homeostasia tisular, 234
 inicio de, 234–236
 p53, papel de, 232, 233*f*
 receptores de muerte, 235–236, 236*f*
 relevancia biológica, 232–234
 Sonic hedgehog, 234
 trastornos autoinmunitarios, 240
 valoración mediante laboratorio, 241 Apoptosoma, 234, 235*f*
 Apoptosis inducida por el ligando de Fas, 236, 237*f*
 ARN
 control del procesamiento
 adición de casquete al ARNm, 119
 cola poli(A), 120
 eliminación de intrones, 120
 escisión alternativa, 120, 120*f*
 interferencia, 124, 124*f*
 polimerasas, 95
 síntesis
 formación del complejo de transcripción basal, 96, 97*f*
 polimerasas del ARN, 95
 potenciadores y elementos de respuesta, 96
 regiones reguladoras, 95–96, 96*f*
 secuencias promotoras basales, 95–96
 síntesis del ARN monocatenario, 98
 transporte, 121
 tipos de
 ARN de transferencia, 93
 ARN mensajero, 93
 ARN ribosómico, 92, 93*f*
 microARN, 93
 ARN de interferencia corto (ARNic), 124, 124*f*
 ARN de transferencia (ARNt), 93, 105
 ARN mensajero (ARNm), 93, 106
 ARN nuclear heterogéneo (ARNhn), 98–99
 ARN ribosómico (ARNr), 92, 93*f*, 106
 ARNhn (ARN heteronuclear), 98–99
 ARNic (ARN de interferencia corto), 124, 124*f*
 ARNm (ARN mensajero), 130, 131
 adición de casquete, 119
 corte y empalme, 99, 100*f*
 ARNr (ARN ribosómico), 92, 93*f*
 ARNt (ARN de transferencia), 93, 105
 Aromatasa, 196
 Artritis reumatoide, 27, 240
 Asimetría de las membranas, 35–36, 35*f*
 Asma, 27
 Ataxia telangiectasia, mutado (ATM), 216, 217*f*
 ATM (Ataxia telangiectasia, mutado), 216, 217*f*
 ATP (trifosfato de adenosina), 138
 ATPasa de sodio-potasio, bomba, 156, 156*f*

Aurora, cinasas, 208–209
Autofagia, 139, 139f
Autofosforilación, 186, 191f
Autoinmunitarios, trastornos, 240

B

Bad, fosforilación, 188
Balsas lipídicas, 36–37, 36f
Bamboleo (*wobble*), hipótesis del, 107–108, 107f
Bancos de dientes, 8
Banda sin fin, proceso en, 42, 43f
Barrera hematoencefálica, restricción al ingreso de fármacos, 170, 170f
Bcl-2, familia, 238, 238f–239f
Becker, distrofia muscular de, 46
Bicapa, disposición, 35, 35f
Bombas clase P, 156, 156f
Bombas de clase F, 156–157
Bombas de clase V, 156–157
Bordetella pertussis, 180
Bortezomib, 141
BRCA (*cáncer mamario*), proteínas, 89, 216

C

CAAT, cajón, 95
Cadenas α , 15
Cadherina E, 7, 26
Cadherinas, 22, 23t, 24f
CAK (cinasa activadora de CDK), 213
Calcio, 22
 canales, 150
Calcitonina, escisión alternativa, 121
Calmodulina, calcio intracelular, 180, 180f
Canales controlados, 150
Canales controlados por ligando, 150
Canales controlados por voltaje, 150
Canales del cloro, 150
Canales iónicos, 35, 146, 149–150, 149f, 150f
Canales mayor y menor, 77
Cáncer. *Véase también* Genes supresores tumorales
 alteraciones genéticas, 224
 apoptosis, 240
 base molecular, 224–227
 carcinogénesis química, 228, 228f
 cepas 16 y 18 del virus del papiloma humano, 215
 genes supresores tumorales, 223–224
 génesis del cáncer, 225, 225f
 modelo de la evolución clonal, 225, 225f
 modelo de las características arquetípicas, 226, 226f
 mutación de las enzimas metabolizadoras de fármacos, 228–229, 228f, 229f
 mutación de p53, 229
 mutaciones hereditarias, 227–228, 228t
 oncogenes, 224, 224f
 progresión tumoral, 227
 protooncogenes, 221–222, 221f
 regulación del crecimiento, 221, 221f

- síndromes de cáncer familiar, 228*t*
- teoría de las células troncales, 227, 227*f*
- teorías de, 225–227, 225*f*–227*f*
- tratamiento, fármacos de administración oral, 218
- Cáncer colónico hereditario sin poliposis, 87
- Cáncer colónico, progresión, 225, 225*f*
- Carboxilasa de piruvato, 114
- Carcinogénesis en el humano, 229
- Carcinogénesis química, 228, 228*f*
- Caspasas
 - cascada, 237–238
 - cascada proteolítica, 234
 - clasificación, 236–237, 237*f*
 - factor 45 de fragmentación del ADN/inhibidor, 238
 - proteínas nucleares y citoplásmicas, 238
- Casquete 5', adición de, 99
- Cassette de unión al ATP (ABC), transportadores
 - ABCB1/glucoproteína P, 172
 - bombas de clase ABC, 157, 157*f*
 - transporte activo, 157
 - transporte de fármacos, 171–172, 171*f*
- Catenina, 22
- Catenina β , 7
- Caveolas, 37, 37*f*
- Caveolina, 37
- CDK (quinasas dependientes de ciclinas), 212, 213, 213*f*, 213*t*
- Célula troncal hematopoyética, 2, 4
- Células amplificadoras del tránsito, 4
- Células en proliferación, 244
- Células en reposo, 214
- Células hijas, 204
- Células no musculares, funciones contráctiles, 47
- Células precursoras, 2
- Células senescentes, 212
- Células silentes, 212
- Células troncales, 2
 - adulto, 2–4, 3*f*–4*f*
 - compromiso, 4, 5*f*
 - embrionarias, 2, 3, 3*f*
 - hematopoyéticas, 2, 4
 - mecanismos intrínsecos, 7
 - multipotenciales, 3, 4
 - nicho, 7, 7*f*
 - señalización extrínseca, 7
 - tecnología
 - células troncales pluripotenciales inducidas y reprogramación, 8
 - medicina regenerativa, 7–8
 - totipotencialidad, 3
 - trastornos, 9
 - pluripotenciales, 3, 3*f*, 5
 - mecanismos epigenéticos, 6
 - factores de transcripción, 5–6
 - renovación, 6, 6*f*
 - unipotencialidad, 3, 4
- Células troncales de la pulpa dental, 8

Células troncales de los dientes de leche humanos mudados, 8
 Células troncales del ligamento periodontal, 8
 Células troncales dentales, 8
 Células troncales embrionarias, 3, 3f
 Células troncales multipotenciales, 3, 4
 Células troncales pluripotenciales, 2, 3, 3f, 5
 mecanismos epigenéticos, 6
 factores de transcripción, 5–6
 Células troncales pluripotenciales inducidas, 8
 Células troncales unipotenciales, 3, 4
 Centrómeros, 69
 Centrosoma, 49
 CFSE (diacetato de carboxifluoresceína), 209, 209f
 CFTR (regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística), 150–151
 Ciclasa de adenililo, 178–180, 178f
 Ciclinas, 213, 213t
 Ciclo celular, 6
 actividad de CDK1, 212
 anafase, 207, 207f
 análisis, 209f, 210
 antibióticos antineoplásicos, 218
 antimetabolitos, 218
 ciclinas, 213, 213t
 quinasas dependientes de ciclinas, 212, 213, 213f, 213t
 citocinesis, 207f, 208
 daño al ADN y puntos de control, 216, 217f
 fármacos antineoplásicos, 216, 218, 218f
 fase G₀, 212, 212f
 fase G₂, 206, 206f
 fase M, 206, 206f
 fase S, 205–206, 205f
 fases G₁ y G₀, 205, 205f
 fosfatasa cdc25C, 216, 216f
 homeostasia tisular, 212, 212f
 interfase, 205–206, 205f–206f
 metafase, 206, 207f
 mitosis, 206–207, 206f–207f
 p53, 215, 215f
 profase, 206, 207f
 prometafase, 206, 207f
 proteína del retinoblastoma (RB), 214–215, 214f
 punto de control G₁, 214–215
 punto de control G₂, 215–216
 regulación, 212–218
 regulación del punto de control, 213–216
 renovación celular, 204–205, 204f
 surco de segmentación, 208
 telofase, 207, 207f
 valoración, 209–210, 209f
 inhibidores, 212, 215
 venenos del huso mitótico, 218
 Cilios, 51, 51f
 Cinasa activadora de CDK (CAK), 213
 Cinasa de proteínas activada por mitógenos (MAPK), 182
 cascada, 186–187

Cinasas de tirosina
 actividad, 185
 blanco, 185
 dependientes de ciclinas (CDK), 212, 213, 213f, 213t
 independientes de receptores, 188–189, 189f, 190f

Cinesina, 51

Cinetocoro, 69, 206, 207f

Cisternas, 57

Citocalasinas, 42

Citocinas, metilación de, 72, 73f

Citocinesis, 207f, 208

Citocromo *c*, 58

Citocromo P450, 229

Citoesqueleto, 40, 40f. *Véase también* Actina; Microtúbulos

 actina, 41

 células no musculares, funciones contráctiles, 47

 contracción, necesidades estructurales y funcionales de, 47

 polimerización, 41–42, 42f

 productos micóticos y, 42

 proteínas de unión a la actina, 42–46

 filamentos intermedios, 40, 47

 estructura, 48–49, 48f

 tipos de, 48t, 49

 microtúbulos, 40, 41, 49

 desensamblaje, 50, 50f

 ensamblaje, 49–50

 estructura, 49, 49f

 funciones, 50–51

 proteínas motoras de los microtúbulos, 51

 proteínas, 34

 tipo de, 41

Citometría de flujo, 241

Citopatías mitocondriales, 59

Citoplasma, 40, 55

Citosol, 41, 55

CKI (inhibidores de las cinasas dependientes de ciclinas), 212, 215

Clatrina, 130

Cockayne, síndrome de, 100

Código de las histonas, 75

Código genético, 103f

 características, 103

 codones, 102

 expansión por repetición de triplete, 104

 mutación de pérdida de sentido, 104

 mutación de sentido erróneo, 104

 mutación silenciosa, 104

 mutaciones con desplazamiento del marco de lectura, 104–105, 105f

 mutaciones del sitio de corte y empalme, 104

Cofilina, 43

Cola poli(A), 120

 adición de, 99

Colágeno, 14, 15

 estructura, 15–16, 15f, 16t

 fibrillas, 17

 síntesis, 16–17, 16f–17f

y envejecimiento, 17
Colchicina, 51
Colesterol, 32–33, 33f
Colon, cáncer hereditario sin poliposis, 87
Complejo ciclina-CDK, 213
Conductor y pasajero, mutaciones, 225
Corte y empalme del ARNm, 99, 100f
Corte y empalme, aceptor, ajuste, 95, 95f
Corteza celular, 41
Cotransduccionales, procesos, 129
Cotransporte, 157f, 158
Cotransporte de sodio-glucosa
 en el riñón, 167
 terapia de rehidratación oral, 166
Crecimiento celular anormal. *Véase* Cáncer
Crestas, 58
Cromátidas, 205, 206, 207f
Cromatina, 2, 66, 77
 complejos de remodelamiento, 74, 75
 modificación en la senescencia, 245–246, 246f
Cromosomas, 77
Cualidad troncal, 7
Cubierta nuclear, 56
Cúmulos lipídicos, 36–37, 36f
Cúmulos lipídicos planos, 37

D

Daño al ADN, 225
 agentes exógenos, 85–86
 ataxia telangiectasia, mutado, 216, 217f
 control de p53, 215, 215f
 puntos de control del ciclo celular, 216, 217f
 relacionado con ATM y Rad3, 216
 tasa basal de mutación, 85, 86f
Dedos de zinc, motivos, 196
Deficiencia de adhesión leucocitaria tipo I, 26
Degradación de proteínas
 bortezomib, 141
 degradación lisosómica de las proteínas, 139, 139f
 degradación proteasómica, 139–140, 140f–141f
 proteasoma, 140, 141f
 reconocimiento de sustratos, 140, 140f
 ubiquitinación de las proteínas, 140, 140f
 ubiquitinación, regulación, 140, 140f
 vías de degradación, 138, 138f
Degradación proteasómica, 139–140, 140f–141f
 proteasoma, 140, 141f
 reconocimiento de sustratos, 140, 140f
 ubiquitinación de las proteínas, 140, 140f
 virus del papiloma humano, 141
Demencia asociada con el VIH, 241
Desacetilación, 75
 residuos de lisina, 74–75
Desacetilasa de las histonas (HDAC), 75
Desmogleínas, 26

Desmosina, enlace cruzado de, 17–18, 18f
Desmosomas/uniones de anclaje, 22
Desoxirribosa, 77
Detención del crecimiento inducido por la senescencia, 240
Detención firme, 25
Diabetes mellitus, 240
Diabetes mellitus, tipo 1, 7, 240
 vs. tipo 2, 163, 163f
Diacetato de carboxifluoresceína (CFSE), 209, 209f
Diapedesis, 25
Didesoxiinosina, 98
Dientes, células troncales de los, 8
Dientes deciduales humanos mudados, células troncales de, 8
Difusión
 criterios de movimiento neto, 146
 distribución de partículas, 147, 147f
 y la membrana plasmática, 147
Dímeros entrelazados, 48
Dineína, 51
Diploide, 70
Distrofia muscular
 variedades, 46
Distrofia muscular de Duchenne, 46
Distrofina, 46
División celular asimétrica, 6, 6f
Divisiones celulares, 244
DM (dominio de muerte), 235
Doble hélice, 77
Dolicol, 129
Dolly, 85
Dominio de muerte (DM), 235
Dominio de unión a hormonas (ligando), 196
Dominio de unión al ADN, proteína, 196
Dominio regulador del gen, 196
Down, síndrome de, 70
Doxorubicina, 84
Duchenne, distrofia muscular de, 46

E

Ehlers-Danlos, síndrome de, 19f, 20
Elastina, 14, 17
 características, 18, 18f
 síntesis, 17–18, 18f
Elementos de respuesta, 96
Elemento de respuesta a hormonas (ERH), 197, 198f
Elemento de respuesta a los glucocorticoides (ERG), 197, 199f
Elemento transicional, 129
Elementos intercalados cortos (SINES), 71
Elementos intercalados largos (LINES), 71
Elementos reguladores, 94–95
 promotores, 94–95, 94f
 secuenciasceptoras y donadoras de corte y empalme, 95
 secuencias de consenso, 94–95, 94f–95f
Endosomas, 130
Enlaces de hidrógeno, 78

Enlaces fosfodiéster, 78

Envejecimiento

- arrugas cutáneas, 244
- cambios en el periodo de vida, 244
- características, 244
- colágeno y, 17
- disminución de la visión, 244
- encanecimiento, 244
- especies reactivas de oxígeno, 249, 249f
- fenotipos, 244
- función biológica en el transcurso del tiempo, 244
- mitocondrias, 249, 249f
- patologías, 244
- supresor tumoral p16, 249
- tensión por replicación del ADN, 248–249, 248f
- teoría de las células troncales, 249, 249f
- y senescencia
 - detención irreversible del ciclo celular, 245
 - fenotipo secretor relacionado con la senescencia, 247
 - inductores, 245, 245f
 - mecanismos moleculares, 249–250, 250f
 - modificación de la cromatina, 245–246, 246f
 - restricción calórica, 247
 - sirtuínas, 246
 - vía de p53, 250, 250f
 - vía de pRB, 250, 250f

Enzimas metabolizadoras de fármacos, mutación, 228–229, 228f, 229f

Enzimas séricas, 231

Epigenética, 72

ERG (elemento de respuesta a los glucocorticoides), 197, 199f

ERH (elemento de respuesta a hormonas), 197, 198f

Eritrocito

- esqueleto de espectrina de la membrana, 44, 45f

Escisión alternativa, 120, 120f

Escorbuto, 18, 19f

Esferocitosis hereditaria, 44, 45

Esfingomielina, 32

Esfingosina, 32, 32f

Espectrina, 43–44, 45f

Esplenomegalia, 60

Espliceosomas, 99, 100f

Esquizofrenia, 240

Esteroides, señalización iniciada en el núcleo. *Véase* Señalización de esteroides iniciada en el núcleo

Esteroides, señalización iniciada en la membrana, 194, 199f

- mecanismo, 198–199
- receptores de membrana, 198, 199f

Estrías lipídicas, formación de, 25–26

Estrógenos, moduladores selectivos de receptores de, 198

Etopósido, 84

Eucromatina, 69

Evolución clonal, teoría, 225, 225f

Exocitosis, 132

Expansión por repetición de tripletes, 104, 104f

Expresión genética, regulación

- control de la estabilidad, 121–122, 122f

control del procesamiento del ARN, 119–120, 120f
 adición de casquete al ARNm, 119
 cola poli(A), 120
 eliminación de intrones, 120
 escisión alternativa, 120, 120f
control postransduccional, 123
control transcripcional, 116–119
control transduccional, 123
interferencia del ARN, 124, 124f
transporte del ARN, 121
Extracelular, matriz. *Véase* Matriz extracelular
Extravasación, adhesión celular y, 24–26, 25f

F

Factor activador de proteasas apoptósicas (Apaf-1), proteína adaptadora del, 234
Factor de intercambio de guanina específico de Ras, 182
Factores de crecimiento, 185
Factores de pluripotencialidad centrales de la célula troncal embrionaria, 6
Factores de transcripción activados por ligando, 194
Fagocitosis, eliminación de células, 232, 232f
Faloidina, 42
Fanconi, anemia de, 89
Farber, enfermedad de, 60
Fármacos de administración oral, 218
Fenotipo secretor relacionado con la senescencia (SASP), 247
Ferritina, ARNm de la, 122, 123f
Fibrilina, 17, 20
Fibronectina, 21, 21f
Fibrosis quística, regulador de la conductancia transmembrana (CFTR), 150–151
Filamentos intermedios, 40, 47
 estructura, 48–49, 48f
 tipos de, 48t, 49
Flagelos, 51, 51f
Focos de heterocromatina asociados con la senescencia (SAHF), 245–246
Fosfatasas de tirosina, 185
Fosfatidilcolina, 32
Fosfatidiletanolamina, 32
Fosfatidilinositol, 32
Fosfatidilserina, 32
Fosfodiesterasa, 178, 178f
Fosfolipasa C, señalización mediada por proteínas G
 activación de G_{α_q} , 178f, 179–180
 calmodulina, efecto sobre el calcio intracelular, 180, 180f
Fosfolípidos, 32, 32f
 bicapa, 31
Fosfolípidos anfipáticos, 147, 148f
Fosforilación, 113f, 114
Fosforilación oxidativa, 58
Fragmentación/escalera de ADN, 238, 241

G

G₁ y G₀, fases, 205, 205f
 punto de restricción, 205
G₂, fase, 206, 206f
GAG (glucosaminoglucanos), 12–13

Gaucher, síndrome de, 60
Gel, 43, 44f
Gelsolina, 43
Gen de la glucosidasa β (*GBA*), 131
Genes, 72, 94
Genes eucarióticos codificadores de proteínas, estructura y elementos reguladores, 94–95
Genes supresores de tumores
 control del crecimiento celular, 223
 gen *p53*, 223, 223f
 mutaciones de, 223
 pérdida funcional, 223
 retinoblastoma, 223
 y oncogenes, 224, 224f
Génesis del cáncer, 225, 225f
Genoma eucariótico
 análisis del cariotipo, 70
 impronta genética, 73
 acetilación de residuos de lisina, 68
 bloques de construcción del ADN, 67, 67f
 empaquetamiento del ADN, 67–68, 67f–68f
 estructura cromosómica, 69, 69f
 eucromatina, 69
 heterocromatina, 69
 histonas, 67
 modificación de histonas, 68–70
 núcleo con actividad transcripcional, 69
 organización de la información, 70–72
 LINES y SINES, 71
 secuencias repetidas, 70–71, 72t
 secuencias únicas de ADN, 70, 72t
 organización física, 66–70
 organización funcional, 72–75
 alteraciones de la cromatina específicas del tejido, 74–75, 74f
 epigenética, 72
 genes, 72
 metilación de genes, 73
Glicerol, 32, 32f
Glicina, 16
Glucolípidos, 33
Glucosamina, 14
Glucosaminoglucanos (GAG), 12–13, 60
Glucosilación, 16, 113f, 114
GLUT (transportadores de glucosa), 162, 162f
Golgi *cis*, 130
Golgi medial, 130
Golgi, complejo de, 16, 55, 57, 57f, 130, 130f
Gradientes iónicos, 155
GTP (trifosfato de guanosina), 50, 176
 casquete de, 50

H

HAT (acetiltransferasas de las histonas), 75
Hayflick, límite de, 208
HDAC (desacetilasa de las histonas), 75
Hebra conductora, 80

Hebra rezagada, 80
Helicasa del ADN, 83, 205
Hematopoyética, célula troncal, 2, 4
Hemidesmosomas, 22
Heterocromatina, 69
Hialuronano, 14
Hidratación
 del sodio, 13, 13*f*
Hidrocarburos, 85
Hidrofobicidad
 moléculas, 147
 naturaleza, 79
 secuencia, 127
Hidrolasas ácidas, 59, 130
Hidroxilación, 16, 113*f*, 114
Hierro, deficiencia, 122
Hipertónicas, soluciones, 148
Hipotónicas, soluciones, 148
Histonas, 67
Histonas, acetilación, 75
Homeostasia, 234, 234*f*
Hormonas esteroideas
 acciones de, 195, 196*f*
 acciones no genómicas, 194
 estructura de los receptores, 196, 197*f*
 regulación de la transcripción, 197, 199*f*
 síntesis y secreción, 195
 síntesis, 196
 Horquilla de replicación, 77
Hunter, síndrome de, 60
Huntington, enfermedad de, 104, 104*f*
Hurler, síndrome de, 60
Huso mitótico, 50
Hutchinson-Gilford, síndrome de progeria de, 247, 248*f*

I

iARN, interferencia del ácido ribonucleico, 124
ICAM-1, 27
Importina, 133
Impronta genética, 73
Inestabilidad dinámica, 50
Inhibidores de las cinasas dependientes de ciclinas (CKI), 212, 215
Inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMP), 21
Inmunoglobulinas, superfamilia de las, 22, 23, 23*t*, 24*f*
Inositol-1,4,5-trifosfato (IP3), 179–180
Insulina
 de las células beta del páncreas, 163, 163*f*
 diabetes mellitus tipo 1 vs. tipo 2, 163, 163*f*
 secreción y transporte de glucosa, 163
 señalización de receptores catalíticos, 189–191, 191*f*
 transporte de glucosa insensible a la insulina, 163–164, 163*f*
 transporte de glucosa sensibles a la insulina, 164, 165*f*
Integrinas, 22, 23*t*, 24*f*
 subunidad β 2, 26
Intensificación de la apoptosis, 240

Interfase
 fases G₁ y G₀, 205, 205*f*
 fase G₂, 206, 206*f*
 fase S, 205–206, 205*f*
Interferencia del ARN (iARN), 124, 124*f*
Intestino delgado, células epiteliales con borde en cepillo, 165
Intrones, eliminación de, 120
IP3 (inositol-1,4,5-trifosfato), 179–180
Isotónicas, soluciones, 148

J

JAK-STAT, vía, 189
Janus, cinasas, 189, 190*f*

K

Kearns-Sayre, síndrome de, 59

L

Lámina basal, 12
Lámina externa, 31
Lámina interna, 31
Lámina nuclear, 56
Lámina propia, 12
Laminina, 21
Lectina, 23
Ligando, 24
 receptores, 35
Ligasa del ADN, 83
LIMP-2 (proteína integral de la membrana lisosómica tipo 2), 131
LINES (elementos intercalados largos), 71
Lípidos, 32–33
Lisina, 16
Lisosomas, 130–131, 131*f*
 degradación de proteínas, 139, 139*f*
 estructura y función, 59–60, 59*f*
 trastornos por almacenamiento, 60
Lumen, 57
Lupus eritematoso sistémico, 240

M

M, fase, 206, 206*f*
M6P (manosa-6-fosfato), 130, 131
Mácula adherente. *Véase* Desmosomas/uniones de anclaje
Manosa-6-fosfato (M6P), 130, 131
Mapeo genético, 71
MAPK (cinasas de proteínas activadas por mitógenos), 182
 cascada, 186–187
Marfan, síndrome de, 20
Matriz, 58
Matriz extracelular, 11
 degradación y remodelamiento, 21
 proteínas de adhesión, 20–21, 21*f*
 proteínas fibrosas y enfermedad, 14
 colágeno, 15–17, 15*f*–17*f*, 16*t*
 de antitripsina α 1, deficiencia, 20

- elastina, 17–18, 18f
- escorbuto, 18, 19f
- osteogénesis imperfecta, 18–19, 19t
- síndrome de Ehlers-Danlos, 19f, 20
- síndrome de Marfan, 20
- proteoglucanos, 12, 12f
 - características, 13
 - estructura, 14
- tejido conectivo, 11, 12f
- Medicina regenerativa, 7–8
- Médula espinal, lesiones, 8
- Membrana basal, 12
- Membrana con permeabilidad selectiva, 146, 146f
- Membranas celulares, 31
 - componentes, 32–35
 - lípidos, 32–33
 - proteínas, 33–35
 - estructura, 31, 31f, 35–37
 - asimetría, 35–36, 35f
 - cúmulos lipídicos, 36–37, 36f
 - disposición de la bicapa, 35, 35f
 - modelo del mosaico fluido, 36, 36f
- Metafase, 206, 207f
- Metaloproteinasas de la matriz (MMP), 21
- Metaplasia, 9
- Método TUNEL (*terminal uridine deoxynucleotidyl transferase nick end labeling*), 241
- miARN (microARN), 6, 70, 93
- oncogén, 224
- MicroARN (miARN), 6, 70, 93
 - oncogén, 224
- Microsatélites, 71
- Microtúbulos, 40, 41, 49
 - ensamblaje, 49–50
 - estructura, 49, 49f
 - desensamblaje, 50, 50f
 - funciones
 - desplazamiento cromosómico, 50–51
 - formación de cilios y flagelos, 51, 51f
 - proteínas motoras de los microtúbulos, 51
- Microtúbulos astrales, 51
- Microtúbulos polares, 51
- Mielina, 61
- Minisatélites, 71
- Miosina, 47, 47f
- Mitocondrias, 249, 249f
 - células eucariotas, 58
 - producción de energía, 58
 - supervivencia celular, 58–59, 58f
 - trastornos, 58
- Mitosis, 7
 - anafase, 207, 207f
 - metafase, 206, 207f
 - profase, 206, 207f
 - prometafase, 206, 207f
 - telofase, 207, 207f

MMP (metaloproteinasas de la matriz), 21
Modelo de la evolución clonal, 225, 225f
Modificación de histonas, 68–70
 enzimas, 74
Modificación epigenética, 5
Modificación postransduccional
 carboxilación dependiente de vitamina K, 114
 escisión, 113
 fosforilación, 113f, 114
 glucosilación, 113f, 114
 hidroxilación, 113f, 114
 modificaciones covalentes, 113–114, 113f
Modificaciones de la cromatina específicas del tejido, 74–75, 74f
Moduladores selectivos de receptores de estrógenos, 198
Moléculas de adhesión celular, 34–35
Mosaico fluido, modelo del, 36, 36f
Mucopolisacáridos, 12, 60
Mucosa, 12
Muerte celular. *Véase* Apoptosis; Necrosis
Muerte celular programada. *Véase* Apoptosis
Mutación de pérdida de sentido, 104
Mutación de sentido erróneo, 104
Mutación silente, 104
Mutaciones con desplazamiento del marco de lectura, 104–105, 105f
Mutaciones del sitio de corte y empalme, 104
Mutaciones hereditarias, 227–228, 228t
Mutaciones por inserción, 222
Mutaciones puntuales, 222

N

N-acetil glucosamina (GlcNAc), 129
N-acetiltransferasa, genes, 229
N-glucosilación, 129
N-terminal, secuencia, 127
Necrosis, 231, 231f
Neurodegenerativas, enfermedades, 240–241
Nicho, células troncales, 7, 7f
NLS (señales de localización nuclear), 196
Norfloxacin, 84
Núcleo, 55, 56, 56f
Núcleo, arquitectura, 247, 248f
Nucleolo, 56
Nucleoplasma, 56

O

O-glucosilación, 130
OATP (polipéptidos transportadores de aniones orgánicos), 171
Okazaki, fragmentos de, 80
Oligonucleótidos de ARN de sentido inverso, 124
Oncogenes, 224, 224f
Oncogenes miARN (microARN), 224
Oncoproteínas, expresión de, 222
Organelos
 características y disposición, 55, 56f
 complejo de Golgi, 57, 57f

lisosomas, 59–60
mitocondrias, 57–59
núcleo, 56, 56f
peroxisomas, 61
procesamiento de proteínas, 55–57
retículo endoplásmico, 57, 57f
ribosomas, 57, 57f
Ósmosis, 147, 148f
 movimiento neto de agua, 147–148, 148f
 presión, 148, 149f
 presión osmótica, 148, 149f
 volumen celular, 148–149, 149f
Osteoartritis, 14
Osteogénesis imperfecta, 18–19, 19t
Oxidasa de lisilo, 17

P

p53, mutación de
 cáncer, 229
 ciclo celular, 215, 215f
 respuesta de senescencia, 250, 250f
Paclitaxel, 51
Parkinson, enfermedad de, 8
Partículas de reconocimiento de señales (PRS), 127, 128f
Pearson, síndrome de, 59
Pénfigo, 26, 27
Penfigoide, 26
PEPT (transportadores peptídicos), 171
Peptidiltransferasa, 108
Periodontal, células troncales del ligamento, 8
Permeasas, 150
Peroxisomas, 61
PI3, vía de la cinasa, 187–188, 188f
Pirimidina-pirimidina, dímeros, 87, 88f
Pirofosfatasa, 107
PKA (proteincinasa A), 178, 178f
PKB (proteincinasa B), 188
PKC (proteincinasa C), 180
Plasmáticas, membranas, 31, 147. *Véase también* Membranas celulares
 componentes
 lípidos, 32–33
 proteínas, 33–35
 estructura, 31, 31f
 asimetría, 35–36, 35f
 cúmulos lipídicos, 36–37, 36f
 disposición de la bicapa, 35, 35f
 modelo del mosaico fluido, 36, 36f
Plasticidad, 3, 4f
Plexo coroideo, 165
Ploidía, 70
Pluripotenciales, células troncales inducidas, 8
Polaridad, 6
Polaridad celular, 6
Polimerasa del ADN, 77
Polimerasas del ARN, 95

Polimerización de la actina, 41–42, 42f
 Polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP), 171
 Poros nucleares, 56
 Portadores de solutos (SLC), 171
 Potenciadores, 96
 Prader-Willi, síndrome de, 73
 Pre-miARN, 224
 Presión hidrostática, 148
 Presión hidrostática o de detención del agua, 148
 Presión osmótica, 148, 149f
 Pri-miARN, 224
 Primasa del ADN, 79, 83
 Procesamiento del ARN, control del
 adición de casquete al ARNm, 119
 cola poli(A), 120
 eliminación de intrones, 120
 escisión alternativa, 120, 120f
 Proceso saturable, 151, 151f
 Productos micóticos, 42
 Profase, 206, 207f
 Progenitoras, 4
 Progerias. *Véase* Síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford
 Programa interno de muerte celular, 234, 235f
 Progresión tumoral, 227
 Proliferación celular, 204
 análisis del ciclo celular, 209f, 210
 dilución de sonda citoplásmica, 209, 209f
 síntesis del ADN, 209, 209f
 Prolina, 16
 Prometáfase, 206, 207f
 Promotores, 94–95
 Proteasoma, 140, 141f
 inhibidores, 141
 Proteína integral de la membrana lisosómica tipo 2 (LIMP-2), 131
 Proteínas
 acesorias, 41
 asociación con la membrana, 33–34, 34f
 de adhesión, 20–21, 21f
 fibrosas, 14
 antitripsina α 1, deficiencia, 20
 colágeno, 15–17, 15f–17f, 16t
 elastina, 17–18, 18f
 escorbuto, 18, 19f
 osteogénesis imperfecta, 18–19, 19t
 síndrome de Ehlers-Danlos, 19f, 20
 síndrome de Marfan, 20
 funciones de las proteínas de membrana, 34–35, 34f
 proteínas ancladas a lípidos, 33
 proteínas integrales de la membrana, 34
 traducción. *Véase* Traducción de proteínas
 tráfico. *Véase* Tráfico de proteínas
 transmembrana, 22, 33
 transporte, 35
 Proteínas accesorias, 41
 Proteínas adaptadoras, 186–187, 186f

Proteínas ancladas a lípidos, 33–34
 Proteínas citosólicas, 133
 Proteínas de adhesión, 20–21, 21*f*
 Proteínas de enlace, 14
 Proteínas de transporte de membrana, 149
 Proteínas de unión al ADN monocatenario, 83
 Proteínas del cáncer mamario (BRCA), 89, 216
 Proteínas del citoesqueleto, 34, 35
 Proteínas fibrosas, 14
 antitripsina α 1, deficiencia, 20
 colágeno, 15–17, 15*f*–17*f*, 16*t*
 elastina, 17–18, 18*f*
 escorbuto, 18, 19*f*
 osteogénesis imperfecta, 18–19, 19*t*
 síndrome de Ehlers-Danlos, 19*f*, 20
 síndrome de Marfan, 20
 proteínas G heterotriméricas, 176–180, 177*f*–180*f*
 receptores acoplados a proteínas G, 177, 177*f*
 superfamilia Ras, 176, 176*f*
 Proteínas G, señalización mediada por, 35
 activación de, 177, 177*f*
 ciclasa de adenililo, 178–179, 178*f*
 fosfolipasa C, 179–180, 179*f*–180*f*
 mecanismo, 177–178, 177*f*
 Proteínas integrales de la membrana, 34
 Proteínas intracelulares, degradación. *Véase* Degradación de proteínas
 Proteínas mitocondriales, 134, 134*f*
 Proteínas motoras, microtúbulos, 51
 Proteínas nucleares, 133, 133*f*
 Proteínas periféricas de la membrana, 34
 Proteínas peroxisómicas, 134, 134*f*
 Proteínas plasmáticas transportadoras de esteroides, 196
 Proteínas ribosómicas, 106
 Proteínas transmembrana, 22, 33, 150–151, 151*f*
 Proteínas transportadoras de sodio-glucosa (PTSG), 165, 166*f*, 167
 Proteincinasa A (PKA), 178, 178*f*
 Proteincinasa B (PKB/Akt), 188
 Proteincinasa C (PKC), 180
 Proteincinasas de serina/treonina, 176, 181*f*
 Proteoglucanos, 12, 12*f*
 características, 13
 estructura, 14
 monómeros, 14
 Protofilamentos, 49
 Protooncogenes, 221–222, 221*f*
 PTEN, 188
 PTSG (proteínas transportadoras de sodioglucosa), 165, 166*f*, 167
 Pulpa dental, células troncales de, 8
 Puntos de control, regulación
 punto de control de la fase S, 213–214
 punto de control G₁, 217*f*
 inhibidores de las cinasas dependientes de ciclinas, 215
 proteína supresora tumoral p53, 215
 proteína del retinoblastoma, 214–215
 punto de control G₂, 213, 217*f*

fosfatasa cdc25C, 216
inhibidor de las cinasas tipo 1 dependientes de ciclinas, 215
punto de restricción G₁, 213

Q

Queratinas, 49
Químicos genotóxicos, 228
Quimioterapia, 86

R

Radiación ionizante, 85
Radicales libres de oxígeno, 85–86
Ras, proteína G, 186–187
 cascada de fosforilación citoplásmica, 180–181
 factores de transcripción nuclear, 181
 mecanismo de señalización, 181–182, 181*f*
 mutaciones, 182
 proliferación celular, 182
RE (retículo endoplásmico), 55, 57, 57*f*
Receptor del factor de crecimiento epidérmico (RFCE), 199
Receptor del factor de necrosis tumoral (TNFR), gen, 235
Receptores catalíticos
 con actividad intrínseca de tirosincinasa, 186, 186*f*
 señalización
 actividad intrínseca de tirosincinasa, 185–188
 cinasas de tirosina independientes de receptores, 188–189, 189*f*, 190*f*
 cinasas Janus, 189, 190*f*
 estructura del receptor, 185, 185*f*
 insulina, 189–191, 191*f*
 proteínas adaptadoras, 186–187, 186*f*
 familia de cinasas de tirosina Src, 189, 189*f*
 Ras, 186–187
 STAT, 187, 187*f*
 vía de la cinasa PI3, 187–188, 188*f*
 estructura de, 185, 185*f*
Receptores de esteroides sexuales, 197
Receptores de glucocorticoides, 197
Receptores de la vitamina D unidos a membrana, 198
Receptores de las hormonas tiroideas, 197
Receptores de membrana de los esteroides, 198
Receptores de mineralocorticoides, 197
Receptores de muerte, 235–236, 236*f*
Receptores intracelulares, de hormonas esteroideas, 196, 196*f*
Recombinación homóloga, 89
Regiones no traducidas del ARNm, 122, 122*f*
Regiones reguladoras, 95–96
Regulación de la transcripción, receptores intracelulares de hormonas esteroideas, 197, 199*f*
REL (retículo endoplásmico liso), 57
Renovación celular, 204–205, 204*f*
Reparación acoplada a la transcripción, 100
Reparación de la excisión de bases, 87, 87*f*
Reparación de la excisión de nucleótidos, 87, 88*f*
Reparación del pareado erróneo, 86–87, 87*f*
Replicación del ADN eucariótico
 bidireccional con orígenes múltiples, 79, 80*f*

- interacción no covalente, 78–79, 79f
- proceso semiconservador, 79, 79f
- proceso semidiscontinuo, 80, 81f
- segmentos cortos de ARN, 79
- Replicación, orígenes múltiples, 69
- Reprogramación celular, 8
- Resiliencia, 13, 13f
- Resistencia polifarmacológica (RP), 157, 172, 172f
- Restricción calórica, 247
- Retículo endoplásmico (RE), 55, 57, 57f, 129–130, 129f
- Retículo endoplásmico liso, (REL), 57
- Retículo endoplásmico rugoso, 57, 107
- Retículo *trans* Golgi, 130–133, 131f, 132f
 - lisosomas, 130–131, 131f
 - secreción constitutiva, 131–132, 132f
 - secreción regulada, 132–133, 132f
- Retinoblastoma, cáncer, 223
- Retinoides, 197
- Retrovirus, 98
- RFCE (receptor del factor de crecimiento epidérmico), 199
- RGD, tripéptido, 24
- Ribosomas, 55–57, 57f
 - ubicación celular de, 107
- Ribosomas con competencia funcional, 106–107, 106f
- Rifampicina, 98
- Rinovirus, infecciones por, 27
- Riñón, túbulo contorneado proximal, 165
- Rodamiento, 25
- RP (resistencia polifarmacológica), 157, 172, 172f
- Rugoso, retículo endoplásmico, 57, 107

S

- S, fase, 205–206, 205f
- SAHF (focos de heterocromatina asociados con la senescencia), 245–246
- Sangre del cordón umbilical, 8
- SASP (fenotipo secretor relacionado con la senescencia), 247
- Satélite alfa, 71
- Secreción constitutiva, 131–132, 132f
- Secreción regulada, 132–133, 132f
- Secuencias de consenso, 94–95
- Secuencias de señalización, 127
- Secuencias donadoras, 95, 95f
- Secuencias promotoras basales, 95–96
- Selectinas, 22, 23, 23t, 24f
- Senescencia
 - detención irreversible del ciclo celular, 245
 - divisiones celulares, 244
 - fenotipo, 245, 245f
 - fenotipo secretor relacionado con la senescencia, 247
 - inductores, 245, 245f
 - mecanismos moleculares, 249–250, 250f
 - modificación de la cromatina, 245–246, 246f
 - restricción calórica, 247
 - sirtuínas, 246
 - vía de p53, 250, 250f

- vía de pRB, 250, 250*f*
- Senescencia replicativa, 244
- Señales de localización nuclear (NLS), 133, 196
- Señalización de esteroides
 - iniciada en el núcleo, 194
 - elemento de respuesta a los glucocorticoides, 197, 199*f*
 - especificidad de las hormonas para la transcripción genética, 197, 198*f*
 - estructura del receptor intracelular, 196, 196*f*
 - mecanismo, 196–197, 198*f*
- Señalización de esteroides
 - iniciada en la membrana, 194, 199*f*
 - mecanismo, 198–199
 - receptores de membrana, 198, 199*f*
- Señalización de receptores de esteroides hormonas esteroideas, 195–196, 195*f*–196*f*
 - mecanismo, 194, 194*f*
 - señalización de esteroides iniciada en el núcleo, 196–197, 197*f*–198*f*
 - señalización de esteroides iniciada en la membrana, 198–199, 199*f*
 - tipos, 194, 194*f*
- Señalización de salida y entrada, 24
- Señalización mediada por proteínas G heterotriméricas
 - ciclasa de adenililo, 178–179, 178*f*
 - fosfolipasa C, 179–180, 179*f*–180*f*
 - mecanismo, 177–178, 177*f*
 - receptores acoplados a proteínas G, 177, 177*f*
 - subunidades, 178, 178*f*
- SIDA, 240
- Silenciamiento genético, 75
- Simportadores, 158, 158*f*
- Síndrome de Ehlers-Danlos, 19*f*, 20
- Síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford, 247, 248*f*
- Síndromes de cáncer familiar, 228*t*
- SINES (elementos intercalados cortos), 71
- Síntesis de ARN dirigida por el ADN bacteriano, 98
- Síntesis del ADN, 209, 209*f*
- Síntesis del ARN
 - formación del complejo de transcripción basal, 96, 97*f*
 - polimerasas del ARN, 95
 - potenciadores y elementos de respuesta, 96
 - regiones reguladoras, 95–96, 96*f*
 - secuencias promotoras basales, 95–96
 - síntesis del ARN monocatenario, 98
- Sintetasa, 106
- Sintetasa del aminoacil-ARNt, 106, 107
- Sintetasa del ATP, 156
- Sirtuínas, 246
- Sistemas de reparación del ADN
 - esquema general, 86, 86*f*
 - reparación de la excisión de bases, 87, 87*f*
 - reparación de la excisión de nucleótidos, 87, 88*f*
 - reparación del ADN bicatenario, 89, 89*f*
 - reparación del apareado erróneo, 86–87, 87*f*
- SLC (portadores de solutos), 171
- SNC, restricción al ingreso de fármacos, 170, 170*f*
- Sodio
 - hidratación del, 13, 13*f*

Sol, gel, 43, 44f
Sonda citoplásmica, dilución, 209, 209f
Sonic hedgehog y apoptosis, 234
SPTB, gen, 46
Src, cinasas de tirosina de la familia, 189, 189f
SRP (partículas de reconocimiento de señales), 127, 128f
STAT (transductores de señales y activadores de la transcripción), 187, 187f
Submucosa, 12
Supergiros negativos, 83
Sustancia amorfa, 12

T

Talasemias, 99
TATA, caja, 94
Tay Sachs, enfermedad de, 60–61
Tejido conectivo, 11, 12f
Tejido epitelial, 11, 12
Tejido nervioso, 11
Tejidos, 11
 homeostasis, 234, 234f
Tejidos musculares, 11
Telofase, 207, 207f
Telomerasa, 84–85, 85f
Telómeros, 69
Tenipósido, 84
Teoría de las células troncales
 cáncer, 227, 227f
 envejecimiento, 249, 249f
Terapia de rehidratación oral, cotransporte de sodio-glucosa, 166
TIMP (inhibidores tisulares de las metaloproteinasas), 21
TNFR (receptor del factor de necrosis tumoral), gen, 235
Topoisomerasas, 77, 83–84, 84f
Torsión, 77
Totipotencialidad, 3
Toxinas y proteínas G_α, 180
Traducción de proteínas
 antibióticos, procariotas vs. eucariotas, 111, 112t
 elongación, 108, 110f
 inicio, 108, 109f
 polirribosomas (polisomas), 111, 111f
 regulación, 111
 terminación, 109f–110f, 111
Traducción. Véase también Modificación postraduccional; Traducción de proteínas código genético
 características, 103
 codones, 102
 expansión por repetición de tripletes, 104
 mutación de pérdida de sentido, 104
 mutación de sentido erróneo, 104
 mutación silenciosa, 104
 mutaciones del sitio de corte y empalme, 104
 componentes necesarios
 aminoácidos, 105
 ARN de transferencia, 105, 105f
 ARN mensajero, 106
 ribosomas con competencia funcional, 106–107, 106f

- sintetasas del aminoacil-ARNt, 106, 106f
 - reconocimiento de codones, ARNt, 107–108, 107f
 - síntesis de proteínas, 108–111
- Tráfico de proteínas. *Véase también* Red del Golgi *trans*
- partículas de reconocimiento de señales, 127, 128f
- ribosomas libres
 - proteínas citosólicas, 133
 - proteínas mitocondriales, 134, 134f
 - proteínas nucleares, 133, 133f
 - proteínas peroxisómicas, 134, 134f
- ribosomas unidos, 127f
 - complejo de Golgi, 130, 130f
 - red del Golgi *trans*, 130–133, 131f, 132f
 - retículo endoplásmico, 129–130, 129f
- Trans* Golgi, red. *Véase* Red *trans* Golgi
- Transcripción, 2
 - activación, 75
 - factores, 4
 - factores de transcripción basales, 116–117, 117f
 - factores de transcripción específicos, 117–119, 118f, 119t
 - pérdida de la compactación del ADN, 116, 117f
 - estructura genética y elementos reguladores, 94–95
 - promotores, 94–95, 94f
 - secuencias aceptoras y donadoras de corte y empalme, 95
 - secuencias de consenso, 94–95, 94f–95f
 - reacciones de procesamiento del ARN, 98–99, 99f–100f
 - receptores intracelulares de hormonas esteroideas, 197, 199f
 - síntesis del ARN
 - formación del complejo de transcripción basal, 96, 97f
 - polimerasas del ARN, 95
 - potenciadores y elementos de respuesta, 96
 - regiones reguladoras, 95–96, 96f
 - secuencias promotoras basales, 95–96
 - síntesis del ARN monocatenario, 98
 - tipos de ARN, 92–93, 93f
- Transcripción de genes, especificidad de las hormonas, 197, 198f
- Transductores de señales y activadores de la transcripción (STAT), 187, 187f
- Transferasa del glutatión, 229
- Transferrina, receptor de la, 122, 123f
- Transformación epitelio-mesenquimatosa, 26
- Translocación cromosómica, 222
- Transportadoras, proteínas, 35
- Transportadores, 146
- Transportadores de glucosa (GLUT), 162, 162f
- Transportadores de iones orgánicos, 171
- Transportadores peptídicos (PEPT), 171
- Transporte. *Véase también* Transporte de membrana
 - difusión
 - criterios de movimiento neto, 146
 - distribución en partículas, 147, 147f
 - y la membrana plasmática, 147
 - ósmosis, 147, 148f
 - movimiento neto de agua, 147–148, 148f
 - presión osmótica, 148, 149f
 - volumen celular, 148–149, 149f

- pasivo, 146, 149, 149*f*
 - canales iónicos, 149–150, 150*f*
 - proteínas transmembrana, 150–151, 151*f*
 - transportador facilitador, 150
- proteínas, 35
- vesícula, 129
- Transporte activo
 - del lumen intestinal, 165, 166*f*
 - primario
 - bombas de clase ABC, 157, 157*f*
 - bombas de clase F, 156–157
 - bombas de clase P, 156, 156*f*
 - bombas de clase V, 156–157
 - proceso de simportación, 166
 - secundario, 165
 - antiportadores, 158, 158*f*
 - cotransporte, 157*f*, 158
 - simportadores, 158, 158*f*
 - transporte de glucosa, 165–166, 166*f*
- Transporte activo primario, 155–157
 - bombas de clase ABC, 157, 157*f*
 - bombas de clase F, 156–157
 - bombas de clase P, 156, 156*f*
 - bombas de clase V, 156–157
- Transporte activo secundario, 155, 157–158
 - antiportadores, 158, 158*f*
 - cotransporte, 157*f*, 158
 - simportadores, 158, 158*f*
- Transporte catalizado, 149
- Transporte de fármacos
 - administración oral, 170, 170*f*
 - antiportador de protones/cationes orgánicos, 171
 - mecanismo, 170, 171*f*
 - polipéptidos transportadores de aniones orgánicos, 171
 - portadores de solutos, 171
 - restricción del ingreso de fármacos al SNC, 170, 170*f*
 - transportadores, 171–172
 - transportadores ABC, 171–172, 171*f*
 - transportadores activos primarios y secundarios, 171
 - transportadores de iones orgánicos, 171
 - transportadores peptídicos, 171
- Transporte de glucosa
 - características, 163, 163*f*
 - diabetes mellitus, 163, 164
 - distribución tisular, 162, 162*f*
 - generalidades, 163
 - insensibles a la insulina, GLUT1, GLUT2 y GLUT3, 163–164, 163*f*
 - insulina, 163–164
 - mecanismo, 162, 162*f*
 - sensible a la insulina, GLUT3, 164, 165*f*
 - transportadores de la glucosa, 162, 162*f*
 - transporte activo, 165–166, 166*f*
- Transporte de membrana, 146–149, 147*f*–148*f*
- Transporte del ARN, 121
- Transporte pasivo, 146, 149, 149*f*

canales iónicos, 149–150, 150f
proteínas transmembrana, 150–151, 151f
transportador facilitador, 150
Trastornos neurodegenerativos, 139
Tratamiento antineoplásico
 antagonistas de receptores de hormonas, 198
 inhibidores de la síntesis de hormonas esteroideas, 196
TREX, complejo, 121
Trifosfato de adenosina (ATP), 138, 155
Trifosfato de guanosina (GTP), 50, 176
 casquete de, 50
Tripletes de repetición, 71
Tripsina, 112
Tromboespondina, ADAM con dominio de (ADAMTS), 21
Tropocolágeno, 17
TUNEL (*terminal uridine deoxynucleotidyl transferase nick end labeling*), método, 241

U

Ubiquitina, 139
Ubiquitinación de las proteínas, 140, 140f
Unión de extremos no homólogos, 89
Uniones adherentes, 22
Uniones celulares, 21, 22, 22f
Uniones en brecha/comunicantes, 22
Uniones estrechas/oclusivas, 22
Uniportación, 150
Uniportadores, 158

V

Velocidad máxima ($V_{m\acute{a}x}$), 151
Venenos del huso mitótico, 51, 218
Verificación, 82
Vesículas transportadoras, 129
Vía por defecto, 127
 cotransporte sodio-glucosa en el riñón, 165–166, 166f
 tipo 1 vs. tipo 2, 163, 163f
 transporte de glucosa, 163, 164
 tratamiento relacionado con el cotransporte sodio-glucosa, 167
Vibrio cholera, 180
VIH (virus de la inmunodeficiencia humana), 98, 240
VIH, demencia asociada con, 241
Vimentina, 49
Vino tinto, y envejecimiento, 247
Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), 98, 240
Virus del papiloma humano (VPH), 141
Vitamina A, 197
Vitamina C, 16
 deficiencia, 18
Vitamina D, 197
Vitamina K, carboxilación dependiente de, 114
VPH (virus del papiloma humano), 141

W

Werner, síndrome de, 249

X

Xenopus laevis, [208](#)

Xeroderma pigmentoso, [87](#), [89f](#)

Z

Zellweger, síndrome de, [61](#), [134](#)

Zidovudina (AZT), [98](#)

Zonulae adherentes. Véase Uniones adherentes

Zonulae occludentes. Véase Uniones estrechas/oclusivas

Índice

Titlepage	2
Copyright	3
Dedicatoria	5
Unidad I – Estructura y organización de la célula y el tejido	10
Capítulo 1: Las células troncales y su diferenciación	12
Capítulo 2: Matriz extracelular y adhesión celular	26
Capítulo 3: Membranas biológicas	62
Capítulo 4: Citoesqueleto	77
Capítulo 5: Organelos	102
Unidad II – Organización del genoma eucariótico y expresión genética	116
Capítulo 6: El genoma eucariótico	118
Capítulo 7: Replicación del ADN	135
Capítulo 8: Transcripción	159
Capítulo 9: Traducción	172
Capítulo 10: Regulación de la expresión genética	195
Capítulo 11: Tráfico de proteínas	209
Capítulo 12: Degradación de las proteínas	230
Unidad III – Transporte de membrana	239
Capítulo 13: Conceptos básicos del transporte	241
Capítulo 14: Transporte activo	259
Capítulo 15: Transporte de la glucosa	270
Capítulo 16: Transporte de fármacos	282
Unidad IV – Señalización celular	290
Capítulo 17: Señalización mediada por proteínas G	292
Capítulo 18: Señalización de receptores catalíticos	308
Capítulo 19: Señalización de receptores de esteroides	319
Unidad V – Regulación del crecimiento y la muerte de las células	333
Capítulo 20: El ciclo celular	334
Capítulo 21: Regulación del ciclo celular	346
Capítulo 22: Crecimiento celular anormal	361
Capítulo 23: Muerte celular	379
Capítulo 24: Envejecimiento y senescencia	403
Índice alfabético de materias	416