

Student **CONSULT**

[www.studentconsult.com](http://www.studentconsult.com)

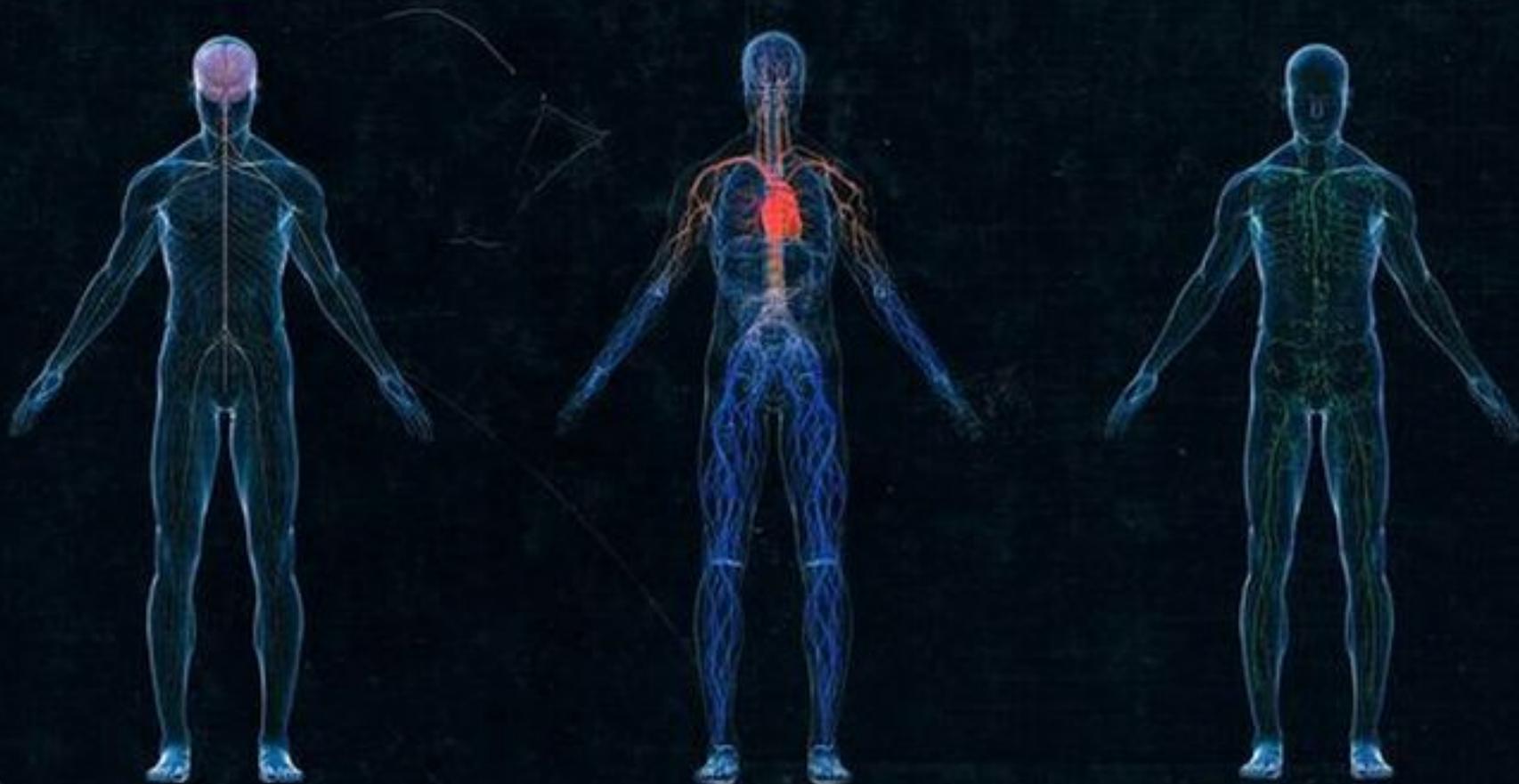
Con acceso  
al libro original  
en Internet

GUYTON Y HALL

*Tratado de*

# Fisiología médica

DECIMOSEGUNDA EDICIÓN

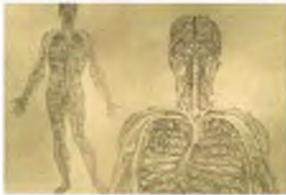


  
ELSEVIER  
SAUNDERS

# Introducción a la fisiología: la célula y la fisiología general

1. Organización funcional del cuerpo humano y control del «medio interno»
2. La célula y sus funciones
3. Control genético de la síntesis proteica, las funciones de la célula y la reproducción celular

# Organización funcional del cuerpo humano y control del «medio interno»



El objetivo de la fisiología es explicar los factores físicos y químicos responsables del origen, desarrollo y progresión de la vida. Cada tipo de vida, desde el virus más simple hasta el árbol más grande o el complicado ser humano,

posee sus propias características funcionales, por lo que la inmensa mayoría de las funciones fisiológicas pueden separarse en *fisiología vírica*, *fisiología bacteriana*, *fisiología celular*, *fisiología vegetal*, *fisiología humana* y muchas otras subdivisiones.

**Fisiología humana.** En la *fisiología humana* intentamos explicar las características y mecanismos específicos del cuerpo humano que hacen que sea un ser vivo. El hecho de mantenerse vivo es el resultado de sistemas de control complejos, ya que el hambre nos hace buscar alimentos y el miedo nos hace buscar refugio. Las sensaciones de frío nos hacen buscar medios para calentarnos y otras fuerzas nos hacen buscar compañía y reproducirnos. Por tanto, en muchos sentidos el ser humano es como un autómatas y el hecho de que seamos seres que perciben, sienten y aprenden forma parte de esta secuencia automática de la vida; estos atributos especiales nos permiten existir en situaciones muy variables.

## Las células como unidades vivas del cuerpo

La unidad viva básica del cuerpo es la célula. Cada órgano es un agregado de muchas células diferentes que se mantienen unidas mediante estructuras de soporte intercelulares.

Cada tipo de célula está especialmente adaptada para realizar una a más funciones concretas. Por ejemplo, los eritrocitos, que ascienden a 25 billones en cada ser humano, transportan el oxígeno desde los pulmones a los tejidos. Aunque estas son las células más abundantes entre todas las células corporales, hay otros 75 billones de células de otros tipos que realizan otras funciones diferentes, es decir, que el cuerpo entero contiene en torno a 100 billones de células.

Aunque las múltiples células del cuerpo son muy diferentes entre sí, todas ellas tienen determinadas caracterís-

ticas básicas que son similares. Por ejemplo, en todas ellas el oxígeno reacciona con los hidratos de carbono, grasas y proteínas para liberar la energía necesaria para mantener las funciones de la célula y los mecanismos químicos generales que permiten cambiar los nutrientes en energía son básicamente los mismos en todas las células y todas las células liberan los productos finales de sus reacciones químicas en los líquidos circundantes.

Además, prácticamente todas las células tienen la capacidad de reproducirse formando más células de su propia estirpe. Por fortuna, cuando se destruyen células de un tipo en particular, el resto de las células de este tipo genera nuevas células hasta rellenar el cupo.

## Líquido extracelular: el «medio interno»

El 60% del cuerpo humano del adulto es líquido, principalmente una solución acuosa de iones y otras sustancias. Si bien casi todo este líquido queda dentro de las células y se conoce como *líquido intracelular*, aproximadamente una tercera parte se encuentra en los espacios exteriores a las células y se denomina *líquido extracelular*. Este líquido extracelular está en movimiento constante por todo el cuerpo y se transporta rápidamente en la sangre circulante para mezclarse después entre la sangre y los líquidos tisulares por difusión a través de las paredes capilares.

En el líquido extracelular están los iones y nutrientes que necesitan las células para mantenerse vivas, por lo que todas ellas viven esencialmente en el mismo entorno de líquido extracelular. Por este motivo, el líquido extracelular también se denomina *medio interno del organismo*, o *milieu intérieur*, un término que fue introducido hace más de 100 años por el gran fisiólogo francés del siglo XIX Claude Bernard.

Las células son capaces de vivir, crecer y realizar sus funciones especiales, siempre que este medio interno disponga de las concentraciones adecuadas de oxígeno, glucosa, distintos iones, aminoácidos, sustancias grasas y otros componentes.

**Diferencias entre los líquidos extracelular e intracelular.** El líquido extracelular contiene grandes cantidades de *iones sodio*, *cloruro* y *bicarbonato* más nutrientes para las células, como *oxígeno*, *glucosa*, *ácidos grasos* y *aminoácidos*. También contiene *dióxido de carbono*, que se transporta desde las células a los pulmones para ser excretado junto a

otros residuos celulares que se transportan a los riñones para su excreción.

El líquido intracelular es muy distinto del líquido extracelular; por ejemplo, contiene grandes cantidades de *iones potasio, magnesio y fosfato* en lugar de los iones sodio y cloruro que se encuentran en el líquido extracelular. Los mecanismos especiales de transporte de iones a través de la membrana celular mantienen las diferencias en la concentración de iones entre los líquidos extracelular e intracelular. Estos procesos de transporte se comentan en el capítulo 4.

## Mecanismos «homeostáticos» de los principales sistemas funcionales

### Homeostasis

Los fisiólogos emplean el término *homeostasis* para referirse al *mantenimiento de unas condiciones casi constantes del medio interno*. Esencialmente todos los órganos y tejidos del organismo realizan funciones que colaboran en el mantenimiento de estas condiciones relativamente constantes, por ejemplo, los pulmones aportan el oxígeno al líquido extracelular para reponer el oxígeno que utilizan las células, los riñones mantienen constantes las concentraciones de iones y el aparato digestivo aporta los nutrientes.

Gran parte de este texto está dedicado a la forma en que cada órgano o tejido contribuye a la homeostasis. Para comenzar esta discusión, en este capítulo se exponen los distintos sistemas funcionales del organismo y sus contribuciones a la homeostasis, para después revisar brevemente la teoría básica de los sistemas de control corporal que permiten colaborar a los distintos sistemas funcionales para mantenerse unos a otros.

### Transporte en el líquido extracelular y sistema de mezcla: el aparato circulatorio

El líquido extracelular se transporta por todo el organismo en dos etapas. La primera de ellas consiste en el movimiento de la sangre por el cuerpo dentro de los vasos sanguíneos y la segunda es el movimiento del líquido entre los capilares sanguíneos y los *espacios intercelulares* entre las células tisulares.

En la figura 1-1 se muestra la circulación general de la sangre. En este modelo toda la sangre atraviesa todo el circuito una media de una vez por minuto cuando el cuerpo está en reposo y hasta seis veces por minuto cuando la persona está muy activa.

A medida que la sangre atraviesa los capilares sanguíneos se produce también un intercambio continuo de líquido extracelular entre la porción del plasma de la sangre y el líquido intersticial que rellena los espacios intercelulares, proceso que se muestra en la figura 1-2. Las paredes de los capilares son permeables a la mayoría de las moléculas del plasma sanguíneo, con la excepción de las moléculas proteicas plasmáticas, que son demasiado grandes para pasar con facilidad a través de los capilares. Por tanto, grandes cantidades de líquido y sus componentes disueltos *difunden* yendo y viniendo entre la sangre y los espacios tisulares, como demuestran las flechas. Este proceso de difusión se debe al movimiento cinético de las moléculas en el plasma y en el

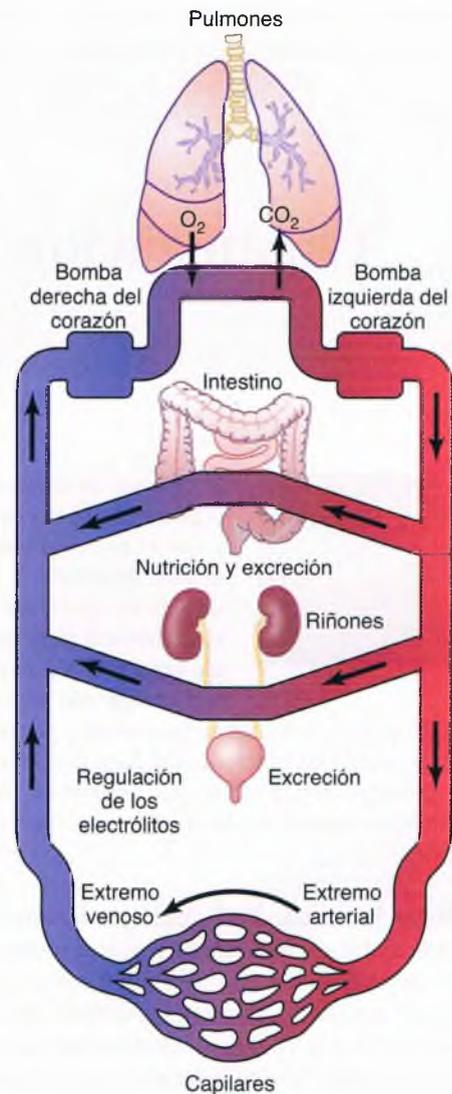


Figura 1-1 Organización general del aparato circulatorio.

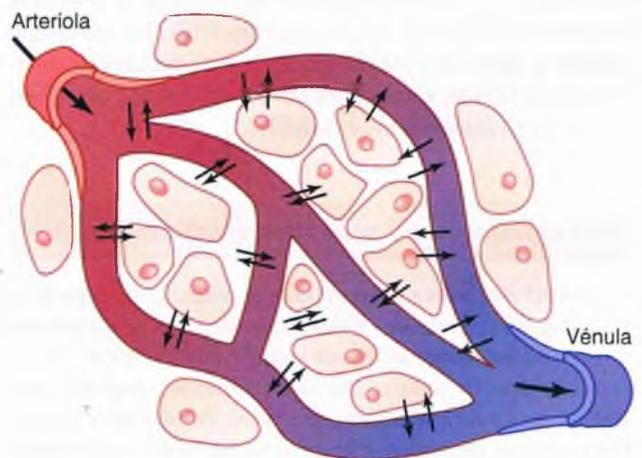


Figura 1-2 Difusión del líquido y de los componentes disueltos a través de las paredes de los capilares y a través de los espacios intersticiales.

líquido intersticial, es decir, el líquido y las moléculas disueltas están en movimiento continuo y van dando tumbos en todas las direcciones dentro del plasma y el líquido en los

espacios intercelulares, además de atravesar los poros capilares. Pocas células se encuentran a más de 50  $\mu\text{m}$  de un capilar, lo que garantiza la difusión de casi cualquier sustancia desde el capilar hacia la célula en pocos segundos, es decir, que el líquido extracelular de cualquier zona del organismo, tanto en plasma como en líquido intersticial, se está mezclando continuamente, manteniendo la homogeneidad del líquido extracelular en todo el organismo.

### Origen de los nutrientes en el líquido extracelular

**Aparato respiratorio.** En la figura 1-1 se muestra que cada vez que la sangre atraviesa el organismo también fluye por los pulmones y capta el *oxígeno* a través de los alvéolos, adquiriendo el oxígeno que necesitan las células. La membrana que separa los alvéolos y la luz de los capilares pulmonares, la *membrana alveolar*, tiene un grosor de tan sólo 0,4 a 2  $\mu\text{m}$  y el oxígeno difunde rápidamente por el movimiento molecular a través de esta membrana para entrar en la sangre.

**Aparato digestivo.** Una gran porción de la sangre que bombea el corazón también atraviesa las paredes del aparato digestivo, donde se absorben los distintos nutrientes, incluidos los *hidratos de carbono*, los *ácidos grasos* y los *aminoácidos*, desde el alimento ingerido hacia el líquido extracelular de la sangre.

**Hígado y otros órganos que realizan principalmente funciones metabólicas.** No todas las sustancias absorbidas del aparato digestivo pueden usarse tal como las células las absorben y el hígado es el encargado de cambiar la composición química de muchas de ellas, para convertirlas en formas más utilizables, mientras que otros tejidos corporales, los adipocitos, la mucosa digestiva, los riñones y las glándulas endocrinas, modifican o almacenan las sustancias absorbidas hasta que son necesitadas. El hígado elimina también ciertos residuos producidos en el cuerpo y las sustancias tóxicas que se ingieren.

**Aparato locomotor.** ¿De qué forma contribuye el aparato locomotor a la homeostasis? La respuesta es evidente y sencilla: si no fuera por los músculos, el organismo no podría desplazarse el espacio apropiado en el tiempo pertinente para obtener los alimentos que se necesitan para la nutrición. El aparato locomotor también permite la movilidad como protección frente al entorno, sin la cual todo el organismo, incluidos sus mecanismos homeostáticos, sería destruido inmediatamente.

### Eliminación de los productos finales metabólicos

**Eliminación del dióxido de carbono en los pulmones.** Al mismo tiempo que la sangre capta el oxígeno en los pulmones, se libera el *dióxido de carbono* desde la sangre hacia los alvéolos y el movimiento respiratorio de aire que entra y sale de los pulmones transporta el dióxido de carbono hacia la atmósfera. El dióxido de carbono es el más abundante de todos los productos finales de metabolismo.

**Los riñones.** Con el paso de la sangre a través de los riñones se eliminan del plasma la mayoría de las sustancias que, además del dióxido de carbono, las células ya no necesitan,

como son los distintos productos finales del metabolismo celular, como la urea y el ácido úrico y el exceso de iones y agua de los alimentos, que podrían acumularse en el líquido extracelular.

Los riñones realizan su función filtrando primero una gran cantidad de plasma a través de los glomérulos hacia los túbulos y reabsorbiendo hacia la sangre aquellas sustancias que necesita el organismo, como la glucosa, los aminoácidos, cantidades apropiadas de agua y muchos de los iones. La mayoría de las demás sustancias que el organismo no necesita, en especial los productos finales metabólicos, como la urea, se reabsorben mal y atraviesan los túbulos renales hacia la orina.

**Aparato digestivo.** El material no digerido que entra en el aparato digestivo y algunos productos residuales del metabolismo se eliminan en las heces.

**Hígado.** Entre las funciones del hígado se encuentra la detoxificación o eliminación de numerosos fármacos y productos químicos que se ingieren. El hígado secreta muchos de estos residuos en la bilis para su eliminación ulterior en las heces.

### Regulación de las funciones corporales

**Sistema nervioso.** El sistema nervioso está compuesto por tres partes principales: la *porción de aferencia sensitiva*, el *sistema nervioso central* (o la *porción integradora*) y la *porción eferente motora*. Los receptores sensitivos detectan el estado del cuerpo o de su entorno. Por ejemplo, los receptores de la piel informan al sujeto de que un objeto ha tocado la piel en cualquier punto, los ojos son órganos sensitivos que aportan una imagen visual del entorno y los oídos también son órganos sensitivos. El sistema nervioso central está formado por el cerebro y la médula espinal. El cerebro almacena información, genera los pensamientos, crea la ambición y determina las reacciones que debe realizar el cuerpo en respuesta a las sensaciones para, a continuación, transmitir las señales apropiadas a través de la porción motora eferente del sistema nervioso para transmitir los deseos del sujeto.

Un segmento importante del sistema nervioso es el *sistema nervioso autónomo* o neurovegetativo, que funciona a escala subconsciente y controla muchas de las funciones de los órganos internos, como la función de bomba del corazón, los movimientos del aparato digestivo y la secreción en muchas de las glándulas corporales.

**Sistemas hormonales.** Dentro del organismo se encuentran ocho *glándulas endocrinas* mayores que segregan productos químicos denominados *hormonas*. Estas hormonas se transportan en el líquido extracelular a todas las partes del cuerpo para regular las funciones celulares, por ejemplo, la *hormona tiroidea* aumenta la velocidad de la mayoría de las reacciones químicas de todas las células, con lo que se facilita el ritmo de la actividad corporal, mientras que la insulina controla el metabolismo de la glucosa, las *hormonas corticoadrenales* controlan el ion sodio, el ion potasio y el metabolismo proteico y la *hormona paratiroidea* controla el calcio y el fosfato en el hueso; por tanto,

las hormonas proporcionan un sistema de regulación que complementa al sistema nervioso. El sistema nervioso regula numerosas actividades musculares y secretoras del organismo, mientras que el sistema hormonal regula muchas de las funciones metabólicas.

### Protección del cuerpo

**Sistema inmunitario.** El sistema inmunitario está formado por los glóbulos blancos, células tisulares derivadas de los glóbulos blancos, el timo, los nódulos linfáticos y los vasos linfáticos que protegen el cuerpo de patógenos como bacterias, virus, parásitos y hongos. El sistema inmunitario proporciona un mecanismo para que el cuerpo: 1) diferencie sus propias células de las células y sustancias extrañas, y 2) destruya al invasor por *fagocitosis* o mediante la producción de *linfocitos sensibilizados* o proteínas especializadas (p. ej., *anticuerpos*) que destruyen o neutralizan al invasor.

**Sistema tegumentario.** La piel y sus diversos anejos, como el pelo, las uñas, las glándulas y otras estructuras, cubren, amortiguan y protegen los tejidos profundos y los órganos del cuerpo y, en general, definen una frontera entre el medio corporal interno y el mundo exterior. El sistema tegumentario es importante también para la regulación de la temperatura y la excreción de los residuos y proporciona una interfaz sensorial entre el cuerpo y el medio exterior. La piel suele comprender entre aproximadamente el 12 y 15% del peso corporal.

### Reproducción

A veces no se considera que la reproducción sea una función homeostática, aunque ayuda a mantener la homeostasis generando nuevos seres que ocuparán el lugar de aquellos que mueren. Dicho así, puede sonar como un uso abusivo del término *homeostasis*, pero nos muestra que, en el análisis final, esencialmente todas las estructuras corporales están organizadas de tal forma que ayudan a mantener el automatismo y la continuidad de la vida.

## Sistemas de control del organismo

El cuerpo humano contiene miles de sistemas de control. Los más intrincados son los sistemas de control genético que actúan en todas las células para mantener el control de la función intracelular y también de las funciones extracelulares. Esta materia se comenta con más detalle en el capítulo 3.

Hay muchos otros sistemas de control que actúan *dentro de los órganos* para controlar las funciones de cada componente de los mismos, otros actúan a través de todo el organismo *para controlar las interrelaciones entre los órganos* como, por ejemplo, el aparato respiratorio, que actúa asociado al sistema nervioso y regula la concentración de dióxido de carbono en el líquido extracelular. El hígado y el páncreas regulan la concentración de glucosa en el líquido extracelular y los riñones regulan las concentraciones de hidrógeno, sodio, potasio, fosfato y otros iones en el líquido extracelular.

### Ejemplos de mecanismos de control

**Regulación de las concentraciones de oxígeno y dióxido de carbono en el líquido extracelular.** Como el oxígeno es una de las principales sustancias que requieren las reacciones químicas de las células, el organismo tiene un mecanismo de control especial para mantener una concentración casi exacta y constante de oxígeno en el líquido extracelular. Este mecanismo depende principalmente de las características químicas de la *hemoglobina*, que está presente en todos los eritrocitos. La hemoglobina se combina con el oxígeno a medida que la sangre atraviesa los pulmones. Posteriormente, cuando la sangre atraviesa los capilares tisulares, su propia afinidad química importante por el oxígeno permite que no lo libere en los tejidos si ya hay demasiado. Pero si la concentración de oxígeno en el líquido tisular es demasiado baja se libera oxígeno suficiente para restablecer una concentración adecuada. Es decir, la regulación de la concentración de oxígeno en los tejidos se basa principalmente en las características químicas de la propia hemoglobina, regulación que se conoce como *función amortiguadora de oxígeno de la hemoglobina*.

La concentración de dióxido de carbono en el líquido extracelular está regulada de una forma muy diferente. El dióxido de carbono es el principal producto final de las reacciones oxidativas de las células; si todo el dióxido de carbono que se forma en ellas se acumulara en los líquidos tisulares, todas las reacciones que aportan oxígeno a la célula cesarían. Por fortuna, una concentración mayor de lo normal de dióxido de carbono en la sangre *excita el centro respiratorio*, haciendo que la persona respire rápida y profundamente, lo que aumenta la espiración de dióxido de carbono y, por tanto, elimina el exceso de dióxido de carbono de la sangre y los líquidos tisulares. Este proceso continúa hasta que la concentración vuelve a la normalidad.

**Regulación de la presión arterial.** Hay varios sistemas que contribuyen a la regulación de la presión arterial. Uno de ellos, el *sistema de barorreceptores*, es un ejemplo sencillo y excelente de un mecanismo de control de acción rápida. En las paredes de la zona en que se bifurcan las arterias carótidas en el cuello, y también en el cayado aórtico en el tórax, se encuentran muchos receptores nerviosos denominados barorreceptores que se estimulan cuando se estira la pared arterial. Cuando la presión arterial es demasiado elevada los *barorreceptores* envían descargas de impulsos nerviosos al bulbo raquídeo cerebral, que es donde estos impulsos inhiben el *centro vasomotor* y, a su vez, disminuyen el número de impulsos transmitidos desde el centro vasomotor a través del sistema nervioso simpático hacia el corazón y los vasos sanguíneos. La ausencia de estos impulsos hace que disminuya la actividad de bomba en el corazón y también produce una dilatación de los vasos sanguíneos periféricos, lo que permite aumentar el flujo de sangre a través de ellos. Ambos efectos hacen que la presión arterial disminuya hasta sus valores normales.

Por el contrario, el descenso de la presión arterial por debajo de lo normal relaja los receptores de estiramiento y hace que el centro vasomotor se vuelva más activo de lo habitual, con lo que se provoca vasoconstricción, aumenta la acción de la bomba cardíaca. El descenso en la presión arterial también eleva la presión arterial hasta la normalidad.

### Valores normales y características físicas de los principales componentes del líquido extracelular

En la tabla 1-1 se enumeran algunos de los componentes más importantes del líquido extracelular y sus características físicas, junto a sus valores normales, los intervalos de normalidad y los límites máximos que no llegan a provocar la muerte. Obsérvese que el intervalo normal de cada uno de ellos es muy estrecho. Los valores fuera de estos intervalos suelen deberse a una enfermedad.

Lo más importante es conocer los límites por encima de los cuales estas alteraciones provocan la muerte. Por ejemplo, un aumento de la temperatura del organismo de tan sólo 7 °C por encima de la normalidad provoca un ciclo vicioso en el que aumenta el metabolismo celular y se destruyen las células. Obsérvese también el estrecho intervalo del equilibrio acidobásico en el organismo, con valor normal de pH de 7,4 y con valores mortales tan sólo a 0,5 unidades a cada lado de la normalidad. Otro factor importante es la concentración del ion potasio, porque siempre que disminuya a menos de un tercio de la normalidad es probable que la persona quede paralizada porque los nervios ya no pueden transportar las señales. Por el contrario, cuando la concentración del ion potasio aumenta dos o más veces por encima de lo normal es probable que el músculo cardíaco esté muy deprimido. Además, cuando la concentración del ion calcio se reduce a la mitad de la normalidad aparecen contracciones tetánicas de los músculos de todo el cuerpo por la generación espontánea de un número excesivo de impulsos nerviosos en los nervios periféricos. Cuando la concentración de glucosa disminuye por debajo de la mitad de lo normal, se desarrolla una irritabilidad mental extrema y, en ocasiones, incluso aparecen convulsiones.

Estos ejemplos deberían bastar para apreciar el importante valor e incluso la necesidad del gran número de sistemas de control que mantienen al organismo funcionando con salud; ante la ausencia de cualquiera de ellos puede producirse una disfunción grave del organismo e incluso la muerte.

### Características de los sistemas de control

Los ejemplos mencionados de los mecanismos de control homeostáticos son sólo algunos de los muchos miles que actúan en el organismo y todos ellos poseen algunas características comunes que se exponen en la presente sección.

#### Retroalimentación negativa de la mayoría de los sistemas de control

La mayoría de los sistemas de control del organismo actúan mediante una *retroalimentación negativa* que podemos comprender mejor si revisamos algunos de los sistemas de control homeostáticos que hemos mencionado. Al hablar de la regulación de la concentración del dióxido de carbono, la ventilación pulmonar aumenta cuando dicha concentración se eleva en el líquido extracelular. A su vez, el aumento de la ventilación pulmonar disminuye la concentración de dióxido de carbono en el líquido extracelular porque los pulmones espiran cantidades mayores de dióxido de carbono del organismo. En otras palabras, la concentración elevada de dióxido de carbono inicia una serie de sucesos que disminuyen la concentración hacia la normalidad, lo que es una señal *negativa* para iniciar el estímulo. Por el contrario, cuando la concentración de dióxido de carbono disminuye demasiado se crea una retroalimentación que tiende a aumentar la concentración. Esta respuesta también es negativa para iniciar el estímulo.

En cuanto a los mecanismos que regulan la presión arterial, una presión arterial elevada provoca una serie de reacciones que favorecen el descenso de la presión o unas presiones bajas provocan una serie de reacciones que favorecen la elevación de la presión. En ambos casos, estos efectos son también negativos con respecto al estímulo que inició la reacción.

Por tanto, en general, si algún factor se vuelve excesivo o deficiente, un sistema de control inicia una *retroalimentación negativa* que consiste en una serie de cambios que devuelven ese factor hacia un determinado valor medio, con lo que se mantiene la homeostasis.

«**Ganancia**» de un sistema de control. El grado de eficacia con el que un sistema de control mantiene las con-

Tabla 1-1 Componentes importantes y características físicas del líquido extracelular

	Valor normal	Intervalo normal	Límite no mortal aproximado a corto plazo	Unidades
Oxígeno	40	35-45	10-1.000	mmHg
Dióxido de carbono	40	35-45	5-80	mmHg
Ion sodio	142	138-146	115-175	mmol/l
Ion potasio	4,2	3,8-5	1,5-9	mmol/l
Ion calcio	1,2	1-1,4	0,5-2	mmol/l
Ion cloruro	108	103-112	70-130	mmol/l
Ion bicarbonato	28	24-32	8-45	mmol/l
Glucosa	85	75-95	20-1.500	mg/dl
Temperatura del organismo	37	37	18,3-43,3	°C
Acidobásico	7,4	7,3-7,5	6,9-8	pH

diciones constantes está determinado por la *ganancia* de la retroalimentación negativa. Por ejemplo, supongamos que se hace una transfusión de un gran volumen de sangre a una persona cuyo sistema de control de la presión en los barorreceptores no está funcionando y que su presión arterial se eleva de un valor normal de 100 mmHg hasta 175 mmHg. Supongamos, entonces, que el mismo volumen de sangre se inyecta a la misma persona cuando el sistema de barorreceptores está funcionando correctamente, y que esta vez la presión arterial aumenta sólo 25 mmHg. Es decir, el sistema de control por retroalimentación ha provocado una «corrección» de -50 mmHg, es decir, desde 175 mmHg hasta 125 mmHg. Queda un incremento de la presión de +25 mmHg que se conoce como «error», lo que significa que el sistema de control no tiene una eficacia del 100% para prevenir los cambios. La ganancia del sistema se calcula utilizando la fórmula siguiente:

$$\text{Ganancia} = \frac{\text{Corrección}}{\text{Error}}$$

Es decir, en el ejemplo del sistema de barorreceptores la corrección es de -50 mmHg y el error que persiste es de +25 mmHg. Por tanto, la ganancia del sistema de barorreceptores de esa persona en cuanto al control de la presión arterial es de -50 dividido por +25, o -2, es decir, un trastorno que aumente o disminuya la presión arterial tiene un efecto de tan sólo un tercio de lo que ocurriría si no actuara el sistema de control.

Las ganancias de algunos otros sistemas de control fisiológicos son mucho mayores que las del sistema de barorreceptores. Por ejemplo, la ganancia del sistema que controla la temperatura interna del organismo cuando una persona está expuesta a un clima frío moderado es del -33, de lo que se deduce que el sistema de control de la temperatura es mucho más eficaz que el sistema de control de la presión mediante barorreceptores.

### La retroalimentación positiva a veces provoca círculos viciosos y la muerte

Nos podríamos preguntar: ¿por qué la mayoría de los sistemas de control del organismo actúan utilizando una retroalimentación negativa y no una retroalimentación positiva? Si se tiene en cuenta la naturaleza de la retroalimentación positiva, inmediatamente nos damos cuenta que no consigue la estabilidad, sino la inestabilidad y, en algunos casos, puede causar la muerte.

En la figura 1-3 se muestra un ejemplo en el que puede llegarse a la muerte como consecuencia de la retroalimentación positiva. En ella se muestra la eficacia del bombeo del corazón, demostrándose que el corazón de un ser humano sano bombea aproximadamente 5 l de sangre por minuto. Si una persona tiene bruscamente una hemorragia de 2 l, la cantidad de sangre del organismo disminuye hasta un nivel tan bajo que no queda sangre suficiente para que el corazón bombee eficazmente. En consecuencia, cae la presión arterial y disminuye el flujo de sangre que llega hacia el músculo cardíaco a través de los vasos coronarios, con lo que se debilita el corazón, disminuye el efecto de bomba, disminuye aún más el flujo de sangre coronario y el corazón se debilita aún más; este ciclo se repite una y otra vez, hasta que se produce la muerte. Obsérvese que cada ciclo de retroalimentación provoca además el debilitamiento del corazón, en

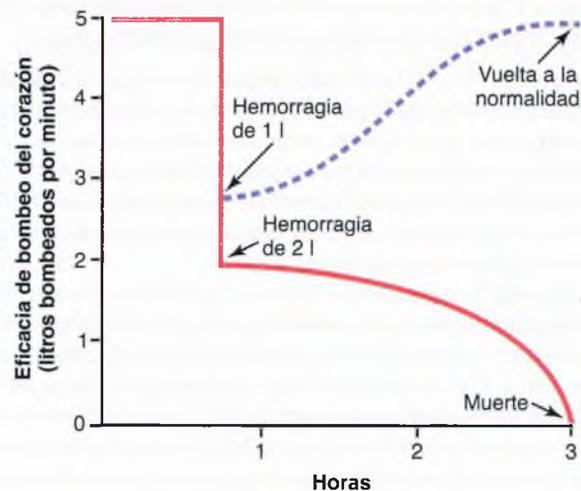


Figura 1-3 Recuperación del bombeo cardíaco provocado por la retroalimentación negativa después de extraer 1 l de sangre de la circulación. La muerte se debe a la retroalimentación positiva cuando se eliminan 2 l de sangre.

otras palabras, el estímulo inicial provoca más reacciones del mismo tipo, que es en lo que consiste la *retroalimentación positiva*.

La retroalimentación positiva se debería denominar mejor «círculo vicioso», aunque los mecanismos de control de retroalimentación negativa del organismo pueden superar los grados leves de retroalimentación positiva y no se desarrolla el círculo vicioso. Por ejemplo, si la persona del ejemplo anterior tuviera una hemorragia de 1 l en lugar de 2 los mecanismos normales de retroalimentación negativa que controlan el gasto cardíaco y la presión arterial superarían la retroalimentación positiva y la persona se podría recuperar, como muestra la curva de puntos de la figura 1-3.

**La retroalimentación positiva a veces es útil.** En algunos casos, el organismo usa la retroalimentación positiva a su favor. La coagulación sanguínea es un ejemplo del gran valor que tiene la retroalimentación positiva. Cuando se rompe un vaso sanguíneo y comienza a formarse un coágulo, dentro de este se activan muchas enzimas denominadas *factores de coagulación*. Algunas de estas enzimas actúan sobre otras enzimas inactivadas que están en la sangre inmediatamente adyacente, con lo que se consigue que coagule más sangre. Este proceso continúa hasta que se tapona el orificio del vaso y cesa la hemorragia. A veces, este mecanismo se va de las manos y provoca la formación de coágulos no deseados. En realidad, este proceso es el que inicia la mayoría de los ataques cardíacos, que se deben al comienzo de un coágulo en la superficie interna de una placa aterosclerótica en la arteria coronaria y el crecimiento del coágulo continúa hasta que se bloquea la arteria.

El parto es otro ejemplo en el que la retroalimentación positiva tiene gran importancia. Cuando las contracciones uterinas son suficientemente fuertes como para que la cabeza del niño comience a empujar el cuello uterino, el estiramiento de este envía señales a través del músculo uterino que vuelven hasta el cuerpo del útero, provocando contracciones aún más potentes. Es decir, las contracciones uterinas estiran el cuello y el estiramiento del cuello provoca contracciones más

potentes. El niño nace cuando este proceso adquiere la potencia suficiente; si no lo hace, las contracciones se desvanecen y transcurren algunos días hasta que vuelven a comenzar.

Otro uso importante de la retroalimentación positiva es la generación de señales nerviosas, es decir, cuando se estimula la membrana de una fibra nerviosa, lo que provoca una pequeña pérdida de iones sodio a través de los canales de la membrana de la fibra nerviosa hacia el interior de la fibra. Los iones sodio que entran en la fibra cambian el potencial de membrana, lo que a su vez provoca la apertura de más canales, un cambio mayor del potencial, la apertura de más canales, y así sucesivamente. Es decir, una pequeña fuga se convierte en una explosión de sodio que entra en la fibra nerviosa creando un potencial de acción en el nervio. Este potencial de acción provoca, a su vez, una corriente eléctrica que fluye a lo largo del exterior y del interior de la fibra nerviosa e inicia nuevos potenciales de acción. Este proceso continúa una y otra vez hasta que la señal nerviosa recorre la fibra hasta su extremo.

Siempre que la retroalimentación positiva es útil, la propia retroalimentación positiva forma parte de un proceso global de retroalimentación negativa. Por ejemplo, en el caso de la coagulación de la sangre el proceso de retroalimentación positiva de la coagulación es un proceso de retroalimentación negativa para el mantenimiento del volumen normal de sangre. Además, la retroalimentación positiva que provoca las señales nerviosas permite que los nervios participen en los miles de sistemas de control de retroalimentación negativa de los nervios.

### Tipos más complejos de sistemas de control: control adaptativo

Más adelante, cuando hablemos del sistema nervioso, veremos que este sistema contiene abundantes mecanismos de control interconectados. Algunos son sistemas de retroalimentación simples similares a los que ya hemos comentado, pero otros no lo son. Por ejemplo, algunos movimientos del organismo son tan rápidos que no hay tiempo suficiente para que las señales nerviosas se desplacen desde la periferia del organismo hasta el cerebro y vuelvan a la periferia para controlar el movimiento, por lo que el cerebro aplica un principio que se conoce como *control anterógrado*, que hace que se contraigan los músculos apropiados, es decir, las señales del nervio sensible de las partes en movimiento informan al cerebro si el movimiento se está realizando correctamente. En caso contrario, el cerebro corrige las señales anterógradas que envía hacia los músculos la siguiente vez que se necesite ese movimiento. Después, si necesita nuevas correcciones se realizarán cada vez en los movimientos sucesivos; es lo que se denomina *control adaptativo*, que, en cierto sentido, es una retroalimentación negativa retardada.

En resumen, comprobamos lo complejos que pueden ser los sistemas de control de retroalimentación del organismo. La vida de una persona depende de todos ellos, por lo que una gran parte de la presente obra se dedica a comentar estos mecanismos vitales.

## Resumen: automatismo del organismo

El objetivo de este capítulo ha sido señalar, en primer lugar, la organización global del organismo y, en segundo lugar, los medios por los que cada parte del organismo actúa en armonía con las demás. Para resumir, el organismo es en realidad un *ente social formado por 100 billones de células* organizadas en distintas estructuras funcionales, algunas de las cuales se conocen como *órganos*. Cada estructura funcional contribuye con su parte al mantenimiento de las condiciones homeostáticas del líquido extracelular, que se denomina *medio interno*. Mientras se mantengan las condiciones normales en el medio interno las células del organismo continuarán viviendo y funcionando correctamente. Cada célula se beneficia de la homeostasis y, a su vez, contribuye con su parte al mantenimiento de la misma. Esta interrelación recíproca proporciona un automatismo continuo del organismo hasta que uno o más sistemas funcionales pierden su capacidad de contribuir con su parte a la funcionalidad. Cuando esto sucede, sufren todas las células del organismo. La disfunción extrema provoca la muerte y la disfunción moderada provoca la enfermedad.

### Bibliografía

- Adolph EF: Physiological adaptations: hypertrophies and superfunctions. *Am Sci* 60:608, 1972.
- Bernard C: *Lectures on the Phenomena of Life Common to Animals and Plants*, Springfield, IL, 1974, Charles C Thomas.
- Cannon WB: *The Wisdom of the Body*, New York, 1932, WW Norton.
- Chien S: Mechanotransduction and endothelial cell homeostasis: the wisdom of the cell. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 292: H1209, 2007.
- Csete ME, Doyle JC: Reverse engineering of biological complexity. *Science* 295:1664, 2002.
- Danzon WH, editor: *Handbook of Physiology, Sec 13: Comparative Physiology*, Bethesda, 1997, American Physiological Society.
- DiBona GF: Physiology in perspective: the wisdom of the body. Neural control of the kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 289:R633, 2005.
- Dickinson MH, Farley CT, Full RJ, et al: How animals move: an integrative view. *Science* 288:100, 2000.
- Gao Q, Horvath TL: Neuronal control of energy homeostasis. *FEBS Lett* 582:132, 2008.
- Garland T Jr, Carter PA: Evolutionary physiology. *Annu Rev Physiol* 56:579, 1994.
- Guyton AC: *Arterial Pressure and Hypertension*, Philadelphia, 1980, WB Saunders.
- Guyton AC, Jones CE, Coleman TG: *Cardiac Output and Its Regulation*, Philadelphia, 1973, WB Saunders.
- Guyton AC, Taylor AE, Granger HJ: *Dynamics and Control of the Body Fluids*, Philadelphia, 1975, WB Saunders.
- Herman MA, Kahn BB: Glucose transport and sensing in the maintenance of glucose homeostasis and metabolic harmony. *J Clin Invest* 116:1767, 2006.
- Krahe R, Gabbiani F: Burst firing in sensory systems. *Nat Rev Neurosci* 5:13, 2004.
- Orgel LE: The origin of life on the earth. *Sci Am* 271:76, 1994.
- Quarles LD: Endocrine functions of bone in mineral metabolism regulation. *J Clin Invest* 118:3820, 2008.
- Smith HW: *From Fish to Philosopher*, New York, 1961, Doubleday.
- Tjian R: Molecular machines that control genes. *Sci Am* 272:54, 1995.

# La célula y sus funciones



Cada una de los 100 billones de células de un ser humano es una estructura viva que puede sobrevivir durante meses o incluso muchos años, siempre que los líquidos de su entorno contengan los nutrientes apropiados. Para entender la función de los órganos y otras estructuras del organismo es esencial conocer la organización básica de la célula y las funciones de sus componentes.

En la figura 2-1 se muestra una célula típica, tal como se ve en el microscopio óptico. Sus dos partes más importantes son el *núcleo* y el *citoplasma*, que están separados entre sí por una *membrana nuclear*, mientras que el citoplasma está separado de los líquidos circundantes por una *membrana celular* que también se conoce como *membrana plasmática*.

## Organización de la célula

Las diferentes sustancias que componen la célula se conocen colectivamente como *protoplasma*. El protoplasma está compuesto principalmente por cinco sustancias: agua, electrolitos, proteínas, lípidos e hidratos de carbono.

Las diferentes sustancias que componen la célula se conocen colectivamente como *protoplasma*. El protoplasma está compuesto principalmente por cinco sustancias: agua, electrolitos, proteínas, lípidos e hidratos de carbono.

**Agua.** El principal medio líquido de la célula es el agua, que está presente en la mayoría de las células, excepto en los adipocitos, en una concentración del 70-85%. Muchos de los componentes químicos de la célula están disueltos en el agua, mientras que otros están en suspensión como micropartículas sólidas. Las reacciones químicas tienen lugar entre los productos químicos disueltos o en las superficies de las partículas en suspensión o de las membranas.

**Iones.** Algunos de los iones importantes de la célula son el *potasio*, el *magnesio*, el *fosfato*, el *sulfato*, el *bicarbonato* y cantidades más pequeñas de *sodio*, *cloruro* y *calcio*. Todos ellos se comentan con mayor detalle en el capítulo 4, en el que se plantean las interrelaciones entre los líquidos intracelular y extracelular.

Los iones son los productos químicos inorgánicos de las reacciones celulares y son necesarios para el funcionamiento de algunos de los mecanismos de control celulares. Por ejemplo, los iones que actúan en la membrana celular son necesari-

rios para la transmisión de los impulsos electroquímicos en el músculo y las fibras nerviosas.

**Proteínas.** Después del agua, las sustancias más abundantes en la mayoría de las células son las proteínas, que normalmente constituyen entre el 10 y el 20% de la masa celular. Son de dos tipos, *proteínas estructurales* y *proteínas funcionales*.

Las *proteínas estructurales* están presentes en la célula principalmente en forma de filamentos largos que son polímeros de muchas moléculas proteicas individuales. Un uso importante de este tipo de filamentos intracelulares es la formación de *microtúbulos* que proporcionan los «citoesqueletos» de orgánulos celulares como los cilios, axones nerviosos, husos mitóticos de las células en mitosis y masas arremolinadas de túbulos filamentosos finos que mantienen unidas las partes del citoplasma y nucleoplasma en sus compartimientos respectivos. En el compartimiento extracelular, las proteínas fibrilares se encuentran especialmente en las fibras de colágeno y elastina del tejido conjuntivo y en las paredes de los vasos sanguíneos, tendones, ligamentos, etc.

Las *proteínas funcionales* son un tipo de proteína totalmente diferente, compuesto habitualmente por combinaciones de pocas moléculas en un formato tubular-globular. Estas proteínas son principalmente las *enzimas* de la célula y, al contrario de las proteínas fibrilares, a menudo son móviles dentro del líquido celular. Además, muchas de ellas están adheridas a las estructuras membranosas dentro de la célula. Las enzimas entran en contacto directo con otras sustancias del líquido celular y, por tanto, catalizan reacciones químicas intracelulares específicas. Por ejemplo, todas las reacciones químicas que dividen la glucosa en sus componentes y después los combinan con el oxígeno para formar dióxido de carbono y agua, mientras se proporciona simultáneamente

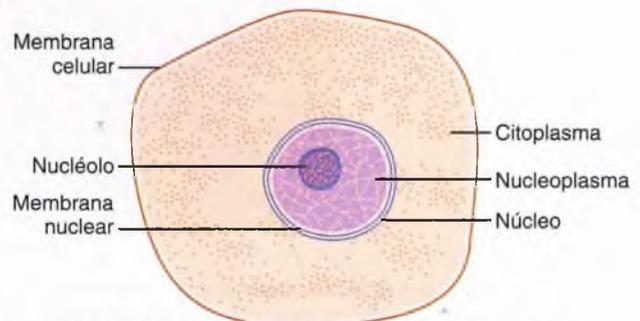


Figura 2-1 Estructura de la célula con el microscopio óptico.

energía para las funciones celulares, están catalizadas por una serie de enzimas proteicas.

**Lípidos.** Los lípidos son varios tipos de sustancias que se agrupan porque tienen una propiedad común de ser solubles en disolventes grasos. Lípidos especialmente importantes son los *fosfolípidos* y el *colesterol*, que juntos suponen sólo el 2% de la masa total de la célula. Su importancia radica en que, al ser principalmente insolubles en agua, se usan para formar las barreras de la membrana celular y de la membrana intracelular que separan los distintos compartimientos celulares.

Además de los fosfolípidos y el colesterol, algunas células contienen grandes cantidades de *triglicéridos*, que también se conocen como *grasas neutras*. En los *adipocitos* los triglicéridos suponen hasta el 95% de la masa celular. La grasa almacenada en estas células representa el principal almacén del organismo de nutrientes energéticos que después se pueden disolver y usarse para proporcionar energía siempre que el organismo la necesite.

**Hidratos de carbono.** Los hidratos de carbono tienen escasas funciones estructurales en la célula, salvo porque forman parte de las moléculas glucoproteicas, pero sí tienen un papel muy importante en la nutrición celular. La mayoría de las células del ser humano no mantienen grandes reservas

de hidratos de carbono, con una media que suele suponer el 1% de su masa total, que puede aumentar hasta el 3% en las células musculares e incluso hasta el 6% en los hepatocitos. No obstante, los hidratos de carbono siempre están presentes en forma de glucosa disuelta en el líquido extracelular circundante, de forma que es fácilmente accesible a la célula. Además, se almacena una pequeña cantidad de hidratos de carbono en las células en forma de *glucógeno*, que es un polímero insoluble de glucosa que se puede despolimerizar y usar rápidamente para aportar la energía que necesitan las células.

## Estructura física de la célula

La célula no es una simple bolsa de líquido, enzimas y productos químicos, también contiene estructuras físicas muy organizadas que se denominan *orgánulos intracelulares*. La naturaleza física de cada orgánulo es tan importante como lo son los componentes químicos para las funciones de la célula. Por ejemplo, sin uno de los orgánulos, la *mitocondria*, más del 95% de la energía de la célula que se libera de los nutrientes desaparecería inmediatamente. En la figura 2-2 se muestran los orgánulos más importantes y otras estructuras de la célula.

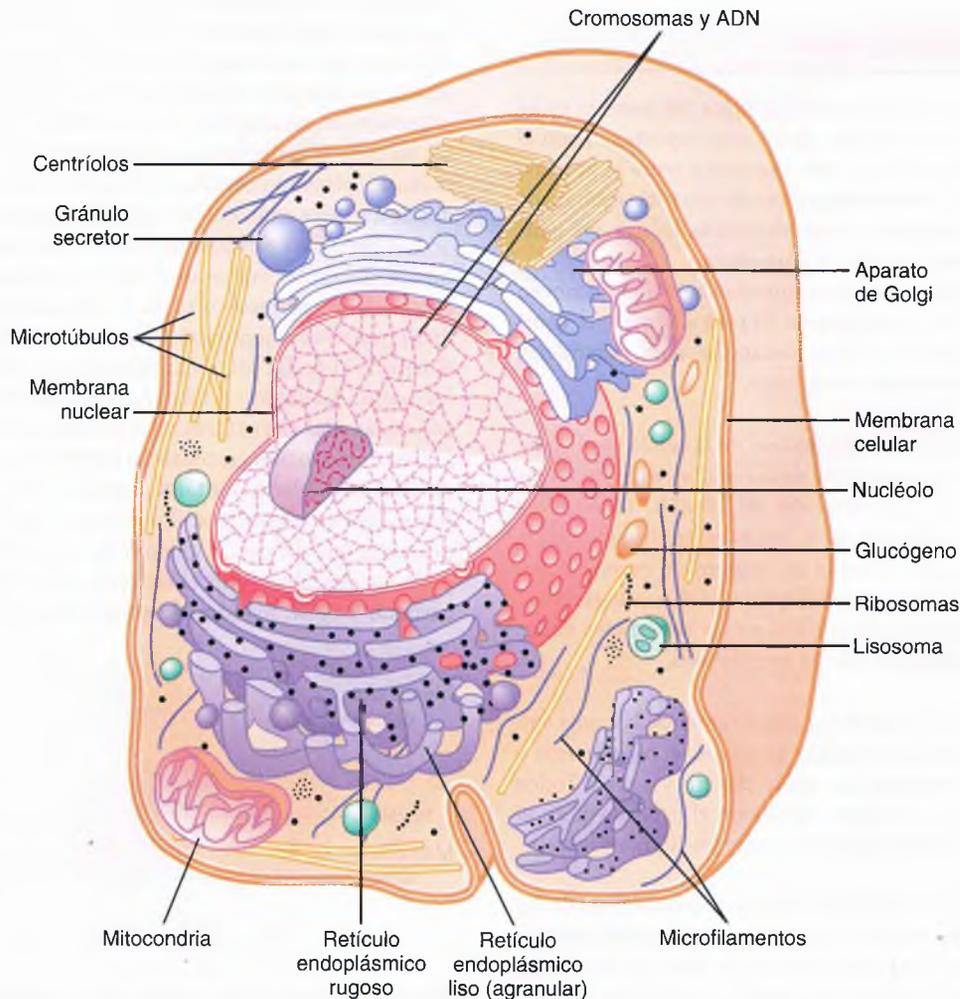


Figura 2-2 Reconstrucción de una célula típica, en la que se muestran los orgánulos internos en el citoplasma y en el núcleo.

## Estructuras membranosas de la célula

La mayoría de los orgánulos de la célula están cubiertos por membranas compuestas principalmente por lípidos y proteínas. Estas membranas son la *membrana celular*, la *membrana nuclear*, la *membrana del retículo endoplásmico* y las *membranas de la mitocondria*, los *lisosomas* y el *aparato de Golgi*.

Los lípidos de las membranas proporcionan una barrera que impide el movimiento de agua y sustancias hidrosolubles desde un compartimiento celular a otro, porque el agua no es soluble en lípidos. No obstante, las moléculas proteicas de la membrana suelen atravesar toda la membrana proporcionando vías especializadas que a menudo se organizan en *poros* auténticos para el paso de sustancias específicas a través de la membrana. Además, muchas otras proteínas de la membrana son *enzimas* que catalizan multitud de reacciones químicas diferentes, que se comentarán en este y en capítulos sucesivos.

## Membrana celular

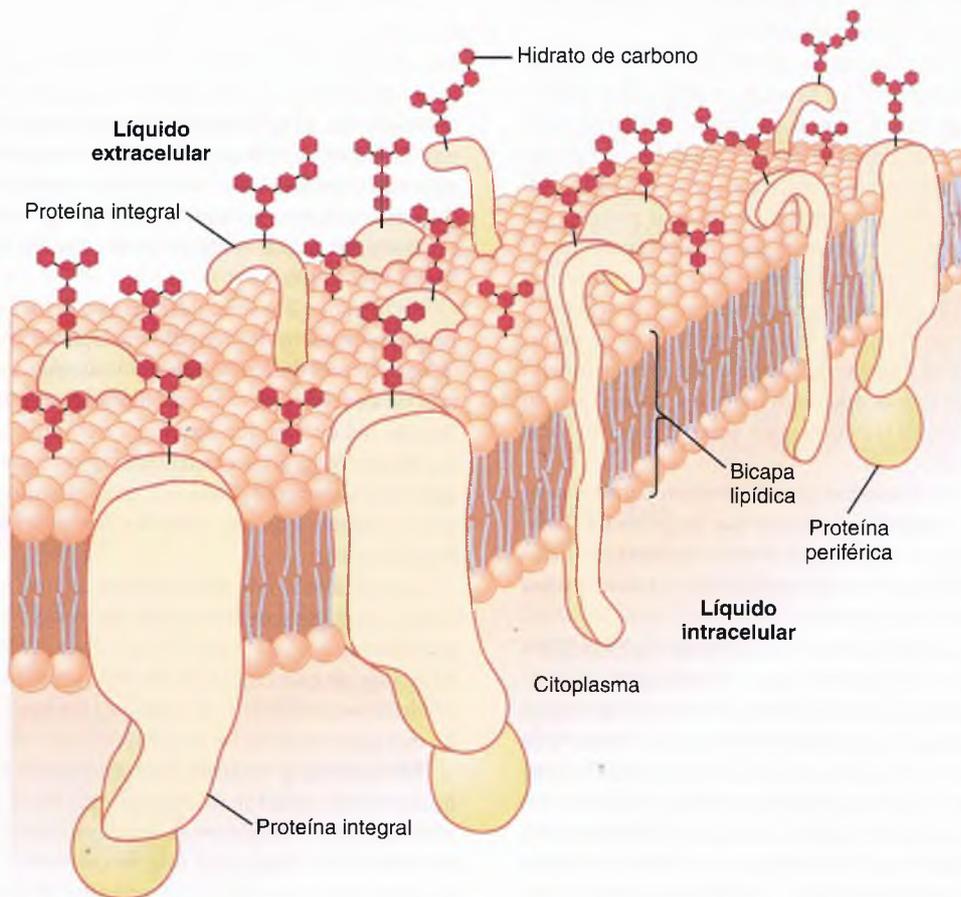
La membrana celular (también denominada *membrana plasmática*), que cubre la célula, es una estructura elástica, fina y flexible que tiene un grosor de tan sólo 7,5 a 10 nm. Está formada casi totalmente por proteínas y lípidos, con una composición aproximada de un 55% de proteínas, un 25% de fosfolípidos, un 13% de colesterol, un 4% de otros lípidos y un 3% de hidratos de carbono.

**La barrera lipídica de la membrana celular impide la penetración del agua.** En la figura 2-3 se muestra la estructura de la membrana celular. Su estructura básica consiste en una *bicapa lipídica*, una película fina de doble capa de lípidos, cada una de las cuales contiene una sola molécula de grosor y rodea de forma continua toda la superficie celular. En esta película lipídica se encuentran intercaladas grandes moléculas proteicas globulares.

La bicapa lipídica básica está formada por moléculas de fosfolípidos. Un extremo de cada molécula de fosfolípido es soluble en agua, es decir, es *hidrófilo*, mientras que el otro es soluble sólo en grasas, es decir, es *hidrófobo*. El extremo fosfato del fosfolípido es hidrófilo y la porción del ácido graso es hidrófoba.

Como las porciones hidrófobas de las moléculas de fosfolípidos son repelidas por el agua, pero se atraen mutuamente entre sí, tienen una tendencia natural a unirse unas a otras en la zona media de la membrana, como se muestra en la figura 2-3. Las porciones hidrófilas de fosfato constituyen entonces las dos superficies de la membrana celular completa que están en contacto con el agua *intracelular* en el interior de la membrana y con el agua *extracelular* en la superficie externa.

La capa lipídica de la zona media de la membrana es impermeable a las sustancias hidrosolubles habituales, como iones, glucosa y urea. Por el contrario, las sustancias hidrosolubles, como oxígeno, dióxido de carbono y alcohol, pueden penetrar en esta porción de la membrana con facilidad.



© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

**Figura 2-3** Estructura de la membrana celular en la que se muestra que está compuesta principalmente por una bicapa lipídica de moléculas de fosfolípidos, pero con un gran número de moléculas proteicas que hacen protrusión a través de la capa. Además, las estructuras de hidratos de carbono se unen a las moléculas proteicas en el exterior de la membrana y a otras moléculas proteicas en el interior. (Reproducido a partir de Lodish HF, Rothman JE: The assembly of cell membranes. Sci Am 240:48, 1979. Copyright George V. Kevin.)

Las moléculas de colesterol de la membrana también tienen una naturaleza lipídica, porque su núcleo esteroide es muy liposoluble. Estas moléculas, en cierto sentido, están disueltas en la bicapa de la membrana. Una de sus funciones más importantes consiste en determinar el grado de permeabilidad (o impermeabilidad) de la bicapa ante los componentes hidrosolubles de los líquidos del organismo. El colesterol también controla gran parte de la fluidez de la membrana.

**Proteínas de la membrana celular integrales y periféricas.** En la figura 2-3 también se muestran masas globulares que flotan en la bicapa lipídica. Son proteínas de membrana, *glucoproteínas* en su mayoría. Existen dos tipos de proteínas de membrana celular: *proteínas integrales* que hacen protrusión por toda la membrana y *proteínas periféricas* que se unen sólo a una superficie de la membrana y que no penetran en todo su espesor.

Muchas de las proteínas integrales componen *canales* estructurales (o *poros*) a través de los cuales las moléculas de agua y las sustancias hidrosolubles, especialmente los iones, pueden difundir entre los líquidos extracelular e intracelular. Estos canales de proteínas también tienen propiedades selectivas que permiten la difusión preferente de algunas sustancias con respecto a las demás.

Otras proteínas integrales actúan como *proteínas transportadoras* de sustancias que, de otro modo, no podrían penetrar en la bicapa lipídica. En ocasiones, incluso transportan sustancias en dirección contraria a sus gradientes electroquímicos de difusión, lo que se conoce como «transporte activo». Otras proteínas actúan como *enzimas*.

Las proteínas integrales de la membrana pueden actuar también como *receptores* de los productos químicos hidrosolubles, como las hormonas peptídicas, que no penetran fácilmente en la membrana celular. La interacción de los receptores de la membrana celular con *ligandos* específicos que se unen al receptor provoca cambios conformacionales de la proteína del receptor, lo que, a su vez, activa enzimáticamente la parte intracelular de la proteína o induce interacciones entre el receptor y las proteínas del citoplasma que actúan como *segundos mensajeros*, con lo que se transmite la señal desde la parte extracelular del receptor al interior de la célula. De esta forma, las proteínas integrales que ocupan la membrana celular son un medio de transmisión de la información sobre el entorno hacia el interior de la célula.

Las moléculas proteicas periféricas se unen con frecuencia a las proteínas integrales, de forma que las proteínas periféricas funcionan casi totalmente como enzimas o como controladores del transporte de sustancias a través de los «poros» de la membrana celular.

**Hidratos de carbono de la membrana: «glucocáliz» celular.** Los hidratos de carbono de la membrana se presentan casi invariablemente combinados con proteínas o lípidos en forma de *glucoproteínas* o *glucolípidos*. De hecho, la mayoría de las proteínas integrales son glucoproteínas y aproximadamente la décima parte de las moléculas lipídicas de la membrana son glucolípidos. Las porciones «gluco» de estas moléculas hacen casi siempre protrusión hacia el exterior de la célula, colgando hacia fuera de la superficie celular. Hay muchos otros compuestos de hidratos de carbono, que se denominan *proteoglicanos* y son principalmente hidratos de carbono unidos a núcleos de proteínas pequeñas, que también se unen laxamente a la superficie externa de la pared celular, es decir, toda la superficie

externa de la célula a menudo contiene un recubrimiento débil de hidratos de carbono que se conoce como *glucocáliz*.

Las estructuras de hidratos de carbono unidas a la superficie exterior de la célula tienen varias funciones importantes: 1) muchas de ellas tienen una carga eléctrica negativa que proporciona a la mayoría de las células una carga negativa a toda la superficie que repele a otros objetos negativos; 2) el glucocáliz de algunas células se une al glucocáliz de otras, con lo que une las células entre sí; 3) muchos de los hidratos de carbono actúan como *componentes del receptor* para la unión de hormonas, como la insulina; cuando se unen, esta combinación activa las proteínas internas unidas que, a su vez, activan una cascada de enzimas intracelulares, y 4) algunas estructuras de hidratos de carbono participan en reacciones inmunitarias, como se comenta en el capítulo 34.

## Citoplasma y sus orgánulos

El citoplasma está lleno de partículas diminutas y grandes y orgánulos dispersos. La porción de líquido del citoplasma en el que se dispersan las partículas se denomina *citósol* y contiene principalmente proteínas, electrolitos y glucosa disueltos.

En el citoplasma se encuentran dispersos glóbulos de grasa neutra, gránulos de glucógeno, ribosomas, vesículas secretoras y cinco orgánulos especialmente importantes: el *retículo endoplásmico*, el *aparato de Golgi*, las *mitocondrias*, los *lisosomas* y los *peroxisomas*.

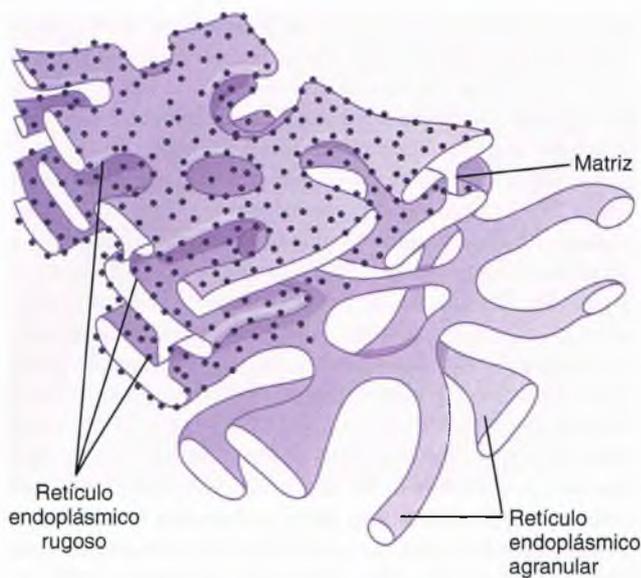
## Retículo endoplásmico

En la figura 2-2 se muestra una red de estructuras vesiculares tubulares y planas del citoplasma que forman el *retículo endoplásmico*. Los túbulos y vesículas están conectados entre sí y sus paredes también están formadas por membranas de bicapa lipídica que contienen grandes cantidades de proteínas, similares a la membrana celular. La superficie total de esta estructura en algunas células, como los hepatocitos, por ejemplo, puede ser hasta 30 o 40 veces la superficie de la membrana celular.

En la figura 2-4 se muestra la estructura detallada de una pequeña porción del retículo endoplásmico. El espacio que queda dentro de los túbulos y vesículas está lleno de una *matriz endoplásmica*, un medio acuoso que es distinto del líquido del citósol que hay fuera del retículo endoplásmico. Las microfotografías electrónicas demuestran que el espacio que queda dentro del retículo endoplásmico está conectado con el espacio que hay entre las dos superficies de la membrana nuclear.

Las sustancias que se forman en algunas partes de la célula entran en el espacio del retículo endoplásmico y después son conducidas a otras partes de la célula. Además, la enorme superficie de este retículo y los muchos sistemas enzimáticos unidos a su membrana constituyen la maquinaria responsable de una gran parte de las funciones metabólicas de la célula.

**Ribosomas y retículo endoplásmico rugoso.** Unida a la superficie exterior de muchas partes del retículo endoplásmico nos encontramos una gran cantidad de partículas granulares diminutas que se conocen como *ribosomas*. Cuando están presentes, el retículo se denomina *retículo endoplásmico rugoso*. Los ribosomas están formados por una mezcla de ARN y proteínas y su función consiste en sintetizar nuevas moléculas proteicas en la célula, como se comenta más adelante en este mismo capítulo y en el capítulo 3.



**Figura 2-4** Estructura del retículo endoplásmico. (Modificado de DeRobertis EDP, Saez FA, DeRobertis EMF: Cell Biology, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1975.)

**Retículo endoplásmico agranular.** Parte del retículo endoplásmico no tiene ribosomas, es lo que se conoce como *retículo endoplásmico agranular*, o *liso*. Este retículo agranular actúa en la síntesis de sustancias lipídicas y en otros procesos de las células que son promovidos por las enzimas intrarreticulares.

### Aparato de Golgi

El aparato de Golgi, que se muestra en la figura 2-5, está íntimamente relacionado con el retículo endoplásmico. Tiene unas membranas similares a las del retículo endoplásmico agranular y está formado habitualmente por cuatro o más capas apiladas de vesículas cerradas, finas y planas, que se alinean cerca de uno de los lados del núcleo. Este aparato es prominente en las células secretoras, donde se localiza en el lado de la célula a partir del cual se extruirán las sustancias secretoras.

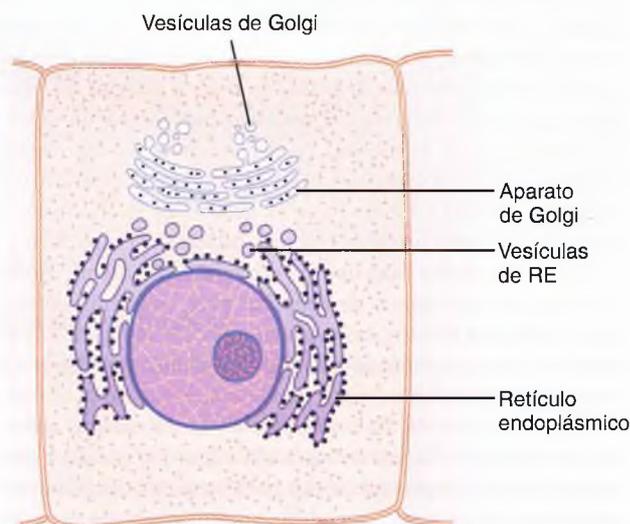
El aparato de Golgi funciona asociado al retículo endoplásmico. Como se ve en la figura 2-5, hay pequeñas «vesículas

de transporte» (también denominadas vesículas del retículo endoplásmico o *vesículas RE*) que continuamente salen del retículo endoplásmico y que poco después se fusionan con el aparato de Golgi. De esta forma, las sustancias atrapadas en las vesículas del RE se transportan desde el retículo endoplásmico hacia el aparato de Golgi. Las sustancias transportadas se procesan después en el aparato de Golgi para formar lisosomas, vesículas secretoras y otros componentes citoplasmáticos que se comentan más adelante en este capítulo.

### Lisosomas

Los lisosomas, que se muestran en la figura 2-2, son orgánulos vesiculares que se forman por la rotura del aparato de Golgi y después se dispersan por todo el citoplasma. Los lisosomas constituyen el *aparato digestivo intracelular* que permite que la célula digiera: 1) las estructuras celulares dañadas; 2) las partículas de alimento que ha ingerido, y 3) las sustancias no deseadas, como las bacterias. El lisosoma es muy distinto en los distintos tipos celulares, pero habitualmente tiene un diámetro de 250 a 750 nm. Está rodeado por una membrana bicapa lipídica típica y está llena con grandes cantidades de gránulos pequeños, de 5 a 8 nm de diámetro, que son agregados de proteínas que contienen hasta 40 tipos diferentes de *enzimas (digestivas) de tipo hidrolasa*. Una enzima hidrolítica es capaz de escindir un compuesto orgánico en dos o más partes al combinar el hidrógeno de una molécula de agua con una parte del compuesto y combinando la porción hidroxilo de la molécula de agua con la otra parte del compuesto. Por ejemplo, una proteína se hidroliza para dar lugar a aminoácidos, el glucógeno se hidroliza para dar lugar a glucosa y los lípidos se hidrolizan para dar lugar a ácidos grasos y glicerol.

Lo normal es que la membrana que rodea los lisosomas impida que las enzimas hidrolíticas encerradas en ellos entre en contacto con otras sustancias de la célula y, por tanto, previene sus acciones digestivas. No obstante, en algunas situaciones la célula rompe las membranas de algunos lisosomas, permitiendo la liberación de las enzimas digestivas. Estas enzimas escinden a continuación las sustancias orgánicas con las que van entrando en contacto, dando lugar a productos pequeños y de muy fácil difusión, como aminoácidos y glucosa. Algunas de las funciones específicas de los lisosomas se comentan más adelante en este capítulo.



**Figura 2-5** Aparato de Golgi típico y su relación con el retículo endoplásmico (RE) y el núcleo.

### Peroxisomas

Los peroxisomas son similares físicamente a los lisosomas, pero son distintos en dos aspectos importantes. En primer lugar, se cree que están formados por autorreplicación (o, quizás, haciendo protrusión desde el retículo endoplásmico liso) en lugar de proceder del aparato de Golgi. En segundo lugar, contienen oxidasas en lugar de hidrolasas. Varias de estas oxidasas son capaces de combinar el oxígeno con los iones hidrógeno derivados de distintos productos químicos intracelulares para formar peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ). El peróxido de hidrógeno es una sustancia muy oxidante que se utiliza junto a una *catalasa*, otra enzima oxidasa que se encuentra en grandes cantidades en los peroxisomas para oxidar muchas sustancias que, de lo contrario, serían venenosas para la célula. Por ejemplo, aproximadamente la mitad del alcohol que ingiere una persona se desintoxica en los peroxisomas de los hepatocitos siguiendo este procedimiento.

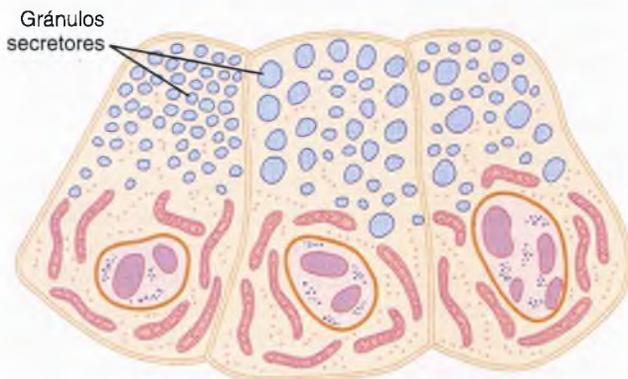
## Vesículas secretoras

Una de las funciones importantes de muchas células es la secreción de sustancias químicas especiales. Casi todas las sustancias secretoras se forman en el sistema retículo endoplásmico-aparato de Golgi y después de liberan desde el aparato de Golgi hacia el citoplasma en forma de vesículas de almacenamiento que se conocen como *vesículas secretoras* o *gránulos secretores*. En la figura 2-6 se muestran las vesículas secretoras típicas que hay dentro de las células acinares del páncreas. Estas vesículas almacenan proenzimas proteicas (enzimas que aún no están activadas) que se segregan más tarde a través de la membrana celular hacia el conducto pancreático, es decir, hacia el duodeno, donde se activan y realizan sus funciones digestivas sobre el alimento en el aparato digestivo.

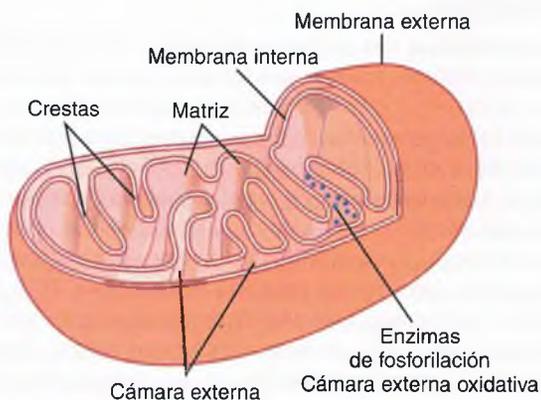
## Mitocondrias

Las mitocondrias, que se muestran en las figuras 2-2 y 2-7, se conocen como los «centros neurálgicos» de la célula. Sin ellas, las células no serían capaces de extraer energía suficiente de los nutrientes y, en esencia, cesarían todas las funciones celulares.

Las mitocondrias se encuentran en todas las zonas del citoplasma de la célula, pero su número total en cada célula varía de menos de cien hasta varios miles, dependiendo de la cantidad de energía que requiere la célula. Además, las mitocondrias se concentran en aquellas porciones de la célula que son responsables de la mayor parte de su metabolismo ener-



**Figura 2-6** Gránulos secretores (vesículas secretoras) en las células acinares del páncreas.



**Figura 2-7** Estructura de una mitocondria. (Modificado de DeRobertis EDP, Saez FA, DeRobertis EMF: Cell Biology, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1975.)

gético, también tienen una forma y tamaño variables; algunas miden sólo algunos cientos de nanómetros de diámetro y adoptan forma globular, mientras que otras son alargadas, miden hasta 1  $\mu\text{m}$  de diámetro y 7  $\mu\text{m}$  de longitud; un tercer tipo tiene una estructura ramificada y filamentosa.

La estructura básica de la mitocondria, que se ve en la figura 2-7, está compuesta principalmente por dos membranas de bicapa lipídica-proteínas: una *membrana externa* y una *membrana interna*. Los plegamientos múltiples de la membrana interna forman *compartimientos* en los que se unen las enzimas oxidativas. Además, la cavidad interna de la mitocondria está llena con una *matriz* que contiene grandes cantidades de enzimas disueltas que son necesarias para extraer la energía de los nutrientes. Estas enzimas actúan asociadas a las enzimas oxidativas de los compartimientos para provocar la oxidación de los nutrientes, formando dióxido de carbono y agua y, al mismo tiempo, liberando la energía. La energía liberada se usa para sintetizar una sustancia de «alta energía» que se denomina *trifosfato de adenosina* (ATP). El ATP se transporta después fuera de la mitocondria y difunde a través de la célula para liberar su propia energía allá donde sea necesaria para realizar las funciones celulares. Los detalles químicos de la formación de ATP en la mitocondria se comentan en el capítulo 67, pero en este capítulo hablaremos más adelante de algunas de las funciones básicas del ATP en la célula.

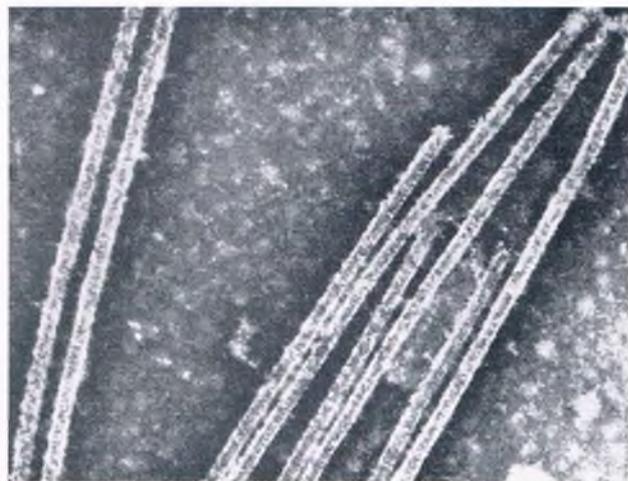
Las mitocondrias se reproducen por sí mismas, lo que significa que una mitocondria puede formar una segunda, una tercera, etc., siempre que la célula necesite cantidades mayores de ATP. En realidad, la mitocondria contiene un *ADN* similar al que se encuentra en el núcleo de la célula. En el capítulo 3 veremos que el ADN es el producto químico básico del núcleo que controla la replicación celular. El ADN de la mitocondria tiene una función similar, controlando la replicación de las mitocondrias.

## Citoesqueleto celular: estructuras filamentosas y tubulares

Las proteínas fibrilares de la célula se organizan habitualmente en filamentos o túbulos que se originan como moléculas proteicas precursoras sintetizadas por los ribosomas en el citoplasma. Las moléculas precursoras polimerizan después para formar *filamentos*, por ejemplo, es frecuente que haya grandes cantidades de filamentos de actina en la zona exterior del citoplasma, que se conoce como *ectoplasma*, para formar un soporte elástico para la membrana celular. Además, los filamentos de actina y miosina se organizan en los miocitos, formando una máquina contráctil especial que es la base de la contracción muscular, tal como veremos con más detalle en el capítulo 6.

Todas las células usan un tipo especial de filamento rígido formado por polímeros de *tubulina* para construir estructuras tubulares fuertes, los *microtúbulos*. En la figura 2-8 se muestran los microtúbulos normales extraídos del flagelo de un espermatozoide.

Otro ejemplo de microtúbulos es la estructura tubular del esqueleto del centro de cada cilio, que irradia hacia fuera desde el citoplasma celular hacia la punta del cilio; esta estructura se comenta más adelante en este mismo capítulo y se muestra en la figura 2-17. Además, ambos *centríolos* y



**Figura 2-8** Microtúbulos extraídos del flagelo de un espermatozoide. (Tomado de Wolstenholme GEW, O'Connor M, and The publisher, JA Churchill, 1967. Figure 4, page 314. Copyright Novartis Foundation antes denominada Ciba Foundation.)

el huso mitótico de la célula en mitosis están formados por microtúbulos rígidos.

Es decir, una de las funciones principales de los microtúbulos es actuar como *citoesqueleto*, proporcionando estructuras físicas rígidas para determinadas partes de las células.

### Núcleo

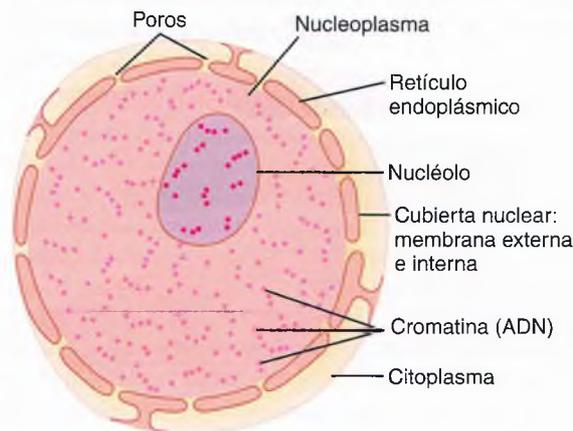
El núcleo es el centro de control de la célula. Brevemente, contiene grandes cantidades de ADN, es decir, los *genes*, que son los que determinan las características de las proteínas celulares, como las proteínas estructurales, y también las enzimas intracelulares que controlan las actividades citoplasmáticas y nucleares.

Los genes también controlan y promueven la reproducción de la célula. Los genes se reproducen primero para obtener dos juegos idénticos de genes y después se divide la célula utilizando un proceso especial, que se conoce como *mitosis*, para formar dos células hijas, cada una de las cuales recibe uno de los dos juegos de genes de ADN. Todas estas actividades del núcleo se plantean con más detalle en el siguiente capítulo.

Por desgracia, el aspecto del núcleo en el microscopio no aporta muchas claves sobre los mecanismos por los cuales el núcleo realiza sus actividades de control. En la figura 2-9 se muestra el aspecto del núcleo en *interfase* con el microscopio óptico (es decir, en el período entre las mitosis), donde se ve la *cromatina*, un material que se tiñe de oscuro, por todo el nucleoplasma. Durante la mitosis esta cromatina se organiza en forma de *cromosomas* muy estructurados que se identifican fácilmente usando el microscopio óptico, como veremos en el capítulo siguiente.

### Membrana nuclear

La *membrana nuclear*, también conocida como *cubierta nuclear*, consiste realmente en dos membranas bicapa separadas, una dentro de la otra. La membrana externa es una continuación del retículo endoplásmico del citoplasma celular y el espacio que queda entre las dos membranas nucleares también es una continuación con el espacio del interior del retículo endoplásmico, como se ve en la figura 2-9.



**Figura 2-9** Estructura del núcleo.

Varios miles de *poros nucleares* atraviesan la membrana nuclear. En los bordes de estos poros hay unidos grandes complejos de moléculas proteicas, de forma que la zona central de cada poro mide sólo unos 9 nm en diámetro, tamaño suficientemente grande como para permitir que moléculas de un peso molecular de hasta 44.000 la atraviesen con una facilidad razonable.

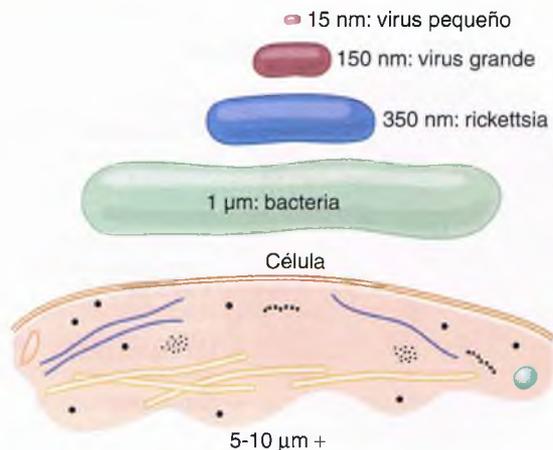
### Nucléolos y formación de ribosomas

Los núcleos de la mayoría de las células contienen una o más estructuras que se tiñen intensamente y se denominan *nucléolos*. Estos nucléolos, a diferencia de la mayoría de los orgánulos que vamos a comentar, no tienen una membrana limitante, sino que consisten en una acumulación simple de grandes cantidades de ARN y proteínas de los tipos encontrados en los ribosomas. El nucléolo aumenta de tamaño considerablemente cuando la célula está sintetizando proteínas activamente.

La formación de los nucléolos (y de los ribosomas del citoplasma fuera del núcleo) comienza en el núcleo. Primero, los genes específicos de ADN de los cromosomas dan lugar a la síntesis de ARN, parte del cual se almacena en los nucléolos, aunque la mayoría se transporta hacia fuera, a través de los poros nucleares, hacia el citoplasma, donde se usan junto a proteínas específicas para ensamblar los ribosomas «maduros» que tienen un papel esencial en la formación de las proteínas del citoplasma, como se comenta con más detalle en el capítulo 3.

### Comparación entre la célula animal y las formas de vida precelulares

La célula es un organismo complicado que ha necesitado muchos cientos de millones de años para desarrollarse después de que apareciera la primera forma de vida, un organismo similar a los *virus* de nuestros días, sobre la tierra. En la figura 2-10 se muestran los tamaños relativos de: 1) el virus más pequeño conocido; 2) un virus grande; 3) una *rickettsia*; 4) una *bacteria*, y 5) una *célula nucleada*, donde se ve que la célula tiene un diámetro en torno a 1.000 veces mayor que el del virus más pequeño y, por tanto, un volumen en torno a mil millones de veces mayor que el del virus más pequeño.



**Figura 2-10** Comparación de los tamaños de microorganismos precelulares con el de una célula media del cuerpo humano.

Por tanto, las funciones y la organización anatómica de la célula también son bastante más complejas que las de los virus.

El componente vital esencial de los virus pequeños es un **ácido nucleico** embebido en un recubrimiento proteico. Este ácido nucleico está formado por los mismos componentes del ácido nucleico de base (ADN o ARN) que se encuentran en las células de mamíferos y es capaz de reproducirse a sí mismo en las condiciones apropiadas, es decir, que el virus propaga su linaje de generación en generación y, por tanto, es una estructura viva igual que lo son la célula y el ser humano.

A medida que ha ido evolucionando la vida hay otros productos químicos que, además del ácido nucleico y las proteínas simples, forman parte integral del organismo y comienzan a desarrollarse funciones especializadas en distintas partes del virus, apareciendo una membrana formada en torno al virus y una matriz de líquido dentro de la membrana. A continuación se desarrollaron productos químicos especializados dentro del líquido, para realizar funciones especiales, y aparecieron muchas enzimas proteicas que eran capaces de catalizar las reacciones químicas y, por tanto, determinar las actividades del organismo.

En etapas aún más avanzadas de la vida, en particular en las etapas de rickettsias y bacterias, se desarrollaron **órganulos** dentro del organismo que representaban estructuras físicas de agregados químicos que realizan funciones de una forma más eficiente que la lograda por los productos químicos dispersos en la matriz líquida.

Por último, en la célula nucleada se desarrollaron **órganulos** aún más complejos, el más importante de los cuales es el propio **núcleo**. El núcleo distingue este tipo de célula de todas las demás formas de vida, proporciona un centro de control para todas las actividades celulares y también logra la reproducción exacta de una generación tras otra de células nuevas, teniendo cada nueva célula casi exactamente la misma estructura que su progenitor.

### Sistemas funcionales de la célula

En el resto de este capítulo comentaremos varios sistemas funcionales representativos de la célula que la convierten en un organismo vivo.

### Ingestión por la célula: endocitosis

Si una célula va a vivir, crecer y reproducirse, debe obtener nutrientes y otras sustancias de los líquidos circundantes. La mayoría de estas sustancias atraviesan la membrana celular por **difusión** y **transporte activo**.

La difusión implica el movimiento simple a través de la membrana, provocado por el movimiento aleatorio de las moléculas de la sustancia; las sustancias se desplazan a través de los poros de la membrana celular o, en el caso de las sustancias liposolubles, a través de la matriz lipídica de la membrana.

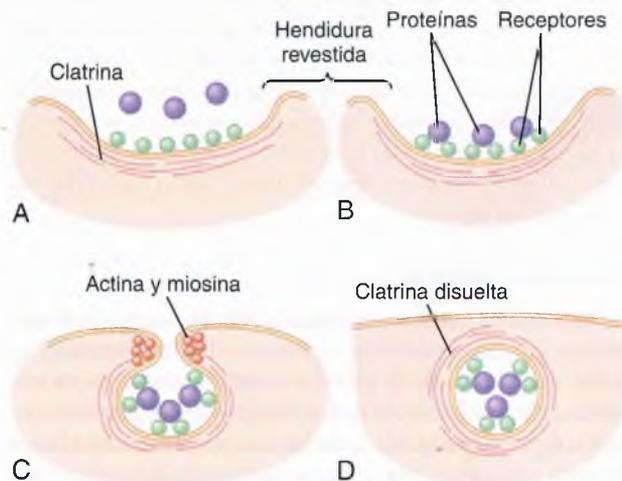
El transporte activo implica el transporte real de una sustancia a través de la membrana mediante una estructura física de carácter proteico que penetra en todo el espesor de la membrana. Estos mecanismos de transporte activo son tan importantes para las funciones de la célula que se exponen con mayor detalle en el capítulo 4.

Las partículas muy grandes entran en la célula mediante una función especializada de la membrana celular que se denomina **endocitosis**. Las formas principales de endocitosis son la **pinocitosis** y la **fagocitosis**. La pinocitosis se refiere a la ingestión de partículas diminutas que forman vesículas de líquido extracelular y partículas dentro del citoplasma celular. La fagocitosis se refiere a la ingestión de partículas grandes, como bacterias, células enteras o porciones de tejido degenerado.

**Pinocitosis.** La pinocitosis se produce continuamente en las membranas celulares de la mayoría de las células, pero es especialmente rápida en algunas de ellas. Por ejemplo, es muy rápida en los macrófagos, donde aproximadamente el 3% del total de su membrana es engullido en forma de vesículas cada minuto. Aun así, las vesículas de pinocitosis son tan pequeñas, habitualmente de sólo 100 a 200 nm de diámetro, que la mayoría de ellas sólo se pueden ver con el microscopio electrónico.

La pinocitosis es el único medio por el cual las principales macromoléculas grandes, como la mayoría de las moléculas proteicas, pueden entrar en las células. De hecho, la velocidad con que se forman las vesículas de pinocitosis suele aumentar cuando estas macromoléculas se unen a la membrana celular.

En la figura 2-11 se muestran los pasos sucesivos de la pinocitosis, con tres moléculas de proteínas unidas a la membrana. Estas moléculas se unen habitualmente a **receptores** proteicos



**Figura 2-11** Mecanismo de la pinocitosis.

especializados en la superficie de la membrana que son específicos del tipo de proteína que se va a absorber. En general, los receptores se concentran en orificios pequeños de la superficie externa de la membrana celular, que se conocen como *hendiduras revestidas*. En el interior de la membrana celular, por debajo de estas hendiduras, hay una red de una proteína fibrilar que se conoce como *clatrina*, así como otras proteínas, quizás incluso filamentos contráctiles de *actina* y *miosina*. Una vez que las moléculas proteicas se han unido a los receptores, las propiedades de superficie de esa zona de la membrana cambian de tal forma que todas las hendiduras se invaginan hacia el interior y las proteínas fibrilares que rodean a la que se invagina hacen que se cierren los bordes sobre las proteínas unidas y sobre una pequeña cantidad de líquido extracelular. Inmediatamente después la porción invaginada de la membrana se rompe separándose de la superficie de la célula, formando una *vesícula de pinocitosis* dentro del citoplasma de la célula.

Lo que hace que la membrana celular realice las contorsiones necesarias para formar las vesículas de pinocitosis sigue sin estar claro. Este proceso requiere el aporte de energía desde el interior de la célula, que es suministrada por el ATP, un producto de alta energía que se comenta más adelante en este capítulo. Además, requiere la presencia del ion calcio en el líquido extracelular, que probablemente reaccionará con los filamentos de proteína contráctil que hay por debajo de las hendiduras revestidas para proporcionar la fuerza que se necesita para que se produzca la separación de las vesículas lejos de la membrana celular.

**Fagocitosis.** La fagocitosis se produce del mismo modo que la pinocitosis, en grandes rasgos, excepto porque implica la participación de partículas grandes y no moléculas. Sólo algunas células tienen la capacidad de realizar la fagocitosis, principalmente los macrófagos tisulares y algunos de los leucocitos sanguíneos.

La fagocitosis se inicia cuando una partícula, como una bacteria, una célula muerta o un resto de tejido, se une a los receptores de la superficie de los fagocitos. En el caso de las bacterias, cada una de ellas ya suele estar unida a un anticuerpo específico frente a ese organismo y es ese anticuerpo el que se une a los receptores de fagocitosis, arrastrando consigo a la bacteria. Esta intermediación de los anticuerpos se conoce como *opsonización*, como se comenta en los capítulos 33 y 34.

La fagocitosis se produce en las etapas siguientes:

1. Los receptores de la membrana celular se unen a los ligandos de superficie de la partícula.
2. La zona de la membrana alrededor de los puntos de unión se evagina hacia fuera en una fracción de segundo para rodear a toda la partícula, y después cada vez más receptores de membrana se unen a los ligandos de la partícula. Todo esto ocurre bruscamente, como si fuera una cremallera, para formar una *vesícula fagocítica* cerrada.
3. La actina y otras fibrillas contráctiles del citoplasma rodean la vesícula fagocítica y se contraen en torno a su borde exterior, empujando la vesícula hacia el interior.
4. Las proteínas contráctiles contraen el eje de la vesícula, de forma tan completa que esta se separa de la membrana celular, dejando la vesícula en el interior de la célula del mismo modo que se forman las vesículas de pinocitosis.

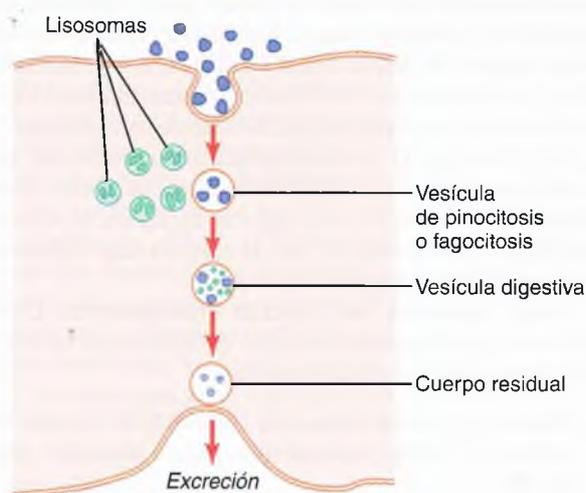
## Digestión de las sustancias extrañas introducidas por pinocitosis y fagocitosis dentro de la célula: función de los lisosomas

Casi inmediatamente después de que aparezca una vesícula de pinocitosis o fagocitosis dentro de una célula se unen a ella uno o más *lisosomas* que vacían sus *hidrolasas ácidas* dentro de ella, como se ve en la figura 2-12. Es decir, se forma una *vesícula digestiva* dentro del citoplasma celular en la que las hidrolasas comienzan a hidrolizar las proteínas, los hidratos de carbono, los lípidos y otras sustancias de la vesícula. Los productos de digestión son moléculas pequeñas de aminoácidos, glucosa, fosfatos, etc., que pueden difundir a través de la membrana de las vesículas hacia el citoplasma. Lo que queda en la vesícula digestiva, que se denomina *corpo residual*, representa las sustancias indigestibles. En la mayoría de los casos, se excreta finamente a través de la membrana celular en un proceso que se denomina *exocitosis*, que es esencialmente lo contrario que la endocitosis.

Es decir, las vesículas de pinocitosis y fagocitosis que contienen los lisosomas pueden considerarse los *órganos digestivos* de las células.

**Regresión de los tejidos y autólisis de las células.** Los tejidos del organismo a menudo regresan a un tamaño más pequeño. Por ejemplo, sucede así en el útero después del embarazo, en los músculos tras períodos prolongados de inactividad y en las glándulas mamarias al final de la lactancia. Los lisosomas son responsables de gran parte de esta regresión. Se desconoce el mecanismo por el que la falta de actividad de un tejido hace que los lisosomas aumenten su actividad.

Otro papel especial de los lisosomas es la eliminación de las células o porciones de células dañadas en los tejidos. El daño de una célula causado por el calor, el frío, un traumatismo, productos químicos o cualquier otro factor induce la rotura de los lisosomas. Las hidrolasas liberadas comienzan inmediatamente a digerir las sustancias orgánicas circundantes. Si el daño es pequeño, sólo se eliminará una porción de la célula, que después se reparará. Si el daño es importante se digiere toda la célula, lo que se denomina *autólisis*. De esta manera,



**Figura 2-12** Digestión de sustancias en las vesículas de pinocitosis o fagocitosis por las enzimas procedentes de los lisosomas.

la célula se elimina por completo y se forma una célula nueva del mismo tipo, normalmente por la reproducción mitótica de una célula adyacente para ocupar el puesto de la anterior.

Los lisosomas también contienen sustancias bactericidas que pueden matar a las bacterias fagocitadas antes de que puedan provocar daños a la célula. Estas sustancias son: 1) la *lisozima*, que disuelve la membrana celular bacteriana; 2) la *lisoferrina*, que se une al hierro y a otras sustancias antes de que puedan promover el crecimiento bacteriano, y 3) un medio ácido, con un pH en torno a 5, que activa las hidrolasas e inactiva los sistemas metabólicos bacterianos.

## Síntesis y formación de estructuras celulares en el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi

### Funciones específicas del retículo endoplásmico

Ya hemos hablado de la gran extensión que ocupan el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi en las células secretoras. Estas estructuras se forman principalmente en las membranas de bicapa lipídica similares a la membrana celular y sus paredes se cargan de enzimas proteicas que catalizan la síntesis de muchas sustancias que necesita la célula.

La mayoría de la síntesis comienza en el retículo endoplásmico. Los productos formados pasan entonces al aparato de Golgi, donde también se procesan antes de ser liberados en el citoplasma. Pero primero fijémonos en los productos específicos que se sintetizan en las porciones específicas del retículo endoplásmico y en el aparato de Golgi.

**Las proteínas se forman en el retículo endoplásmico rugoso.** La porción granular del retículo endoplásmico se caracteriza por un gran número de ribosomas unidos a las superficies externas de la membrana del retículo endoplásmico. Tal como se comentó en el capítulo 3, las moléculas proteicas se sintetizan en el interior de las estructuras de los ribosomas, que extruyen parte de las moléculas proteicas sintetizadas directamente hacia el citosol, pero también extruyen muchas más moléculas a través de la pared del retículo endoplásmico hacia el interior de las vesículas y túbulos endoplásmicos, es decir, hacia la *matriz endoplásmica*.

**Síntesis de lípidos en el retículo endoplásmico liso.** El retículo endoplásmico también sintetiza lípidos, especialmente fosfolípidos y colesterol, que se incorporan rápidamente a la bicapa lipídica del propio retículo endoplásmico provocando que su crecimiento sea aún mayor. Esta reacción tiene lugar principalmente en la porción lisa del retículo endoplásmico.

Para evitar que el retículo endoplásmico crezca más allá de las necesidades de la célula, las vesículas pequeñas conocidas como *vesículas RE* o *vesículas de transporte* se separan continuamente del retículo liso; la mayoría migra después rápidamente hacia el aparato de Golgi.

**Otras funciones del retículo endoplásmico.** Otras funciones significativas del retículo endoplásmico, en especial del retículo liso, son las siguientes:

1. Proporciona las enzimas que controlan la escisión del glucógeno cuando se tiene que usar el glucógeno para energía.
2. Proporciona una cantidad inmensa de enzimas que son capaces de detoxificar las sustancias, como los fármacos,

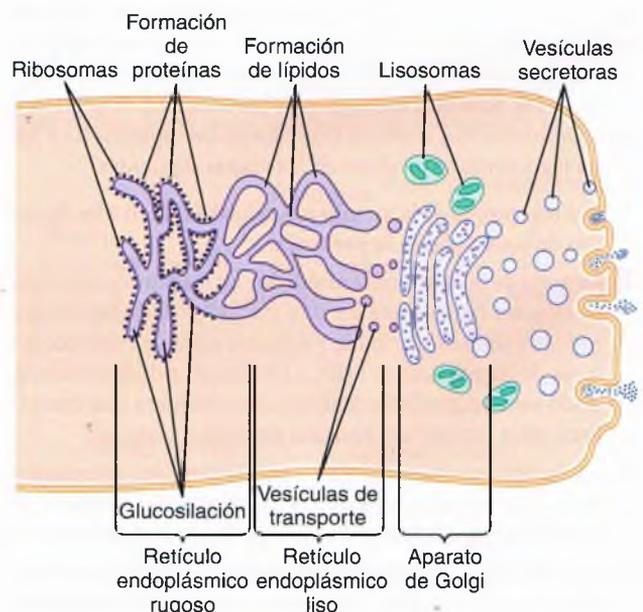
que podrían dañar la célula. Consigue la detoxificación por coagulación, oxidación, hidrólisis, conjugación con ácido glucurónico y de otras formas.

### Funciones específicas del aparato de Golgi

**Funciones de síntesis del aparato de Golgi.** Aunque una función importante del aparato de Golgi consiste en procesar todavía más las sustancias que ya se han formado en el retículo endoplásmico, también tiene la capacidad de sintetizar ciertos hidratos de carbono que no se pueden formar en el retículo endoplásmico, lo que es especialmente cierto para la formación de los grandes polímeros de sacáridos que se unen a cantidades pequeñas de proteínas; algunos ejemplos importantes son el *ácido hialurónico* y la *condroitina sulfato*.

Algunas de las muchas funciones del ácido hialurónico y de la condroitina sulfato en el organismo son las siguientes: 1) son los principales componentes de los proteoglicanos segregados en el moco y en otras secreciones glandulares; 2) son los componentes principales de la *sustancia fundamental* que está fuera de las células en los espacios intersticiales, actuando como rellenos entre las fibras de colágeno y las células; 3) son los componentes principales de la matriz orgánica en el cartílago y en el hueso, y 4) son importantes en numerosas actividades celulares como la migración y la proliferación.

**Procesamiento de las secreciones endoplásmicas en el aparato de Golgi: formación de vesículas.** En la figura 2-13 se resumen las funciones principales del retículo endoplásmico y del aparato de Golgi. A medida que se forman las sustancias en el retículo endoplásmico, en especial las proteínas, se transportan a través de los túbulos hacia porciones del retículo endoplásmico liso que está más cerca del aparato de Golgi. En este momento, las



**Figura 2-13** Formación de proteínas, lípidos y vesículas celulares en el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi.

*vesículas pequeñas de transporte* compuestas por pequeñas envolturas de retículo endoplásmico liso se van escindiendo continuamente y difundiendo hasta la *capa más profunda* del aparato de Golgi. Dentro de estas vesículas se sintetizan proteínas y otros productos del retículo endoplásmico.

Las vesículas de transporte se fusionan instantáneamente con el aparato de Golgi y vacían las sustancias que contienen hacia los espacios vesiculares del mismo. Allí se añaden a las secreciones más moléculas de hidratos de carbono. Además, una función importante del aparato de Golgi consiste en compactar las secreciones del retículo endoplásmico en estructuras muy concentradas. A medida que las secreciones atraviesan las capas más externas del aparato de Golgi se produce la compactación y procesado. Por último, se separan continuamente vesículas tanto pequeñas como grandes desde el aparato de Golgi que transportan con ellas las sustancias segregadas compactadas y, a su vez, las vesículas difunden a través de la célula.

Para tener una idea de los tiempos en que transcurren estos procesos, cuando una célula glandular se sumerge en aminoácidos radiactivos se pueden detectar las moléculas proteicas radiactivas recién formadas en el retículo endoplásmico rugoso en 3 a 5 min. Antes de 20 min las proteínas recién formadas ya se encuentran en el aparato de Golgi y antes de 1 o 2 h se segregan proteínas radiactivas desde la superficie de la célula.

**Tipos de vesículas formadas por el aparato de Golgi: vesículas secretoras y lisosomas.** En una célula muy secretora las vesículas formadas por el aparato de Golgi son principalmente *vesículas secretoras* que contienen proteínas que se deben segregar a través de la superficie de la membrana celular. Estas vesículas secretoras difunden primero hacia la membrana celular, después se fusionan con ella y vacían sus sustancias hacia el exterior por el mecanismo denominado *exocitosis*. La exocitosis, en la mayoría de los casos, se estimula por la entrada de iones calcio en la célula; los iones calcio interactúan con la membrana vesicular de alguna forma que no comprendemos y provocan su fusión con la membrana celular, seguida por exocitosis, es decir, la apertura de la superficie externa de la membrana y extrusión de su contenido fuera de la célula.

No obstante, algunas vesículas están destinadas al uso intracelular.

**Uso de vesículas intracelulares para reponer las membranas celulares.** Algunas de las vesículas intracelulares que se forman en el aparato de Golgi se fusionan con la membrana celular o con las membranas de estructuras intracelulares, como la mitocondria e incluso el retículo endoplásmico, lo que aumenta la superficie de estas membranas y reponen las membranas a medida que se van utilizando. Por ejemplo, la membrana celular pierde gran parte de su sustancia cada vez que forma una vesícula fagocítica o pinocítica y las membranas vesiculadas del aparato de Golgi reponen continuamente la membrana celular.

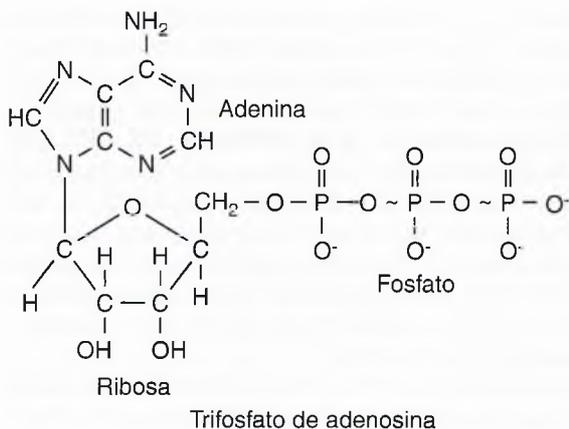
En resumen, el sistema de membrana del retículo endoplásmico y el aparato de Golgi representa un órgano de un metabolismo intenso que es capaz de formar nuevas estructuras intracelulares, así como sustancias secretoras que se van a extruir de la célula.

## Extracción de energía de los nutrientes: función de la mitocondria

Las sustancias principales a partir de las cuales las células extraen energía son los alimentos, que reaccionan químicamente con el oxígeno: los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas. En el cuerpo humano, esencialmente todos los hidratos de carbono se convierten en *glucosa* en el aparato digestivo y el hígado antes de que alcancen las demás células del organismo. De igual modo, las proteínas se convierten en *aminoácidos* y las grasas en *ácidos grasos*. En la figura 2-14 se muestra cómo el oxígeno y los alimentos (la glucosa, los ácidos grasos y los aminoácidos) entran en la célula. Dentro de la célula los alimentos reaccionan químicamente con el oxígeno, bajo la influencia de las enzimas que controlan las reacciones y canalizan la energía liberada en la dirección adecuada. Los detalles de todas estas funciones digestivas y metabólicas se incluyen en los capítulos 62 a 72.

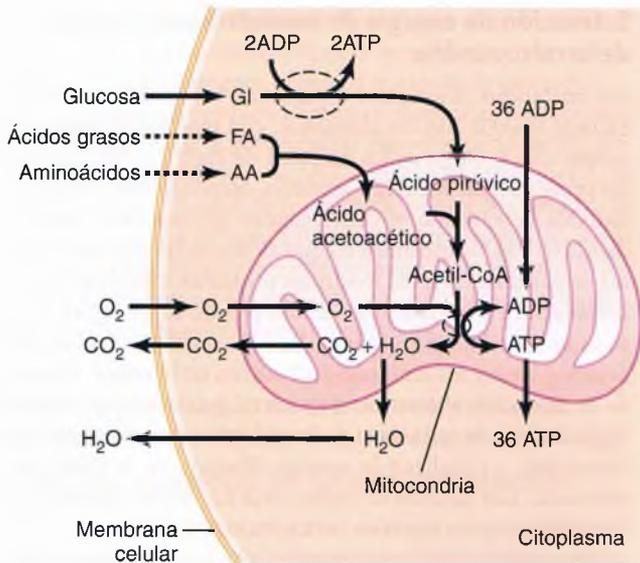
Brevemente, casi todas estas reacciones oxidativas se producen dentro de la mitocondria y la energía que se libera se usa para formar el compuesto de alta energía *ATP*. Después, el ATP, y no los alimentos originales, se usa en la célula para dar energía prácticamente a todas las reacciones metabólicas intracelulares posteriores.

### Características funcionales del ATP



El ATP es un nucleótido compuesto por: 1) la base nitrogenada *adenina*; 2) el azúcar pentosa *ribosa*, y 3) tres *radicales fosfato*. Los dos últimos radicales fosfato están conectados con el resto de la molécula mediante los denominados *enlaces de fosfato de alta energía*, que están representados en la fórmula representados por el símbolo  $\sim$ . En las condiciones físicas y químicas del organismo cada uno de esos enlaces de alta energía contiene aproximadamente 12.000 calorías de energía por mol de ATP, cifra muchas veces mayor que la energía almacenada en un enlace químico medio, dando lugar al término *enlace de alta energía*. Además, el enlace de fosfato de alta energía es muy lábil, por lo que puede dividirse instantáneamente a demanda siempre que se requiera energía para promover otras reacciones intracelulares.

Cuando el ATP libera su energía se separa un radical de ácido fosfórico y se forma *difosfato de adenosina (ADP)*. La energía liberada se usa para dar energía muchas de las demás funciones celulares, como la síntesis de sustancias y la contracción muscular.



**Figura 2-14** Formación de trifosfato de adenosina (ATP) en la célula, donde se ve que la mayoría del ATP se forma en la mitocondria. ADP, difosfato de adenosina.

Para reconstituir el ATP celular conforme se gasta, la energía derivada de los nutrientes celulares hace que el ADP y el ácido fosfórico se recombinen para formar una nueva molécula de ATP y todo el proceso se repite una y otra vez. Por este motivo, el ATP se conoce como la *moneda energética* de la célula porque se puede gastar y recomponer continuamente, con un ciclo metabólico de sólo unos minutos.

**Procesos químicos de la formación del ATP: función de la mitocondria.** Al entrar en las células la glucosa es objeto de la acción de las enzimas en el *citoplasma*, que la convierten en *ácido pirúvico* (un proceso que se conoce como *glucólisis*). Una pequeña cantidad de ADP se cambia a ATP mediante la energía liberada durante esta conversión, pero esta cantidad supone menos del 5% del metabolismo energético global de la célula.

Aproximadamente el 95% de la formación del ATP celular tiene lugar en la mitocondria. El ácido pirúvico que deriva de los hidratos de carbono, los ácidos grasos de los lípidos y los aminoácidos de las proteínas se convierten finalmente en el compuesto *acetil CoA* en la matriz de la mitocondria. Esta sustancia, a su vez, se disuelve (con el propósito de extraer su energía) por otra serie de enzimas en la matriz de la mitocondria a través de una secuencia de reacciones químicas que se conocen como *ciclo del ácido cítrico* o *ciclo de Krebs*. Estas reacciones químicas son tan importantes que se explican con más detalle en el capítulo 67.

En este ciclo del ácido cítrico el acetil CoA se divide en sus componentes, *átomos de hidrógeno* y *dióxido de carbono*. El dióxido de carbono difunde fuera de la mitocondria y, finalmente, fuera de la célula. Por último, se excreta desde el organismo a través de los pulmones.

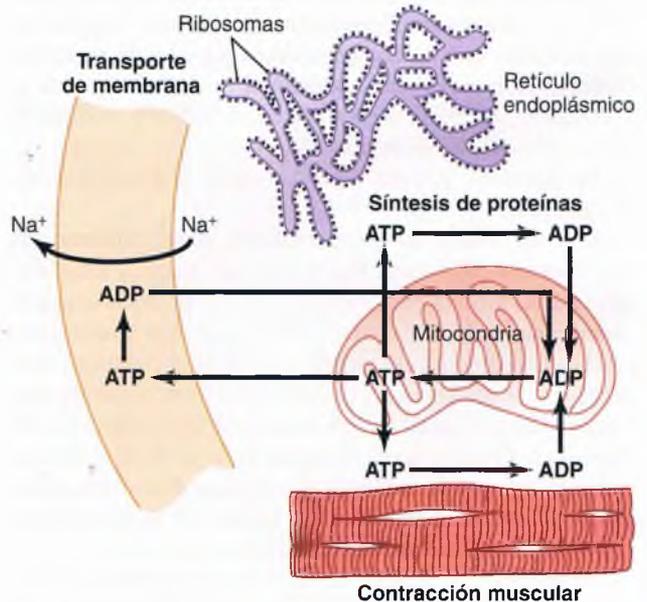
Por el contrario, los átomos de hidrógeno son muy reactivos y se combinan instantáneamente con el oxígeno que también ha difundido hacia la mitocondria. De esta forma se libera una cantidad tremenda de energía que utiliza la mitocondria para convertir cantidades elevadas de ADP a ATP. El proceso de estas reacciones es complejo, requiere la participación de

numerosas enzimas proteicas que forman parte integrante de los *espacios membranosos* mitocondriales que hacen protrusión hacia la matriz mitocondrial. El episodio inicial es la eliminación de un electrón desde el átomo de hidrógeno, con lo que se convierte en un ion hidrógeno. El episodio terminal es una combinación de iones hidrógeno con oxígeno para formar agua, liberándose cantidades tremendas de energía hacia las grandes proteínas globulares, conocidas como *ATP sintetasa*, que hacen protrusión a modo de pomos desde las membranas de los espacios mitocondriales. Por último, la enzima ATP sintetasa usa la energía de los iones hidrógeno para causar la conversión del ADP a ATP. Este ATP recién formado se transporta fuera de la mitocondria hacia todos los lugares del citoplasma celular y el nucleoplasma, donde se usa su energía para muchas funciones celulares.

Este proceso global que conduce a la formación de ATP se conoce como *mecanismo quimioosmótico* de la formación de ATP. Los detalles químicos y físicos de este mecanismo se exponen en el capítulo 67 y muchas de las funciones metabólicas que tiene el ATP en el organismo se presentan en los capítulos 67 a 71.

**Usos de ATP para las funciones celulares.** La energía del ATP se usa para promover tres categorías principales de funciones celulares: 1) *transporte* de sustancias a través de múltiples membranas en la célula; 2) *síntesis de compuestos químicos* a través de la célula, y 3) *trabajo mecánico*. Estos usos del ATP se ilustran mediante los ejemplos de la figura 2-15: 1) para suministrar energía para el transporte de sodio a través de la membrana celular; 2) para favorecer la síntesis proteica en los ribosomas, y 3) para suministrar la energía necesaria durante la contracción muscular.

Además del transporte de sodio en la membrana, la energía del ATP es necesaria para el transporte a través de la membrana de iones potasio, calcio, magnesio, fosfato, cloruro, urato, hidrógeno y muchos otros iones y varias



**Figura 2-15** Uso de trifosfato de adenosina (ATP) (formado en la mitocondria) como fuente de energía para las tres funciones celulares principales: transporte de membrana, síntesis proteica y contracción muscular. ADP, difosfato de adenosina.

sustancias orgánicas. El transporte en la membrana es tan importante para las funciones de la célula que algunas, como las del túbulo renal, consumen hasta el 80% del ATP que forman sólo para este propósito.

Además de sintetizar proteínas, las células fabrican fosfolípidos, colesterol, purinas, pirimidinas y otras sustancias. La síntesis de casi todos los compuestos químicos requiere energía. Por ejemplo, una sola molécula de proteína podría componerse de varios miles de aminoácidos unidos unos a otros por enlaces peptídicos; la formación de cada uno de estos enlaces requiere la energía derivada de la escisión de cuatro enlaces de alta energía, es decir, muchos miles de moléculas de ATP deben liberar su energía a medida que se va formando cada molécula de proteína. De hecho, algunas células usan hasta el 75% de todo el ATP formado en la célula, simplemente para sintetizar nuevos compuestos químicos, en especial las moléculas proteicas, lo que es particularmente cierto durante la fase de crecimiento de las células.

El principal uso final del ATP consiste en suministrar energía para las células especiales para realizar trabajo mecánico. En el capítulo 6 podemos ver que cada contracción de una fibra muscular requiere el consumo de enormes cantidades de energía del ATP. Otras células realizan un trabajo mecánico de otra forma, en especial por el *movimiento ciliar* y *amebiano*, que se describen más adelante en este capítulo. La fuente de la energía que se usa en todos estos tipos de trabajo mecánico es el ATP.

En resumen, el ATP siempre está disponible para liberar su energía rápidamente y casi explosivamente, siempre que la célula lo necesite. Para sustituir el ATP que ha usado la célula se producen reacciones químicas mucho más lentas que escinden los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas y usan la energía derivada de ellos para formar nuevo ATP. Más del 95% de este ATP se forma en la mitocondria, por lo que la mitocondria se conoce como el «centro energético» de la célula.

## Locomoción de las células

Con mucho, el tipo más importante de movimiento que se produce en el organismo es el de los miocitos en el músculo esquelético, cardíaco y liso, que constituye casi el 50% de toda la masa del organismo. Las funciones especializadas de estas células se comentan en los capítulos 6 a 9. En otras células se producen otros tipos de movimiento, el *amebiano* y el *ciliar*.

### Movimiento amebiano

El movimiento amebiano es el movimiento de toda la célula en relación con su entorno, como el movimiento de los leucocitos a través de los tejidos. Recibe su nombre por el movimiento de las amebas, que es de este tipo, y se ha convertido en una herramienta excelente para el estudio del fenómeno.

El movimiento amebiano comienza con la protrusión de un *seudópodo* desde un extremo de la célula. Este pseudópodo se proyecta a distancia, lejos de la célula, y se asegura parcialmente en una zona nueva. Después, tira del resto de la célula hacia él. En la figura 2-16 se muestra este proceso, con una célula elongada cuyo extremo derecho es un pseudópodo que

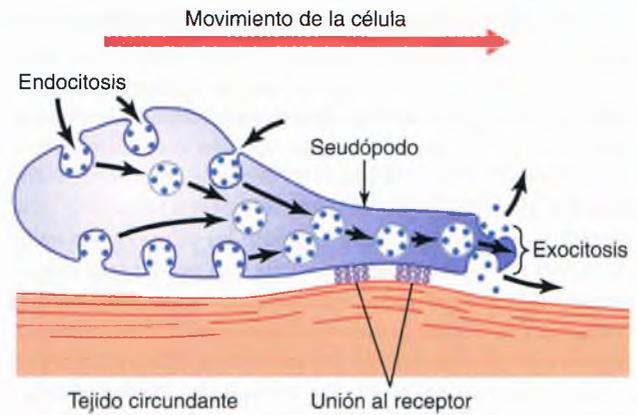


Figura 2-16 Movimiento amebiano de la célula.

hace protrusión. La membrana de este extremo de la célula se está moviendo continuamente hacia delante y la membrana del extremo izquierdo de la célula se desplaza después a medida que la célula se mueve.

**Mecanismo de locomoción amebiana.** En la figura 2-16 se muestra el principio general del movimiento amebiano. Básicamente, es consecuencia de la formación continua de una membrana celular nueva en el extremo director del pseudópodo y la absorción continua de la membrana en las porciones media y posterior de la célula. Además, hay otros dos efectos esenciales para el movimiento anterógrado de la célula. El primer efecto es la unión del pseudópodo a los tejidos circundantes, de forma que se fija en su posición directora mientras que el resto de la célula es arrastrado hacia delante hacia el punto de anclaje. Esta unión tiene lugar por *proteínas del receptor* que se alinean dentro de las vesículas exocíticas. Cuando las vesículas entran a formar parte de la membrana del pseudópodo se abren de forma que su interior se evierte hacia el exterior y los receptores hacen ahora protrusión hacia el exterior y se unen a los ligandos de los tejidos circundantes.

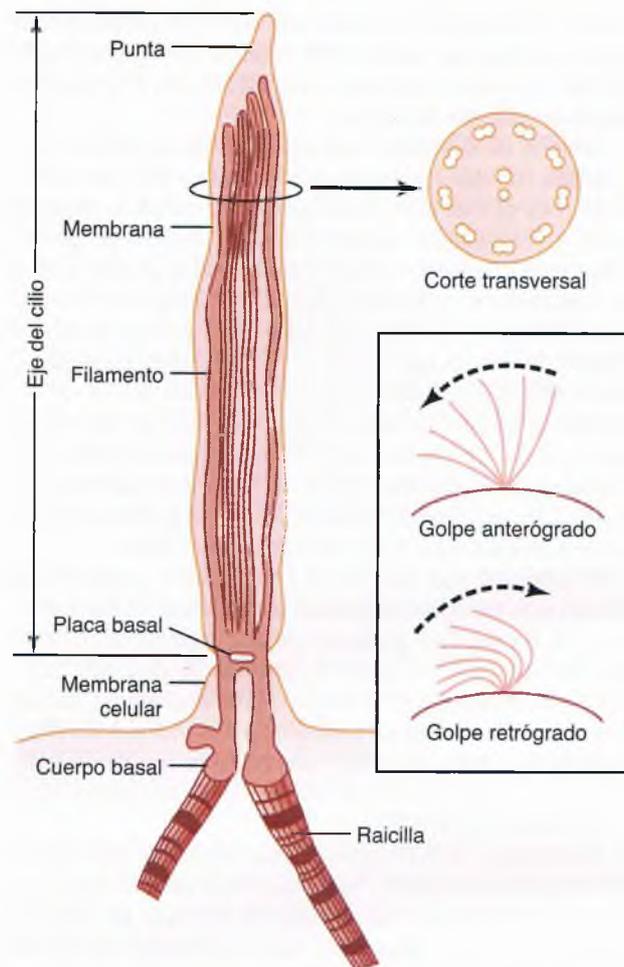
En el extremo opuesto de la célula los receptores se alejan de sus ligandos y forman nuevas vesículas de endocitosis. Después, estas vesículas corren hacia el extremo del pseudópodo de la célula, donde se usan para formar otra membrana nueva para el mismo.

El segundo efecto esencial para la locomoción es proporcionar la energía necesaria para tirar de la célula en la dirección del pseudópodo. Según los experimentos, la explicación podría ser la siguiente: en el citoplasma de todas las células hay una cantidad moderada o grande de la proteína *actina*, gran parte de la cual se encuentra en forma de moléculas sencillas que no proporcionan ninguna otra potencia motriz; sin embargo, se polimerizan para formar una red filamentososa que se contrae con una proteína de unión a la actina, como la *miosina*. Todo el proceso recibe su energía del compuesto ATP de alta energía. Esto es lo que sucede en el pseudópodo de una célula en movimiento, en el que una red de filamentos de actina de este tipo forma un nuevo soporte interno para el pseudópodo que aumenta de tamaño. La contracción también se produce en el ectoplasma de la célula, donde ya hay una red de actina preexistente por debajo de la membrana celular.

**Tipos de células que muestran movimiento amebiano.** Las células más frecuentes que muestran movimiento amebiano en el cuerpo humano son los *leucocitos* cuando salen de la sangre hacia los tejidos para formar *macrófagos tisulares*. Otros tipos de células también pueden moverse con un movimiento amebiano en determinadas circunstancias. Por ejemplo, los fibroblastos se mueven hacia una zona dañada para reparar el daño e incluso las células germinales de la piel que, aunque normalmente son células totalmente sésiles, se desplazan hacia la zona de un corte para reparar el desgarró. Por último, la locomoción celular es especialmente importante en el desarrollo del embrión y el feto después de la fertilización de un óvulo. Por ejemplo, las células embrionarias a menudo deben migrar largas distancias desde sus lugares de origen hacia zonas nuevas durante el desarrollo de estructuras especiales.

**Control del movimiento amebiano: quimiotaxia.** El iniciador más importante del movimiento amebiano es la *quimiotaxia*, proceso que se produce como consecuencia de la aparición de determinadas sustancias en el tejido. Cualquier sustancia que provoque la quimiotaxia se conoce como *sustancia quimiotáctica* y la mayoría de las células que utilizan movimientos amebianos se desplazan hacia el origen de la sustancia quimiotáctica, es decir, desde una zona de concentración más baja a otra de concentración más alta, es decir, una *quimiotaxia positiva*, mientras que otras se alejan del origen, o *quimiotaxia negativa*.

Pero ¿cómo controla la quimiotaxia la dirección del movimiento amebiano? Aunque no conocemos la respuesta a esta pregunta, se sabe que se desarrollan cambios en la membrana de la parte de la célula más expuesta a la sustancia quimiotáctica, dando lugar a la protrusión del pseudópodo.



**Figura 2-17** Estructura y función del cilio. (Modificado de Satir P: Cilia. Sci Am 204:108, 1961. Copyright Donald Garber: Executor of the estate of Bunji Tagawa.)

### Cilios y movimientos ciliares

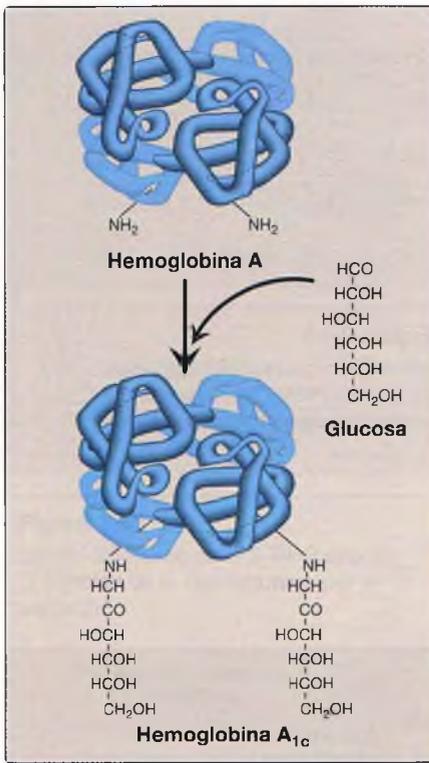
Un segundo tipo de movimiento celular, el *movimiento ciliar*, es un movimiento a modo de látigo de los cilios que se encuentran en la superficie de las células. Este movimiento existe sólo en dos lugares del cuerpo humano: en la superficie de las vías respiratorias y en la superficie interna de las trompas uterinas (trompas de Falopio) del aparato reproductor. El movimiento de látigo de los cilios de la cavidad nasal y las vías respiratorias bajas hace que una capa de moco se desplace a una velocidad aproximada de 1 cm/min hacia la faringe, con lo que se está limpiando continuamente el moco y las partículas que han quedado atrapadas en el moco de estos conductos. En las trompas uterinas los cilios provocan un movimiento lento del líquido desde el orificio de la trompa a la cavidad uterina y este movimiento de líquido transporta el óvulo desde el ovario al útero.

Como se ve en la figura 2-17, un cilio tiene el aspecto de un pelo recto o curvo con punta afilada que se proyecta 2-4  $\mu\text{m}$  desde la superficie de la célula. A menudo, muchos cilios se proyectan desde una sola célula, por ejemplo, hay hasta 200 cilios en la superficie de cada célula epitelial dentro de las vías aéreas. El cilio está cubierto por una protrusión de la membrana celular y se apoya en 11 microtúbulos, 9 túbu-

los dobles situados en la periferia del cilio y 2 túbulos sencillos hacia el centro, como se ve en el corte transversal de la figura 2-17. Cada cilio es una excrecencia de una estructura que se apoya inmediatamente por debajo de la membrana celular, el *cuerpo basal* del cilio.

El *flagelo de un espermatozoide* es similar a un cilio; de hecho, tiene el mismo tipo de estructura y el mismo tipo de mecanismo contráctil. Sin embargo, este flagelo es mucho más largo y se desplaza con ondas de tipo cuasi-sinusoidal en lugar de movimientos de tipo látigo.

En el recuadro de la figura 2-17 se muestra el movimiento del cilio, que se desplaza hacia delante con un movimiento rápido, como un golpe de látigo, con una frecuencia de 10 a 20 veces por segundo, doblándose bruscamente en el punto en el que se proyecta desde la superficie de la célula. Después, vuelve lentamente hacia atrás a su posición inicial. Este movimiento rápido de tipo látigo de empuje anterógrado desplaza el líquido que se encuentra adyacente a la célula en la dirección en la que se desplaza el cilio; este movimiento lento de arrastre en dirección retrógrada no tiene prácticamente efecto sobre el movimiento del líquido, por lo que el líquido es propulsado continuamente en la dirección del movimiento rápido anterógrado. Como la



**Figura 3-15**  
Adición no enzimática de glucosa a la hemoglobina.

la Hb A<sub>1c</sub>. Tiene residuos de glucosa unidos predominantemente a los grupos NH<sub>2</sub> de las valinas N-terminales de las cadenas de globina β (fig. 3-15). Se encuentran cantidades mayores de Hb A<sub>1c</sub> en los eritrocitos de los pacientes con diabetes mellitus, porque su Hb A tiene contacto con concentraciones más elevadas de glucosa durante los 120 días de vida de esas células. (V. el uso de este fenómeno en la evaluación de los niveles medios de glucosa en sangre en personas con diabetes en la pág. 340.)

### III. ORGANIZACIÓN DE LOS GENES DE LAS GLOBINAS

Para entender las enfermedades que se derivan de las alteraciones genéticas de la estructura o síntesis de las hemoglobinas, es necesario comprender cómo están organizados estructuralmente en familias génicas los genes de las hemoglobinas, que dirigen la síntesis de las diferentes cadenas de globina, así como su expresión.

#### A. Familia génica α

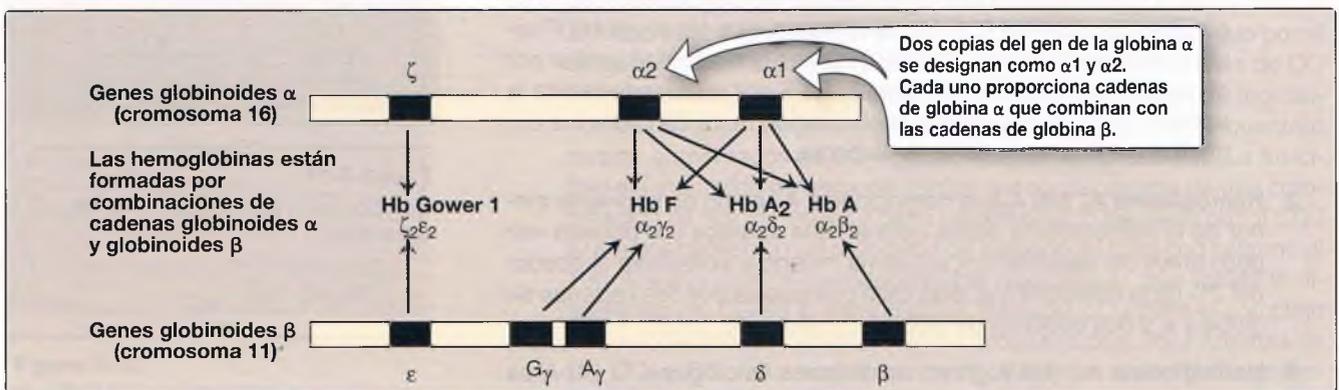
Los genes que codifican para las subunidades globinoides α y β de las cadenas de hemoglobina se encuentran en dos agrupamientos (o familias) génicos localizados en dos cromosomas diferentes (fig. 3-16). El agrupamiento de genes α del cromosoma 16 contiene dos genes para las cadenas de globina α. Contiene también el gen ζ que se expresa en las primeras etapas del desarrollo como componente de la hemoglobina embrionaria. [Nota: las familias de genes de globina también contienen genes globinoides que no se expresan (es decir, su información genética no se utiliza para producir cadenas de globinas). Se denominan pseudogenes.]

#### B. Familia génica β

Un gen único para la cadena globina β está localizado en el cromosoma 11 (v. fig. 3-16). Existen otros cuatro genes parecidos a la globina β: el gen ε (que, como el gen ζ, se expresa en las primeras etapas del desarrollo embrionario), dos genes γ (G<sub>γ</sub> y A<sub>γ</sub>, que se expresan en la Hb F) y el gen δ, que codifica para la cadena globina encontrada en la hemoglobina menor del adulto Hb A<sub>2</sub>.

#### C. Etapas en la síntesis de las cadenas de globinas

La expresión de un gen de globina empieza en el núcleo de los precursores eritrocitarios, donde se transcribe la secuencia de ADN codifican-



**Figura 3-16**  
Organización de las familias de genes de las globinas.

mayoría de las células ciliadas tienen un gran número de cilios en su superficie, y como todos los cilios están orientados en la misma dirección, se trata de un medio eficaz para desplazar los líquidos desde una parte a otra de la superficie.

**Mecanismo del movimiento ciliar.** Aunque no conocemos todos los aspectos del movimiento ciliar, sí sabemos que: 1) los nueve túbulos dobles y los dos túbulos sencillos están unidos entre sí mediante un complejo de enlaces reticulares proteicos. El conjunto de túbulos y enlaces reticulares se conoce como *axonema*; 2) además, sabemos que incluso después de eliminar la membrana y destruir los demás elementos del cilio, además del axonema, el cilio aún puede batir en las condiciones adecuadas; 3) hay dos condiciones necesarias para que continúe el batido del axonema después de eliminar las demás estructuras del cilio: la disponibilidad de ATP y las condiciones iónicas apropiadas, en especial las concentraciones apropiadas de magnesio y calcio; 4) durante el movimiento anterógrado del cilio los túbulos dobles del borde frontal del mismo se deslizan hacia fuera, hacia la punta del cilio, mientras que los situados en el borde posterior se mantienen en su lugar, y 5) por último, los brazos de varias proteínas compuestas por la proteína *dineína*, que tiene actividad enzimática ATPasa, se proyectan desde cada doble enlace hacia un túbulo doble adyacente.

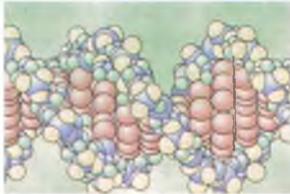
Ante esta información básica, se ha determinado que la liberación de energía desde el ATP que entra en contacto con los brazos de la dineína ATPasa hace que las cabezas de estos brazos «repten» rápidamente por la superficie del túbulo doble adyacente. El doblamiento se produce cuando los túbulos frontales reptan hacia fuera mientras los túbulos posteriores se mantienen estacionarios.

Se desconoce el mecanismo de control de cada contracción del cilio. Los cilios de algunas células que tienen alteraciones genéticas no tienen los dos túbulos simples centrales y estos cilios no hacen el movimiento de batido, por lo que se sospecha que hay alguna señal, quizás una señal electroquímica, que se transmite a lo largo de estos túbulos centrales para activar los brazos de dineína.

## Bibliografía

- Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al: *Molecular Biology of the Cell*, 6th ed New York, 2007, Garland Science.
- Bonifacino JS, Glick BS: The mechanisms of vesicle budding and fusion, *Cell* 116:153, 2004.
- Chacinska A, Koehler CM, Milenkovic D, Lithgow T, Pfanner N: Importing mitochondrial proteins: machineries and mechanisms, *Cell* 138:628, 2009.
- Cohen AW, Hnasko R, Schubert W, Lisanti MP: Role of caveolae and caveolins in health and disease. *Physiol Rev* 84:1341, 2004.
- Daniel NN, Korsmeyer SJ: Cell death: critical control points, *Cell* 116:205, 2004.
- Dröge W: Free radicals in the physiological control of cell function, *Physiol Rev* 82:47, 2002.
- Edidin M: Lipids on the frontier: a century of cell-membrane bilayers, *Nat Rev Mol Cell Biol* 4:414, 2003.
- Ginger ML, Portman N, McKean PG: Swimming with protists: perception, motility and flagellum assembly, *Nat Rev Microbiol* 6:838, 2008.
- Grant BD, Donaldson JG: Pathways and mechanisms of endocytic recycling, *Nat Rev Mol Cell Biol* 10:597, 2009.
- Güttinger S, Laurell E, Kutay U: Orchestrating nuclear envelope disassembly and reassembly during mitosis, *Nat Rev Mol Cell Biol* 10:178, 2009.
- Hamill OP, Martinac B: Molecular basis of mechanotransduction in living cells, *Physiol Rev* 81:685, 2001.
- Hock MB, Kralli A: Transcriptional control of mitochondrial biogenesis and function, *Annu Rev Physiol* 71:177, 2009.
- Liesa M, Palacín M, Zorzano A: Mitochondrial dynamics in mammalian health and disease, *Physiol Rev* 89:799, 2009.
- Mattaj JW: Sorting out the nuclear envelope from the endoplasmic reticulum, *Nat Rev Mol Cell Biol* 5:65, 2004.
- Parton RG, Simons K: The multiple faces of caveolae, *Nat Rev Mol Cell Biol* 8:185, 2007.
- Raiborg C, Stenmark H: The ESCRT machinery in endosomal sorting of ubiquitylated membrane proteins, *Nature* 458:445, 2009.
- Ridley AJ, Schwartz MA, Burridge K, et al: Cell migration: integrating signals from front to back, *Science* 302:1704, 2003.
- Saftig P, Klumperman J: Lysosome biogenesis and lysosomal membrane proteins: trafficking meets function, *Nat Rev Mol Cell Biol* 10:623, 2009.
- Scarpulla RC: Transcriptional paradigms in mammalian mitochondrial biogenesis and function, *Physiol Rev* 88:611, 2008.
- Stenmark H: Rab GTPases as coordinators of vesicle traffic, *Nat Rev Mol Cell Biol* 10:513, 2009.
- Traub LM: Tickets to ride: selecting cargo for clathrin-regulated internalization, *Nat Rev Mol Cell Biol* 10:583, 2009.
- Vereb G, Szollosi J, Matko J, et al: Dynamic, yet structured: the cell membrane three decades after the Singer-Nicolson model, *Proc Natl Acad Sci USA* 100:8053, 2003.

# Control genético de la síntesis proteica, las funciones de la célula y la reproducción celular



Todos sabemos que los genes, situados en el núcleo de todas las células del organismo, controlan la herencia de padres a hijos, pero la mayoría de la gente no se da cuenta de que estos mismos genes también

controlan la función cotidiana de todas las células del organismo. Los genes controlan las funciones de la célula determinando qué sustancias se sintetizan dentro de la misma, es decir, qué estructuras, qué enzimas y qué productos químicos participan.

En la figura 3-1 se muestra el esquema general del control genético. Cada gen, que corresponde a ácido nucleico, el *ácido desoxirribonucleico* (ADN), controla automáticamente la formación de otro ácido nucleico, el *ácido ribonucleico* (ARN), que después se dispersa por toda la célula para controlar la formación de una proteína específica. El proceso completo, desde la *transcripción* del código genético en el núcleo hasta la *traducción* del código del ARN y la formación de proteínas en el citoplasma celular, se refiere a menudo como *expresión génica*.

Como hay aproximadamente 30.000 genes diferentes en cada célula, en teoría es posible formar un número muy grande de proteínas celulares diferentes.

Algunas de las proteínas celulares son *proteínas estructurales*, que, asociadas a varios lípidos e hidratos de carbono, forman las estructuras de los distintos orgánulos intracelulares que se comentan en el capítulo 2. No obstante, la mayoría de las proteínas son *enzimas* que catalizan las distintas reacciones químicas en las células. Por ejemplo, las enzimas promueven todas las reacciones oxidativas que aportan energía a la célula y favorecen la síntesis de todos los productos químicos de la célula, como lípidos, glucógeno y trifosfato de adenosina (ATP).

## Genes en el núcleo celular

En el núcleo celular hay un gran número de genes unidos por sus extremos, formando las moléculas de doble hélice largas de ADN que tienen un peso molecular que se mide por miles de millones. En la figura 3-2 se muestra un segmento muy corto de una molécula de este tipo. La molécula está formada por varios compuestos químicos sencillos unidos

siguiendo un patrón regular, cuyos detalles pasamos a exponer a continuación.

**Bloques básicos de ADN.** En la figura 3-3 se muestran los compuestos químicos básicos implicados en la formación del ADN, es decir, el *ácido fosfórico*, el azúcar *desoxirribosa* y cuatro *bases* nitrogenadas (dos purínicas, *adenina* y *guanina*, y dos pirimidínicas, *timina* y *citocina*). El ácido fosfórico y la desoxirribosa forman las dos hebras helicoidales que sirven de soporte para la molécula de ADN, mientras que las bases nitrogenadas se apoyan entre las dos hebras y se conectan entre sí, como se muestra en la figura 3-6.

**Nucleótidos.** La primera etapa en la formación del ADN consiste en combinar una molécula de ácido fosfórico, una molécula de desoxirribosa y una de las cuatro bases para formar un nucleótido ácido. De esta forma se crean cuatro nucleótidos distintos, uno para cada una de las cuatro bases, los *ácidos desoxiadenilico*, *desoxitimidílico*, *desoxiguanílico* y *desoxicitidílico*. En la figura 3-4 se muestra la estructura química

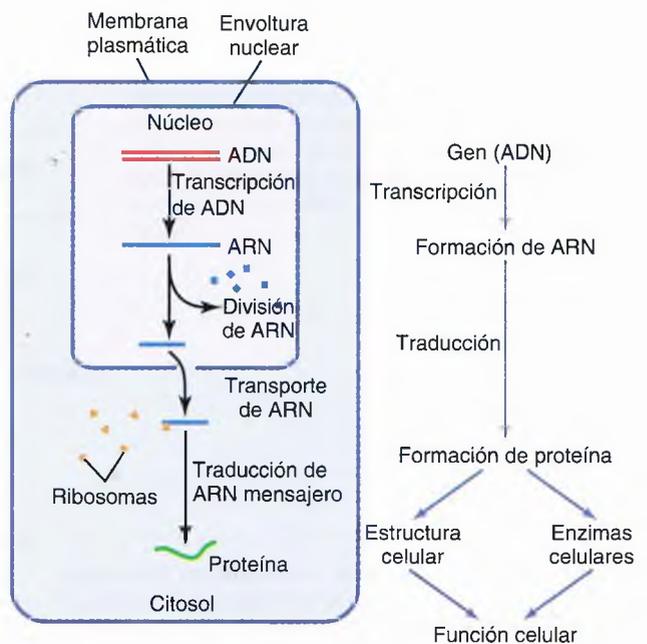
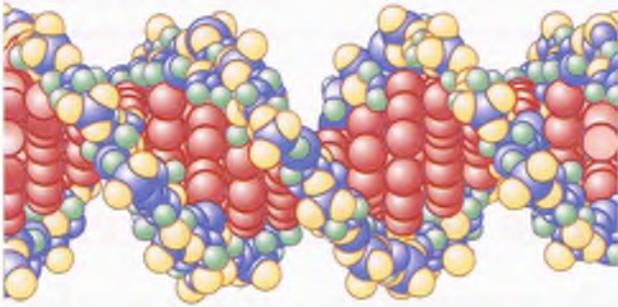


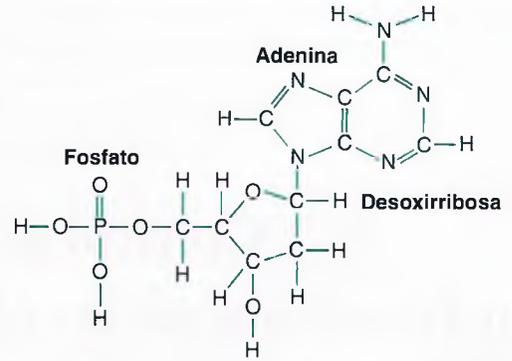
Figura 3-1 Esquema general del control genético de las funciones de la célula.



**Figura 3-2** Estructura helicoidal de la doble cadena del gen. La parte exterior de las cadenas está formada por ácido fosfórico y el azúcar desoxirribosa. Las moléculas internas que conectan ambas cadenas de la hélice son bases purínicas y pirimidínicas que son las que determinan el «código» de un gen.

del ácido desoxiadenílico y en la figura 3-5 se muestran los símbolos simples de los cuatro nucleótidos que forman el ADN.

**Organización de los nucleótidos para formar dos hebras de ADN unidas laxamente entre sí.** En la figura 3-6 se muestra la forma en que se une un gran número de nucleótidos entre sí para formar dos hebras de ADN. A su vez, las dos hebras se unen laxamente entre sí mediante enlaces débiles que se muestran en la figura 3-6 como líneas de puntos centrales. Obsérvese que el esqueleto de cada hebra

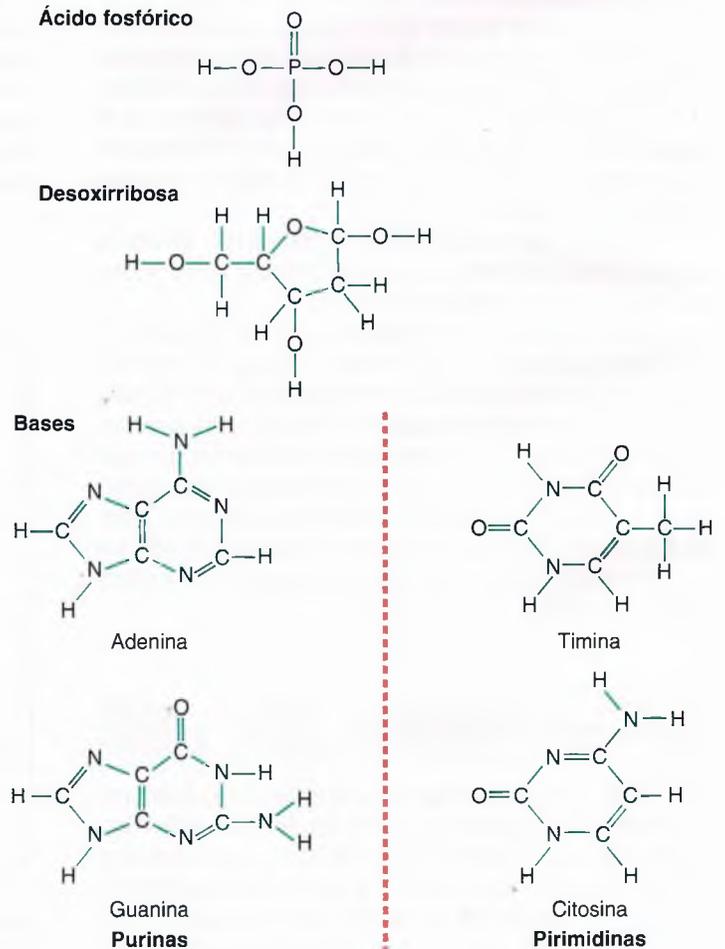


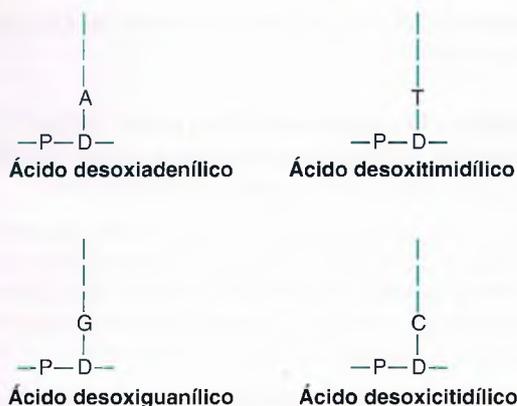
**Figura 3-4** Ácido desoxiadénico, uno de los nucleótidos que componen el ADN.

de ADN está compuesto por moléculas de ácido fosfórico y desoxirribosa que se van alternando. A su vez, las bases de purina y pirimidina se unen a los lados de las moléculas de desoxirribosa. Después, las dos hebras respectivas de ADN se mantienen unidas mediante *enlaces débiles de hidrógeno* (líneas de puntos) entre las bases purínicas y pirimidínicas, pero hay que matizar que:

1. Cada base purínica de *adenina* de una hebra siempre se une con una base pirimidínica de *timina* de la otra y
2. Cada base purínica de *guanina* siempre se une con una base pirimidínica de *citocina*.

**Figura 3-3** Bloques básicos de construcción del ADN.





**Figura 3-5** Representación de los cuatro nucleótidos que se combinan para formar el ADN. Cada nucleótido contiene ácido fosfórico (P), desoxirribosa (D) y una de las cuatro bases de los nucleótidos: A, adenina; T, timina; G, guanina, o C, citosina.

Como se aprecia en la figura 3-6, la secuencia de los pares de bases complementarios es CG, CG, GC, TA, CG, TA, GC, AT y AT. Debido a la laxitud de los enlaces de hidrógeno, las dos hebras se separan con facilidad y lo hacen muchas veces cuando realizan sus funciones en la célula.

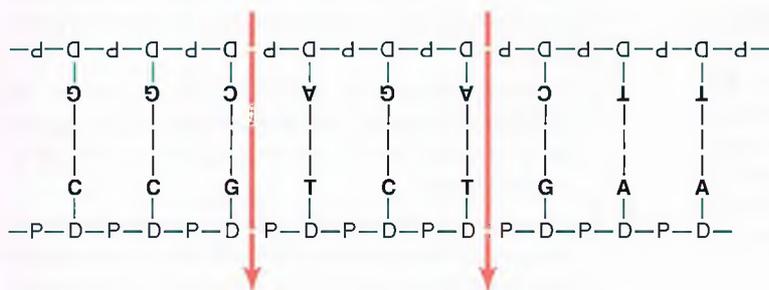
Para situar al ADN de la figura 3-6 en su perspectiva física apropiada, simplemente bastaría con coger los dos extremos y girarlos formando una hélice. En cada vuelta completa de la

hélice de la molécula de ADN hay diez pares de nucleótidos, como se ve en la figura 3-2.

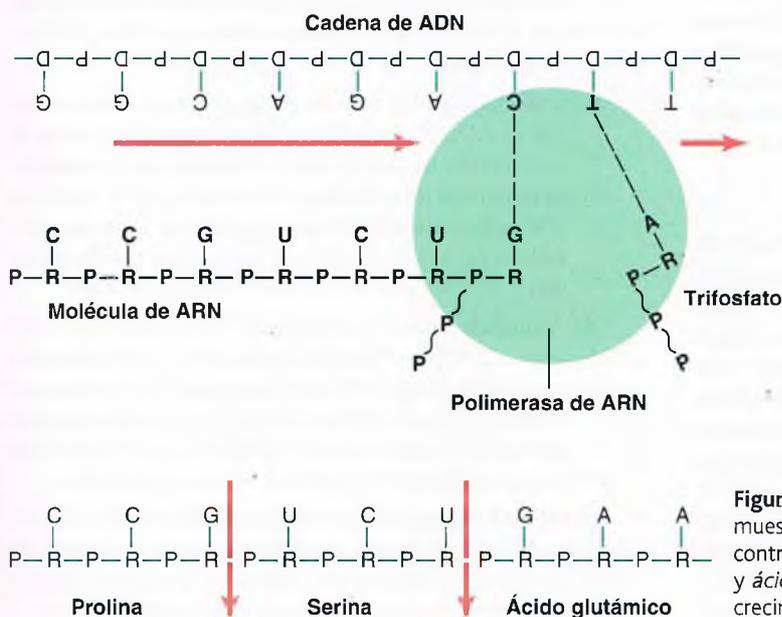
### Código genético

La importancia del ADN se debe a su capacidad para controlar la formación de las proteínas en la célula mediante un *código genético*. Es decir, cuando las dos hebras de la molécula de ADN se escinden quedan expuestas las bases purínicas y pirimidínicas proyectándose a un lado de cada hebra de ADN, como se ve en la hebra superior de la figura 3-7. Estas bases que se proyectan son las que forman el código genético.

El código genético consta de «tripletes» sucesivos de bases, es decir, tres bases sucesivas componen una *palabra del código*. Los tripletes sucesivos controlan en último término la secuencia de aminoácidos en una molécula proteica que la célula debe sintetizar. Obsérvese en la figura 3-6 que la hebra de ADN de la parte superior, leída de izquierda a derecha, contiene el código genético GGC, AGA, CTT, los tripletes separados entre sí por las flechas. Si seguimos este código genético a través de las figuras 3-7 y 3-8, veremos que estos tres tripletes respectivos son responsables de la colocación sucesiva de los tres aminoácidos, *prolina*, *serina* y *ácido glutámico*, en una molécula de proteína de nueva formación.



**Figura 3-6** Distribución de los nucleótidos con desoxirribosa en una doble cadena de ADN.



**Figura 3-7** Combinación de los nucleótidos con ribosa con una cadena de ADN para formar una molécula de ARN que transporta el código genético desde el gen hacia el citoplasma. La *polimerasa de ARN* se desliza a lo largo de la cadena de ADN y sintetiza la molécula de ARN.

**Figura 3-8** Porción de una molécula de ARN en la que se muestran tres «codones» de ARN, CCG, UCU y GAA, que controlan la inserción de los tres aminoácidos *prolina*, *serina* y *ácido glutámico*, respectivamente, en la cadena de ARN en crecimiento.

## El código de ADN del núcleo celular se transfiere al código de ARN en el citoplasma celular: proceso de transcripción

Como el ADN se encuentra en el núcleo de la célula, pero la mayoría de las funciones de la célula se realizan en el citoplasma, debe haber algún mecanismo para que los genes de ADN del núcleo controlen las reacciones químicas del citoplasma, lo que se consigue mediante la intermediación de otro tipo de ácido nucleico, el ARN, cuya formación está controlada por el ADN del núcleo. Es decir, como se ve en la figura 3-7, el código se transfiere al ARN en un proceso que se conoce como *transcripción*. A su vez, el ARN se difunde desde el núcleo a través de los poros del núcleo al compartimiento citoplasmático, donde controla la síntesis proteica.

### Síntesis de ARN

Durante la síntesis de ARN las dos hebras de la molécula de ADN se separan temporalmente y una de ellas se usa como plantilla para la síntesis de una molécula de ARN. Los tripletes del código del ADN provocan la formación de tripletes con un *código complementario* (o *codones*) en el ARN; a su vez, estos codones controlarán la secuencia de aminoácidos en una proteína que se va a sintetizar en el citoplasma celular.

**Bloques básicos para la construcción del ARN.** Los bloques básicos para la construcción del ARN son prácticamente los mismos que los del ADN, excepto por dos diferencias. En primer lugar, en la formación del ARN no se usa el azúcar desoxirribosa y en su lugar se utiliza otro azúcar que tiene una composición algo diferente, la ribosa, que contiene un ion hidroxilo extra unido a la estructura anular de la *ribosa*. En segundo lugar, la timina se reemplaza por otra pirimidina, *uracilo*.

**Formación de nucleótidos de ARN.** Los bloques básicos de ADN forman los *nucleótidos de ARN*, exactamente igual que hemos descrito para la síntesis de ADN. En este caso, se usan también cuatro nucleótidos distintos para formar el ARN, nucleótidos que contienen las bases *adenina*, *guanina*, *citocina* y *uracilo*. Obsérvese que son las mismas bases que usa el ADN, excepto porque el uracilo del ARN reemplaza a la timina del ADN.

**«Activación» de los nucleótidos de ARN.** El siguiente paso de la síntesis de ARN es la «activación» de los nucleótidos de ARN por una enzima, *polimerasa de ARN*, lo que se produce añadiendo a cada nucleótido dos radicales fosfato más para formar trifosfatos (como se ve en la figura 3-7 por los dos nucleótidos de ARN en el extremo derecho durante la formación de la cadena de ARN). Estos dos últimos fosfatos se combinan con el nucleótido mediante *enlaces de fosfato de alta energía* derivados del ATP celular.

El resultado de este proceso de activación es que cada uno de los nucleótidos puede disponer de grandes cantidades de energía del ATP, energía que se usa para favorecer las reacciones químicas que van añadiendo cada nuevo

nucleótido de ARN al extremo de la cadena de ARN que se está desarrollando.

### Montaje de la cadena de ARN a partir de los nucleótidos activados usando una cadena de ADN como plantilla: proceso de «transcripción»

El montaje de la molécula de ARN se realiza siguiendo el proceso que se muestra en la figura 3-7 bajo la influencia de una enzima, la *polimerasa de ARN*. Se trata de una gran enzima proteica que tiene muchas propiedades funcionales para la formación de la molécula de ARN, como son:

1. En la cadena de ADN inmediatamente contigua al gen inicial hay una secuencia de nucleótidos que se denomina *promotor*. La polimerasa de ARN tiene una estructura complementaria apropiada que reconoce este promotor y se une a él en un paso esencial para iniciar la formación de la molécula de ARN.
2. La polimerasa de ARN, después de unirse al promotor, provoca el desenrollamiento de dos vueltas de la hélice de ADN, aproximadamente, y la separación de las porciones abiertas de las dos hebras.
3. Después, la polimerasa se desplaza a lo largo de la hebra de ADN, desenrollando y separando temporalmente las dos hebras de ADN en cada etapa de su movimiento. A medida que se desplaza va añadiéndose en cada paso un nucleótido de ARN activado nuevo en el extremo de la cadena de ARN que se va formando, siguiendo los pasos siguientes:
  - a. Primero, provoca la formación de un enlace de hidrógeno entre la base del extremo de la cadena de ADN y la base de un nucleótido de ARN en el nucleoplasma.
  - b. Después, la polimerasa de ARN va rompiendo dos de los tres radicales fosfato, separándolos de cada uno de estos nucleótidos de ARN y liberando grandes cantidades de energía de los enlaces de fosfato de alta energía que va rompiendo; esta energía se usa para crear el enlace covalente del fosfato que queda en el nucleótido con la ribosa en el extremo de la cadena de ARN en crecimiento.
  - c. Cuando la polimerasa de ARN alcanza el extremo del gen de ADN se encuentra con una secuencia nueva de nucleótidos de ADN que se conoce como *secuencia terminadora de la cadena*, que hace que la polimerasa y la cadena de ARN recién formada se separen de la cadena de ADN. Después, la polimerasa puede usarse una y otra vez para formar más cadenas de ARN.
  - d. A medida que se va formando una cadena de ARN nueva se rompen sus enlaces débiles de hidrógeno que la unen a la plantilla de ADN, porque el ADN tiene una afinidad alta para volver a unirse con su propia cadena complementaria de ADN, es decir, la cadena de ARN se separa del ADN y se libera en el nucleoplasma.

Es decir, el código presente en la cadena de ADN se transmite finalmente de forma *complementaria* a la cadena de ARN. Las bases de nucleótido con ribosa siempre se combinan con las bases con desoxirribosa, de la siguiente forma:

Base de ADN	Base de ARN
guanina	citósina
citósina	guanina
adenina	uracilo
timina	adenina

**Cuatro tipos distintos de ARN.** Cada tipo de ARN tiene un papel independiente y totalmente distinto en la formación de proteínas:

1. *ARN mensajero* (ARNm), que transporta el código genético al citoplasma para controlar el tipo de proteína que se forma.
2. *ARN de transferencia* (ARNt), que transporta los aminoácidos activados a los ribosomas para usarlos en el montaje de la molécula proteica.
3. *ARN ribosómico*, que, junto con 75 proteínas distintas, forma *ribosomas*, las estructuras físicas y químicas en las que se montan realmente las moléculas proteicas.

4. *MicroARN* (ARNmi), que son moléculas de ARN monocatenario de 21 a 23 nucleótidos capaces de regular la transcripción y la traducción génicas.

**ARN mensajero: los codones**

Las moléculas de *ARNm* son cadenas largas y sencillas que se encuentran en suspensión en el citoplasma. Estas moléculas están compuestas por varios cientos a miles de nucleótidos de ARN en cadenas no pareadas y contienen *codones* que son exactamente complementarios a los tripletes del código de los genes de ADN. En la figura 3-8 se muestra un pequeño segmento de una molécula de ARNm. Sus codones son CCG, UCU y GAA, que son los codones de los aminoácidos prolina, serina y ácido glutámico. La transcripción de estos codones desde la molécula de ADN a la molécula de ARN se muestra en la figura 3-7.

**Codones de ARN para los distintos aminoácidos.** En la tabla 3-1 se muestran los codones de ARN de los 20 aminoácidos más frecuentes que se encuentran en las moléculas proteicas. Obsérvese que la mayoría de ellos están representados por más de un codón; además, un codón representa

**Tabla 3-1** Codones de ARN para aminoácidos y para el inicio y parada

Aminoácido	Codones de ARN		Codones de ARN			
Ácido aspártico	GAU	GAC				
Ácido glutámico	GAA	GAG				
Alanina	GCU	GCC	GCA	GCG		
Arginina	CGU	CGC	CGA	CGG	AGA	AGG
Asparragina	AAU	AAC				
Cisteína	UGU	UGC				
Fenilalanina	UUU	UUC				
Glicina	GGU	GGC	GGA	GGG		
Glutamina	CAA	CAG				
Histidina	CAU	CAC				
Isoleucina	AUU	AUC	AUA			
Leucina	CUU	CUC	CUA	CUG	UUA	UUG
Lisina	AAA	AAG				
Metionina	AUG					
Prolina	CCU	CCC	CCA	CCG		
Serina	UCU	UCC	UCA	UCG	AGC	AGU
Tirosina	UAU	UAC				
Treonina	ACU	ACC	ACA	ACG		
Triptófano	UGG					
Valina	GUU	GUC	GUA	GUG		
Inicio (CI)	AUG					
Parada (CT)	UAA	UAG	UGA			

CI, inicio de la cadena; CT, terminación de la cadena.

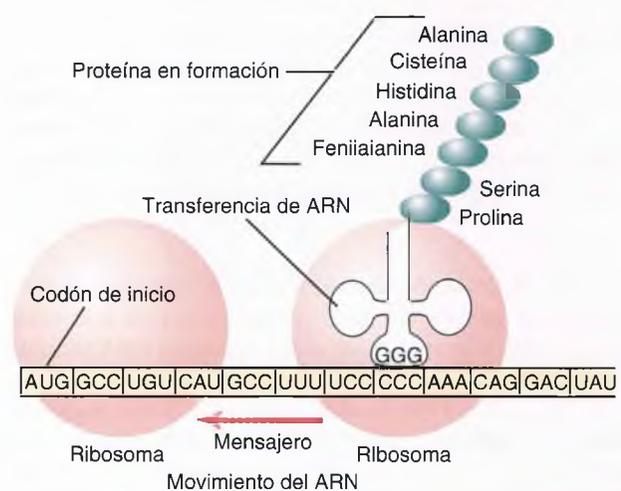
la señal de «iniciar la fabricación de la molécula proteica» y tres codones representan la señal de «detener la fabricación de la molécula proteica». En la tabla 3-1 estos dos tipos de codones se denominan CI para el «iniciador de la cadena» y CT para el «terminador de la cadena».

### ARN de transferencia: los anticodones

Otro tipo de ARN que tiene un papel esencial en la síntesis proteica se conoce como *ARNt*, porque transfiere las moléculas de aminoácidos a las moléculas proteicas a medida que se va sintetizando la proteína. Cada tipo de ARNt se combina específicamente con 1 de los 20 aminoácidos que se van a incorporar en las proteínas. El ARNt actúa como *vehículo* para transportar su tipo específico de aminoácido a los ribosomas, donde se van formando las moléculas proteicas. En los ribosomas, cada tipo específico de ARN de transferencia reconoce un codón en particular en el ARNm (que se describe más adelante) y libera el aminoácido apropiado en el lugar apropiado de la cadena de la molécula proteica que se está formando.

El ARN de transferencia, que contiene sólo 80 nucleótidos, es una molécula relativamente pequeña comparada con la del ARNm. Es una cadena plegada de nucleótidos con un aspecto de cruce de carreteras similar a la que se muestra en la figura 3-9. En uno de los extremos de la molécula siempre hay un ácido adenílico, en cuyo grupo hidroxilo de la ribosa del ácido adenílico se une el aminoácido transportado.

Como la función del ARNt consiste en unir un aminoácido específico a una cadena de proteína en formación, es esencial que cada tipo de ARNt también sea específico de un codón en particular del ARNm. El código específico del ARNt que le permite reconocer un codón específico es, de nuevo, un triplete de bases de nucleótidos que se denomina *anticodón* y se sitúa aproximadamente en la zona media de la molécula del ARNt (en la parte inferior de la configuración de cruce de carreteras que se muestra en la figura 3-9). Durante la formación de la molécula proteica las bases del anticodón se combinan



**Figura 3-9** Una cadena de ARN mensajero se desplaza entre dos ribosomas. A medida que cada «codón» los atraviesa se añade un aminoácido a la cadena de la proteína en crecimiento que se muestra en el ribosoma de la derecha. La molécula del ARN de transferencia transporta cada aminoácido específico hacia la proteína recién formada.

laxamente mediante enlaces hidrógeno con las bases del codón del ARNm. De esta forma, los aminoácidos respectivos se alinean uno después del otro a lo largo de la cadena del ARNm, con lo que se establece la secuencia apropiada de aminoácidos de la molécula proteica que se está formando.

### ARN ribosómico

El tercer tipo de ARN de la célula es el ARN ribosómico, que constituye el 60% del *ribosoma*. El resto está formado por proteínas, unos 75 tipos distintos que son de tipo estructural, y también las enzimas necesarias para la fabricación de las moléculas proteicas.

El ribosoma es la estructura física del citoplasma en el que se sintetizan realmente las moléculas proteicas. No obstante, siempre funciona asociado a otros tipos de ARN: el *ARNt* transporta los aminoácidos al ribosoma para su incorporación en la molécula proteica en desarrollo, mientras que el *ARNm* proporciona la información necesaria para el secuenciado de aminoácidos en el orden adecuado para cada tipo específico de proteína que se va a fabricar.

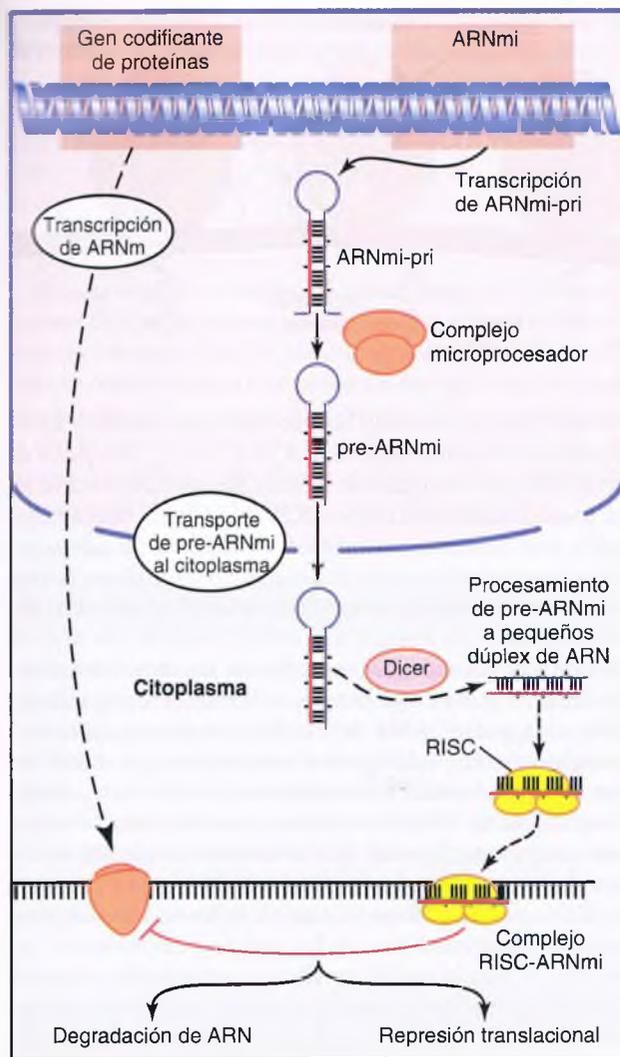
Es decir, el ribosoma actúa como una planta de fabricación en la cual se forman las moléculas proteicas.

**Formación de ribosomas en el nucléolo.** Los genes de ADN que se utilizan para la formación del ARN ribosómico se sitúan en cinco pares de cromosomas del núcleo y cada uno de estos cromosomas contiene muchos duplicados de estos genes en particular, porque las funciones celulares necesitan grandes cantidades de ARN ribosómico.

A medida que se forma el ARN ribosómico se recoge en el *nucléolo*, una estructura especializada adyacente a los cromosomas. Cuando se están sintetizando grandes cantidades de ARN ribosómico, como sucede en las células que fabrican grandes cantidades de proteínas, el nucléolo es una estructura de gran tamaño, mientras que en las células que sintetizan pocas proteínas, el nucléolo a veces ni siquiera se ve. El ARN ribosómico se procesa especialmente en el nucléolo, donde se une a las «proteínas ribosómicas» para formar productos de condensación granulares que son las subunidades primordiales de los ribosomas. Estas subunidades se liberan entonces desde el nucléolo y se transportan a través de los poros grandes de la cubierta nuclear hasta prácticamente todas las partes del citoplasma. Cuando estas subunidades entran en el citoplasma se reúnen para formar los ribosomas maduros y funcionantes. Por tanto, las proteínas se forman en el citoplasma de la célula, pero no en el núcleo celular, porque el núcleo no contiene los ribosomas maduros.

### MicroARN

Un cuarto tipo de ARN en la célula es el *ARNmi*. Se trata de cortos fragmentos de ARN monocatenario (de 21 a 23 nucleótidos) que regulan la expresión génica (fig. 3-10). Los ARNmi se codifican a partir del ADN transcrito de genes, pero no se traducen a proteínas y, por tanto, a menudo reciben el nombre de *ARN no codificante*. Los ARNmi son procesados por las células en moléculas que son complementarias al ARNm y que actúan para reducir la expresión génica. La generación de ARNmi supone un procesamiento especial de ARN precursores primarios más largos llamados *ARNmi-pri*, que son



**Figura 3-10** Regulación de la expresión génica mediante microARN (ARNmi). ARNmi primario (ARNmi-pri): transcritos primarios de un gen procesado en el núcleo celular por el complejo de microprocesador a pre-ARNmi. Estos pre-ARNmi se procesan después adicionalmente en el citoplasma por parte de una enzima *dicer*, que ayuda a ensamblar un complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC) y genera ARNmi. Los ARNmi regulan la expresión génica mediante la unión a la región complementaria del ARN y la represión de la traducción o la promoción de la degradación del ARNm antes de que pueda ser traducido por el ribosoma.

los transcritos primarios del gen. Los ARNmi-pri se procesan a continuación en el núcleo celular por parte del *complejo de microprocesador* en pre-ARNmi, que son estructuras en horquilla de 70 nucleótidos. Estos pre-ARNmi son procesados después adicionalmente en el citoplasma por una *enzima dicer* específica que ayuda a ensamblar un *complejo de silenciamiento inducido por ARN* (RISC) y genera ARNmi.

Los ARNmi regulan la expresión génica por unión a la región complementaria del ARN y por la promoción de la represión de la traducción o degradación del ARNm antes de que pueda ser traducido por el ribosoma. Según se cree, los ARNmi desempeñan un papel importante en la regulación normal de la función celular, y las alteraciones en la función de los ARNmi se han asociado con enfermedades como el cáncer y las cardiopatías.

Otro tipo de microARN es el *ARN de interferencia pequeño* (ARNsi), también denominado *ARN de silenciamiento* o *ARN de interferencia corto*. Los ARNsi son moléculas cortas de ARN bicatenario, de 20 a 25 nucleótidos de longitud, que interfieren con la expresión de genes específicos. Los ARNsi se refieren en general a ARNmi sintéticos y pueden administrarse para silenciar la expresión de genes específicos. Están diseñados para evitar el procesamiento nuclear por parte del complejo de microprocesador, y después de que el ARNsi entra en el citoplasma, activa el complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC), para bloquear la traducción del ARNm. Como los ARNsi pueden adaptarse para cualquier secuencia específica del gen, es posible usarlos para bloquear la traducción de cualquier ARNm y, por tanto, la expresión por cualquier gen para el cual se conozca la secuencia de nucleótidos. Algunos investigadores han propuesto que los ARNsi podrían convertirse en útiles instrumentos terapéuticos para silenciar los genes que contribuyen a la fisiopatología de las enfermedades.

### Formación de proteínas en los ribosomas: el proceso de «traducción»

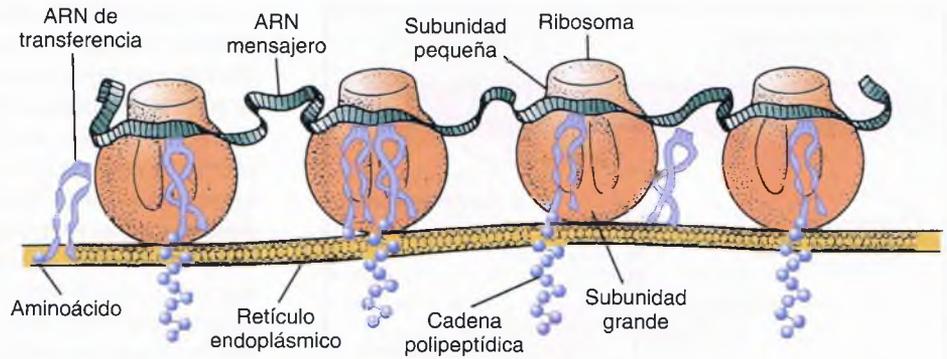
Cuando una molécula de ARN mensajero entra en contacto con un ribosoma, se desplaza por el mismo a partir de un extremo predeterminado de la molécula de ARN que se especifica mediante la secuencia apropiada de las bases de ARN, el codón «iniciador de la cadena». Después, como se ve en la figura 3-9, mientras el ARN mensajero se desplaza por el ribosoma, se forma una molécula proteica, en un proceso que se conoce como *traducción*. Es decir, el ribosoma lee los codones del ARN mensajero igual que una cinta se «lee» cuando va pasando por el cabezal de un magnetófono. Después, se marca el final de una molécula proteica cuando un codón de parada (el codón «terminador de la cadena») atraviesa el ribosoma y la molécula proteica se libera en el citoplasma.

**Polirribosomas.** Una molécula sencilla de ARN mensajero puede formar moléculas proteicas en varios ribosomas al mismo tiempo, porque el extremo inicial de la cadena de ARN puede ir atravesando ribosomas sucesivos cuando abandona el primero, como se ve en la parte inferior de la figura 3-9 y en la figura 3-11. Las moléculas proteicas se encuentran en distintas fases de desarrollo en cada ribosoma. Como consecuencia de este proceso es frecuente encontrar agrupaciones de ribosomas, uniéndose entre 3 y 10 ribosomas a una única molécula de ARN mensajero al mismo tiempo. Estos grupos se conocen como *polirribosomas*.

En especial, es importante mencionar que el ARN mensajero da lugar a la formación de una molécula proteica en cualquier ribosoma, es decir, no hay una especificidad de los ribosomas por un tipo dado de proteína, el ribosoma es simplemente la planta de fabricación física en la que tienen lugar las reacciones químicas.

**Muchos ribosomas se unen al retículo endoplásmico.** En el capítulo 2 se mencionaba que muchos ribosomas se unen al retículo endoplásmico, lo que sucede porque los extremos iniciales de muchas moléculas proteicas en formación tienen secuencias de aminoácidos que se unen

**Figura 3-11** Estructura física de los ribosomas y su relación funcional con el ARN mensajero, ARN de transferencia y retículo endoplásmico durante la formación de las moléculas proteicas. (Por cortesía del Dr. Don W. Fawcett, Montana.)



inmediatamente a los locus de receptores específicos en el retículo endoplásmico; en consecuencia, estas moléculas penetran en la pared del retículo hasta la matriz del retículo endoplásmico, dando un aspecto granular a estas porciones del retículo en las que se están formando las proteínas y entran en la matriz.

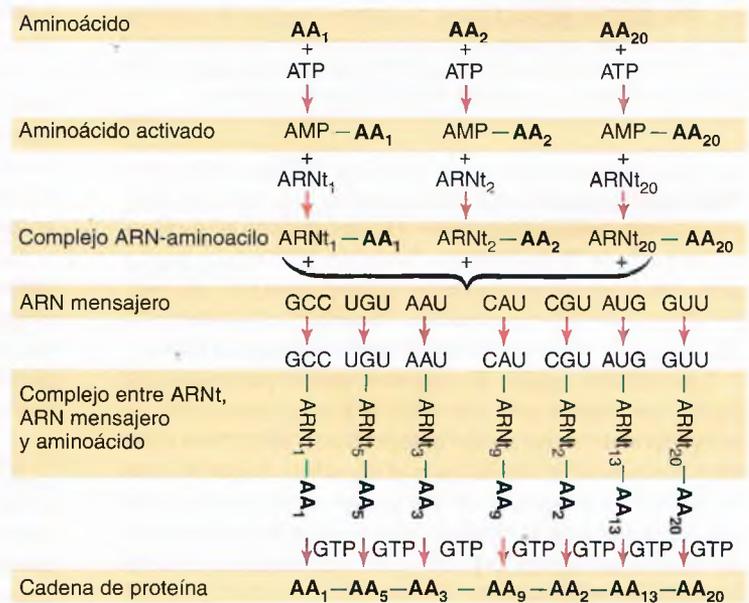
En la figura 3-11 se muestra la relación funcional del ARN mensajero con los ribosomas y la forma en que los ribosomas se unen a la membrana del retículo endoplásmico. Obsérvese que el proceso de traducción se produce en varios ribosomas al mismo tiempo en respuesta a la misma cadena de ARN mensajero. También se pueden ver las cadenas del polipéptido (proteína) de nueva formación que atraviesan la membrana del retículo endoplásmico hacia la matriz endoplásmica.

A pesar de todo, hay que mencionar que, excepto en las células glandulares, en las que se forman grandes cantidades de vesículas secretoras que contienen proteínas, la mayoría de las proteínas que se sintetizan en los ribosomas se liberan directamente al citosol en lugar de al retículo endoplásmico. Estas proteínas son enzimas y proteínas estructurales internas de la célula.

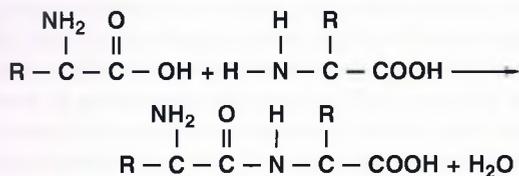
**Pasos químicos de la síntesis proteica.** En la figura 3-12 se muestran algunos de los episodios químicos que se producen durante la síntesis de una molécula proteica.

En esta figura se muestran las reacciones más representativas de tres aminoácidos distintos, AA<sub>1</sub>, AA<sub>2</sub> y AA<sub>20</sub>. Los pasos de la reacción son los siguientes: 1) cada aminoácido se *activa* en un proceso químico en el que el ATP se combina con el aminoácido para formar un *complejo de monofosfato de adenosina con el aminoácido*, con lo que se liberan dos enlaces fosfato de alta energía en el proceso; 2) el aminoácido activado, que tiene un exceso de energía, *se combina* entonces con su *ARN de transferencia específico para formar un complejo aminoácido-ARNt* y, al mismo tiempo, se libera el monofosfato de adenosina, y 3) el ARN de transferencia que transporta el complejo del aminoácido entra en contacto a continuación con la molécula del ARN mensajero en el ribosoma, donde el anticodón del ARN de transferencia se une temporalmente a su codón específico del ARN mensajero, con lo que se alinea el aminoácido en la secuencia apropiada para formar una molécula proteica. Después, y bajo la influencia de la enzima *peptidilo transferasa* (una de las proteínas del ribosoma), se forman los *enlaces peptídicos* entre los aminoácidos sucesivos que se van añadiendo progresivamente a la cadena proteica. Estos episodios químicos necesitan la energía de dos enlaces fosfato adicionales de alta energía, con lo que se usan cuatro enlaces de alta energía en total por cada aminoácido que se añade a la cadena de la proteína. Es decir, la síntesis proteica es uno de los procesos que consume más energía en la célula.

**Figura 3-12** Pasos químicos en la formación de una molécula proteica.



**Enlace peptídico.** Los aminoácidos sucesivos de la cadena de proteína se combinan entre sí según una reacción típica:



En esta reacción se elimina un radical hidroxilo (OH<sup>-</sup>) de la porción COOH del primer aminoácido y se elimina un hidrógeno (H<sup>+</sup>) de la porción NH<sub>2</sub> del otro aminoácido. Ambos radicales se combinan para formar agua y los dos locus reactivos que quedan en los dos aminoácidos sucesivos se unen entre sí, con lo que se obtiene una molécula única. Este proceso se conoce como *enlace peptídico*. A medida que se va añadiendo otro aminoácido se va formando otro enlace peptídico.

### Síntesis de otras sustancias en la célula

Las miles de enzimas proteicas que se forman según el mismo proceso que acabamos de describir controlan esencialmente todas las reacciones químicas que tienen lugar en las células. Estas enzimas favorecen la síntesis de lípidos, glucógeno, purinas, pirimidinas y cientos de otras sustancias y comentaremos muchos de estos procesos de síntesis en relación con el metabolismo de los hidratos de carbono, los lípidos y las proteínas en los capítulos 67 a 69. Las células realizan sus múltiples funciones gracias a todas estas sustancias.

### Control de la función génica y actividad bioquímica de las células

A partir de todo lo que ya hemos comentado, parece evidente que los genes controlan tanto las funciones físicas como las químicas de las células, aunque también debe controlarse el grado de activación de los genes respectivos. De lo contrario, algunas partes de la célula podrían crecer en exceso o algunas reacciones químicas podrían actuar hasta matar a la célula. Cada célula utiliza mecanismos internos de retroalimentación muy potentes que mantienen el orden de las distintas actividades celulares. Por cada gen (y hay aproximadamente 30.000 en total) hay al menos uno de estos mecanismos de retroalimentación.

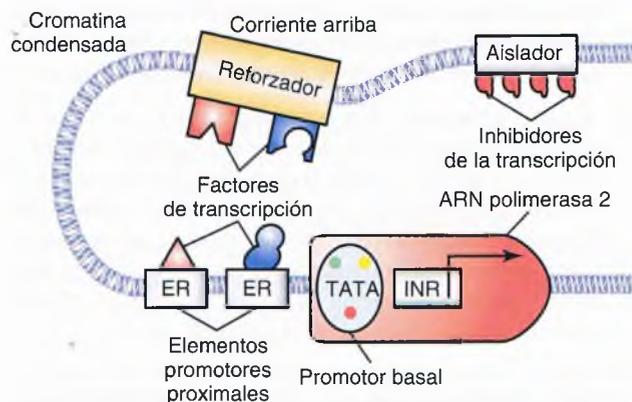
Básicamente, hay dos métodos de control de las actividades químicas de la célula: 1) *regulación genética*, en la que se controla el grado de activación de los genes y la formación de productos génicos, y 2) *regulación enzimática*, en la que se controlan los niveles de actividad de las enzimas ya formadas en la célula.

### Regulación genética

La regulación genética, o regulación de la *expresión génica*, cubre todo el proceso, desde la transcripción del código genético en el núcleo hasta la formación de proteínas en el citoplasma. La regulación de la expresión génica dota a todos los organismos vivos de la capacidad para responder a los cambios en su medio. En los animales que tienen muchos

tipos diferentes de células, tejidos y órganos, la regulación diferencial de la expresión génica permite también que los numerosos tipos distintos de células del cuerpo realicen cada uno funciones especializadas. Aunque un miocito cardíaco contiene el mismo código genético que una célula del epitelio tubular renal, en las células cardíacas se expresan muchos genes que no lo hacen en las células tubulares renales. La medida definitiva de la «expresión» génica es si (y en qué medida) se forman productos génicos (proteínas), ya que las proteínas se encargan de las funciones celulares especificadas por los genes. La regulación de la expresión génica puede tener lugar en cualquier punto de las rutas de transcripción, procesamiento de ARN y traducción.

**El promotor controla la expresión génica.** La síntesis de las proteínas celulares es un proceso complejo que se inicia con la transcripción de ADN a ARN. La transcripción de ADN está controlada por elementos reguladores encontrados en el promotor de un gen (fig. 3-13). En eucariotas, lo que incluye a todos los mamíferos, el promotor basal consta de una secuencia de siete bases (TATAAAA) denominada *caja TATA*, sitio de unión para la *proteína de unión a TATA*, y otros varios e importantes *factores de transcripción* que se conocen conjuntamente como *complejo IID del factor de transcripción*. Además de al complejo IID del factor de transcripción, en esta región el factor de transcripción IIB se une a la ADN y ARN polimerasa 2 para facilitar la transcripción del ADN en ARN. Este promotor basal está presente en todos los genes de codificación de proteínas y la polimerasa debe unirse con este promotor basal antes de que pueda empezar a desplazarse a lo largo de la cadena del ADN para sintetizar el ARN. El *promotor corriente arriba* está situado bastante antes del lugar de inicio de la transcripción y contiene varios sitios de unión para factores de transcripción positivos y negativos que pueden realizar la transcripción a través de interacciones con proteínas unidas al promotor basal. La estructura y los sitios de unión a factores de transcripción en el promotor corriente arriba varían de un gen a otro para dar lugar a los diferentes patrones de expresión de los genes en distintos tejidos.



**Figura 3-13** Gen transcripcional en células eucariotas. Una configuración compleja de múltiples módulos de reforzadores arracimados intercalados con elementos aisladores, que pueden estar situados corriente arriba o corriente abajo de un promotor basal que contiene una caja TATA (TATA), elementos de promotores proximales (elementos de respuesta, ER) y secuencias de iniciadores (INR).

En la transcripción de genes en eucariotas influyen también los *reforzadores*, que son regiones de ADN que pueden unirse a factores de transcripción. Los reforzadores pueden estar situados a una gran distancia del gen sobre el que actúan o incluso en un cromosoma diferente. Asimismo pueden localizarse corriente arriba o corriente abajo del gen al que regulan. Aunque los reforzadores pueden estar ubicados a una gran distancia de su gen objeto, cuando el ADN se encuentra arrollado en el núcleo pueden hallarse relativamente cerca. Se estima que hay 110.000 secuencias de reforzadores génicos en el genoma humano.

En la organización del cromosoma, es importante separar los genes activos que están siendo transcritos de los genes reprimidos. Esta labor puede ser complicada, ya que tal vez múltiples genes estén situados cerca unos de otros en el cromosoma. Se consigue mediante *aisladores* cromosómicos. Estos aisladores son secuencias génicas que proporcionan una barrera de tal forma que un gen específico queda aislado de las influencias de transcripción de los genes circundantes. Los aisladores son enormemente variables en su secuencia de ADN y en las proteínas que se unen a ellos. Una forma posible de modulación de la actividad de un aislador es la *metilación de ADN*. Así sucede con el gen del factor de crecimiento de tipo insulínico (IGF-2) de los mamíferos. El alelo de la madre tiene un aislador entre el reforzador y el promotor del gen que permite la unión de un represor transcripcional. Sin embargo, la secuencia de ADN del padre está metilada de manera que el represor transcripcional no puede unirse al aislador y el gen IGF-2 se expresa a partir de la copia paterna del gen.

**Otros mecanismos de control de la transcripción por el promotor.** En las dos últimas décadas se han descubierto variaciones del mecanismo básico de control del operón. Sin entrar en detalle, veamos algunos de ellos:

1. Un promotor se controla mediante el factor de transcripción situado en cualquier parte del genoma, es decir, el gen regulador provoca la formación de una proteína reguladora que, a su vez, actúe como una sustancia activadora o como un represor de transcripción.
2. En ocasiones, la misma proteína reguladora controla al mismo tiempo muchos promotores diferentes. En algunos casos, la misma proteína reguladora actúa como un activador de un promotor y como un represor de otro.
3. Algunas proteínas están controladas no en el punto de inicio de la transcripción de la cadena de ADN, sino más lejos en la misma. A veces, el control ni siquiera está en la propia cadena de ADN, sino durante el procesamiento de las moléculas de ARN en el núcleo antes de que se liberen al citoplasma; más raramente, el control podría producirse durante la formación de la proteína en el citoplasma durante la traducción del ARN en los ribosomas.
4. En las células nucleadas el ADN del núcleo se envasa en unas unidades estructurales específicas, los *cromosomas*. Dentro de cada cromosoma el ADN se enrolla alrededor de unas proteínas pequeñas que se denominan *histonas*, que a su vez se mantienen unidas en un estado muy compacto mediante otras proteínas. Mientras el ADN se encuentre en este estado compactado no puede funcionar para for-

mar ARN, aunque se están descubriendo muchos mecanismos de control que hacen que zonas seleccionadas de los cromosomas se comiencen a descompactar por partes, produciéndose la transcripción parcial del ARN. Incluso entonces los *factores transcriptorios* específicos controlan la velocidad real de transcripción mediante un promotor del cromosoma, es decir, se siguen usando órdenes de control de rango superior para establecer el funcionamiento adecuado de la célula. Además, las señales procedentes del exterior de la célula, como algunas hormonas del organismo, activan zonas determinadas de los cromosomas y factores específicos de transcripción, con lo que controlan la maquinaria química para que funcione la célula.

Como hay más de 30.000 genes diferentes en cada célula humana, no resulta sorprendente el gran número de formas en las que se puede controlar la actividad genética. Los sistemas de control de los genes son especialmente importantes para controlar las concentraciones intracelulares de aminoácidos, derivados de aminoácidos y sustratos y productos intermedios del metabolismo de los hidratos de carbono, lípidos y proteínas.

### Control de las funciones intracelulares mediante la regulación enzimática

Además del control de las funciones de la célula mediante la regulación genética, algunas actividades celulares están controladas por inhibidores o activadores intracelulares que actúan directamente sobre las enzimas intracelulares específicas. La regulación enzimática representa una segunda categoría de mecanismos por los cuales se pueden controlar las funciones bioquímicas celulares.

**Inhibición enzimática.** Algunas de las sustancias químicas formadas en la célula ejercen una retroalimentación directa inhibiendo los sistemas enzimáticos específicos que los sintetizan. Casi siempre, el producto sintetizado actúa sobre la primera enzima de una secuencia en lugar de sobre las enzimas sucesivas, uniéndose directamente a ella y provocando un cambio conformacional alostérico que la inactiva. Se puede reconocer fácilmente la importancia de la inactivación de la primera enzima, ya que impide la acumulación de los productos intermedios que no se están usando.

La inhibición enzimática es otro ejemplo de control mediante retroalimentación negativa, responsable del control de las concentraciones intracelulares de muchos aminoácidos, purinas, pirimidinas, vitaminas y otras sustancias.

**Activación enzimática.** Las enzimas que están normalmente inactivas se activan cuando es necesario, por ejemplo, cuando se ha agotado la mayoría del ATP de la célula. En este caso, comienza a formarse una cantidad considerable de monofosfato de adenosina cíclico (AMPC) como producto de división del ATP. A su vez, la presencia de este AMP activa inmediatamente una enzima fosforilasa que escinde el glucógeno, liberando moléculas de glucosa que se metabolizan rápidamente y cuya energía se usa para replecionar los depósitos de ATP. Es decir, el AMPC actúa como un activador enzimático de la enzima fosforilasa y, por tanto, facilita el control de la concentración intracelular de ATP.

Otro ejemplo interesante de la inhibición y de la activación enzimática se produce durante la formación de purinas y pirimidinas. La célula necesita estas sustancias en una cantidad aproximadamente igual para la formación de ADN y ARN. Las purinas formadas *inhiben* las enzimas que se requieren para la formación de nuevas purinas, aunque *activan* las enzimas necesarias para la formación de pirimidinas. Por el contrario, las pirimidinas inhiben sus propias enzimas, pero activan las enzimas de las purinas. De esta forma, hay un traspaso continuado entre los sistemas que sintetizan ambas sustancias, con lo que se producen cantidades casi iguales en todo momento.

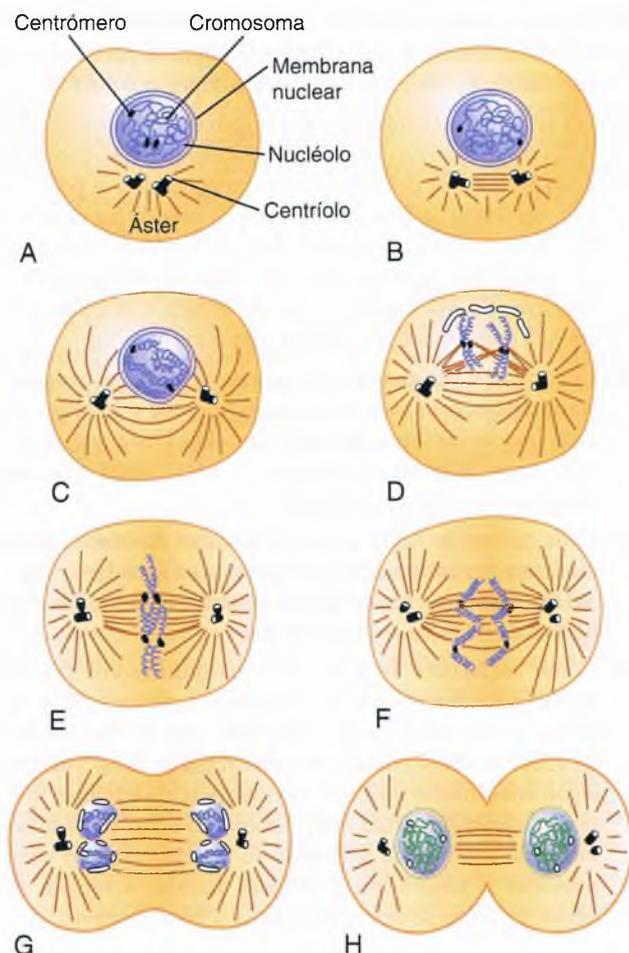
**Resumen.** Hay dos métodos principales por los cuales las células controlan las proporciones y cantidades adecuadas de los distintos componentes celulares: 1) el mecanismo de regulación genética, y 2) el mecanismo de regulación enzimática. Los genes pueden activarse o inhibirse, al igual que los sistemas enzimáticos pueden activarse o inhibirse. Estos mecanismos reguladores actúan especialmente como sistemas de control de retroalimentación que vigilan continuamente la composición bioquímica de la célula y hacen las correcciones que se van necesitando. Pero, a veces, las sustancias del exterior de la célula (en especial, algunas de las hormonas comentadas en este texto) también controlan las reacciones bioquímicas intracelulares al activar o inhibir uno o más de los sistemas intracelulares de control.

### El sistema genético de ADN también controla la reproducción celular

La reproducción celular es otro ejemplo del papel ubicuo que tiene el sistema genético del ADN en todos los procesos vitales. Los genes y sus mecanismos reguladores determinan las características de crecimiento de las células y también se dividen para formar nuevas células y cuándo. De esta manera, el sistema genético, tan importante, controla cada etapa del desarrollo del ser humano, desde el óvulo unicelular fertilizado hasta todo un organismo funcionando. Es decir, si hay un eje central a la vida, es el sistema genético del ADN.

**Ciclo vital de la célula.** El ciclo vital de una célula es el período que transcurre desde el inicio de la reproducción celular hasta el inicio de la siguiente reproducción celular. Cuando las células de los mamíferos *no están inhibidas, se reproducen tan rápidamente como pueden* y su ciclo vital puede ser tan sólo de 10 a 30 h y termina por una serie de sucesos físicos diferenciados que se denominan *mitosis* y que tienen como finalidad lograr la división de la célula en dos células hijas nuevas. Los pasos de la mitosis se muestran en la figura 3-14 y se describen más adelante. La mitosis en sí misma dura sólo unos 30 min, por lo que más del 95% del ciclo vital de las células está representado por el intervalo entre las mitosis, o *interfase*, incluso en las células que se reproducen con mayor rapidez.

Excepto en determinadas condiciones especiales de reproducción celular rápida, los factores inhibidores casi siempre disminuyen la velocidad o detienen el ciclo vital no inhibido, es decir, las distintas células del organismo tienen realmente ciclos vitales que varían de tan sólo 10 h en las células



**Figura 3-14** Etapas de la reproducción celular. A, B y C. Profase. D. Prometáfase. E. Metáfase. F. Anafase. G y H. Telofase. (Tomado de Margaret C. Gladbach, Estate of Mary E. and Dan Todd, Kansas.)

de la médula ósea, sometidas a una estimulación elevada, a un ciclo vital que dura prácticamente la vida del sujeto en la mayoría de las células nerviosas.

### La reproducción celular comienza con la replicación del ADN

Como sucede en la mayoría de los demás sucesos vitales importantes, la reproducción comienza en el núcleo. El primer paso consiste en la *replicación (duplicación) de todo el ADN de los cromosomas* y sólo después puede tener lugar la mitosis.

El ADN comienza a duplicarse entre 5 y 10 h antes de la mitosis y se completa en 4-8 h. El resultado neto es que se producen dos *réplicas* exactas de todo el ADN. Estas réplicas se convierten en el ADN de las dos células hijas nuevas que se formarán en la mitosis. Después de esta replicación hay otro periodo de 1-2 h antes de que comience bruscamente la mitosis. Durante este período comienzan los cambios preliminares que conducirán a la mitosis.

**Fenómenos químicos y físicos de la replicación del ADN.** El ADN se replica del mismo modo en que se transcribe el ARN en respuesta al ADN, excepto por algunas diferencias importantes:

1. Se replican las dos cadenas de ADN de cada cromosoma, y no sólo una de ellas.

2. Las dos cadenas completas de la hélice de ADN se replican de extremo a extremo, y no sólo algunas porciones de las mismas como sucede en la transcripción del ARN.
3. Las principales enzimas que participan en la replicación del ADN componen un complejo de muchas enzimas, denominado *polimerasa del ADN*, que es comparable a la polimerasa del ARN. Se une a la plantilla de una de las cadenas del ADN y la recorre en toda su longitud, mientras que otra enzima, la *ADN ligasa*, provoca la unión de los nucleótidos sucesivos de ADN entre sí, usando enlaces fosfato de alta energía como fuente de energía para estas uniones.
4. La formación de cada nueva cadena de ADN se produce simultáneamente en cientos de segmentos a lo largo de cada una de las dos cadenas de la hélice hasta que se replica toda la cadena. Después, la ADN ligasa une los extremos de estas subunidades.
5. Cada cadena de ADN recién formada se mantiene unida mediante un enlace débil de hidrógeno a la cadena original de ADN que se usó como plantilla, es decir, las dos hélices de ADN se enrollan unidas.
6. Como las hélices de ADN de cada cromosoma miden aproximadamente 6 cm de longitud y tienen millones de giros helicoidales, sería imposible que las dos hélices de ADN recién formadas se desenrollaran si no hubiera algún mecanismo especial, la presencia de enzimas que periódicamente cortan cada hélice a lo largo de toda su longitud, rotan cada segmento lo suficiente como para provocar la separación y después vuelven a separar la hélice. Es decir, se desenrollan las dos hélices nuevas.

**Reparación de ADN, «corrección de lectura» y «mutaciones» del ADN.** Durante la hora, más o menos, que transcurre entre la replicación del ADN y el comienzo de la mitosis hay un período de reparación muy activa y «corrección de lectura» de las cadenas de ADN; es decir, siempre que se hayan emparejado nucleótidos de ADN incorrectos con la cadena original que sirve de plantilla actúan unas enzimas especiales que cortan las zonas defectuosas y las reemplazan con los nucleótidos complementarios apropiados. Para ello se utilizan las mismas polimerasas del ADN y ADN ligasas que se usan en la replicación. Este proceso de *reparación del ADN* se conoce como corrección de lectura.

Debido a los procesos de reparación y corrección de lectura, el proceso de transcripción comete errores pocas veces pero, cuando lo hace, el error se denomina *mutación*. La mutación provoca la formación de alguna proteína anormal en la célula en lugar de la proteína necesaria, lo que conduce a funciones celulares anormales y, en ocasiones, incluso a la muerte celular. Aún así, y dado que hay 30.000 genes o más en el genoma humano y que el período de una generación humana a otra es de unos 30 años, tendríamos que esperar hasta 10 o más mutaciones en el paso del genoma de un padre a su hijo. No obstante, como protección el genoma humano está representado por dos conjuntos independientes de cromosomas con genes casi idénticos, por lo que el niño dispone casi siempre de un gen funcional de cada par, a pesar de las mutaciones.

## Cromosomas y su replicación

Las hélices de ADN del núcleo se enrollan en cromosomas. La célula humana contiene 46 cromosomas dispuestos en

23 pares. Los genes de los dos cromosomas de cada par son idénticos o casi idénticos entre sí en su mayor parte, por lo que se dice que en los pares también puede haber genes diferentes, aunque no sea siempre así.

Además del ADN en el cromosoma hay una gran cantidad de proteínas en el cromosoma, principalmente muchas moléculas pequeñas de *histonas* cargadas positivamente. Estas histonas se organizan en un número inmenso de pequeños núcleos, a modo de carretes, alrededor de los cuales se enrollan secuencialmente pequeños segmentos de cada hélice de ADN.

Los núcleos de histonas tienen un papel importante en la regulación de la actividad del ADN porque este no puede funcionar como plantilla para la formación de ARN ni para la replicación de ADN nuevo mientras esté fuertemente enrollado. Además, se ha demostrado que algunas de las proteínas reguladoras son capaces de *disminuir la densidad* del enrollamiento del ADN en las histonas y permitir que pequeños segmentos cada vez permitan la formación del ARN.

Hay varias proteínas no histonas que también son componentes importantes de los cromosomas, funcionando como proteínas estructurales y, en relación con la maquinaria reguladora genética, como activadores, inhibidores y enzimas.

La replicación de todos los cromosomas se produce en los minutos siguientes a la finalización de la replicación de las hélices de ADN y las hélices nuevas recogen las moléculas proteicas nuevas a medida que las van necesitando. Los dos cromosomas recién formados se mantienen unidos entre sí (hasta el momento de la mitosis) en un punto que se denomina *centrómero*, situado cerca del centro. Estos cromosomas duplicados, pero aún unidos entre sí, se conocen como *cromátidas*.

## Mitosis celular

El proceso real por el que la célula se divide en dos células nuevas es la *mitosis*. Una vez que cada cromosoma se ha replicado para formar las dos cromátidas, en muchas células la mitosis se produce automáticamente en 1 o 2 h.

**Aparato mitótico: función de los centriolos.** Uno de los primeros pasos de la mitosis tiene lugar en el citoplasma, al final de la interfase, en torno o en unas pequeñas estructuras denominadas *centriolos*. Como se ve en la figura 3-14, dos pares de centriolos se mantienen estrechamente unidos cerca de un polo del núcleo (estos centriolos, como el ADN y los cromosomas, también se han replicado durante la interfase, habitualmente poco después de la replicación del ADN). Cada centriolo es un pequeño organismo cilíndrico en torno a 0,4  $\mu\text{m}$  de largo y 0,15  $\mu\text{m}$  de diámetro y está formado principalmente por nueve estructuras tubulares paralelas dispuestas en forma de un cilindro. Los dos centriolos de cada par se disponen en ángulos rectos entre sí y cada par de centriolos, junto al *materias pericentriolar* unido a él, compone el *centrosoma*.

Poco antes de que tenga lugar la mitosis, los dos pares de centriolos comienzan a separarse uno de otro, lo que se debe a la polimerización de las proteínas de los microtúbulos que crecen entre los pares respectivos de centriolos y los separan. Al mismo tiempo, crecen radialmente otros microtúbulos que alejan los pares de centriolos, formando una estrella a modo de soporte, que se conoce como *áster*, en cada extremo de la célula. Algunas de las puntas del áster

penetran en la membrana nuclear y permiten separar los dos conjuntos de cromátidas durante la mitosis. El complejo de microtúbulos que se extiende entre los dos nuevos pares de centriolos es el *huso*, y todo el conjunto de microtúbulos más los dos pares de centriolos se denomina *aparato mitótico*.

**Profase.** La primera etapa de la mitosis, denominada *profase*, se muestra en la figura 3-14A, B y C. Mientras se forma el haz, los cromosomas del núcleo (que en la interfase corresponden a hebras laxamente enrolladas) se condensan en cromosomas bien definidos.

**Prometáfase.** Durante esta etapa (v. fig. 3-14D), las puntas de los microtúbulos en crecimiento del áster se fragmentan en la cubierta nuclear. Al mismo tiempo, los múltiples microtúbulos del áster se unen a las cromátidas en los centrómeros, donde las cromátidas pareadas aún están unidas entre sí; a continuación, los túbulo tiran de una cromátida de cada par, alejando cada una hacia el polo celular correspondiente.

**Metafase.** Durante la metafase (v. fig. 3-14E), los dos ásteres del aparato mitótico se separan, lo que parece suceder porque las puntas de los microtúbulos de ambos, donde se imbrican entre sí para formar el huso mitótico, realmente se empujan mutuamente. Por este motivo, parece que hay unas moléculas proteicas contráctiles diminutas, o *motores moleculares*, que tal vez estén formadas por la proteína muscular *actina* que se extienden entre las puntas respectivas para, utilizando una acción paulatina como en el músculo, deslizen activamente las puntas en dirección opuesta una de otra. Simultáneamente, los microtúbulos insertados en las cromátidas tiran fuertemente de ellas hasta el centro de la célula, alineándolas para formar el *plano ecuatorial* del huso mitótico.

**Anafase.** Durante esta fase (v. fig. 3-14F), las dos cromátidas de cada cromosoma son separadas en el centrómero. Se separan los 46 pares de cromátidas y se forman dos juegos independientes de 46 *cromosomas hijos*. Cada uno de ellos es empujado hacia cada uno de los ásteres de la mitosis, a medida que los dos polos respectivos de la célula en división se van separando entre sí.

**Telofase.** En la telofase (v. fig. 3-14G y H), los dos juegos de cromosomas hijos se separan completamente. A continuación, el aparato mitótico se disuelve y se desarrolla una nueva membrana nuclear que rodea cada grupo de cromosomas. Esta membrana se forma a partir de porciones del retículo endoplásmico que ya están presentes en el citoplasma. Poco después, la célula se divide en dos, en la zona media entre los dos núcleos, como consecuencia de la formación de un anillo contráctil de *microfilamentos* compuestos por *actina* y, probablemente, *miosina* (las dos proteínas contráctiles del músculo) en la unión de las células nuevas que se están desarrollando, anillo que las termina separando.

### Control del crecimiento y la reproducción celular

Sabemos que algunas células crecen y se reproducen continuamente, con las células que dan lugar a los elementos formes

sanguíneos en la médula ósea, las capas germinales de la piel y el epitelio intestinal, mientras que muchas otras células, como los miocitos del músculo liso, pueden no reproducirse durante muchos años. Algunas células, como las neuronas y la mayoría de los miocitos del músculo estriado, no se reproducen durante toda la vida de una persona excepto durante el período de vida fetal.

En algunos tejidos la falta de algunos tipos de células hace que crezcan y se reproduzcan con rapidez hasta que vuelva a haber un número apropiado de ellas, por ejemplo, en algunos animales jóvenes se pueden eliminar quirúrgicamente siete octavas partes del hígado y las células de la octava parte restante crecerán y se dividirán hasta que la masa hepática vuelva casi a la normalidad. Lo mismo sucede en muchas células glandulares y en la mayoría de las células de la médula ósea, del tejido subcutáneo, del epitelio intestinal y en casi cualquier otro tipo de tejido, excepto las células muy diferenciadas como las células nerviosas y los miocitos.

No conocemos con detalle los mecanismos que mantienen el número apropiado de los distintos tipos de células en el organismo, aunque en los estudios experimentales se ha demostrado al menos tres formas de controlar el crecimiento. En primer lugar, el crecimiento se controla a menudo mediante *factores de crecimiento* que proceden de otras partes del organismo. Algunos de ellos circulan en sangre, pero otros se originan en los tejidos adyacentes. Por ejemplo, las células epiteliales de algunas glándulas, como el páncreas, no crecen si no hay un factor de crecimiento procedente del tejido conjuntivo subyacente de la glándula. En segundo lugar, la mayoría de las células normales dejan de crecer cuando han salido de este espacio para su crecimiento, lo que sucede cuando las células crecen en un cultivo tisular; el crecimiento continúa hasta que las células entran en contacto con un objeto sólido y después se detiene. En tercer lugar, las células que crecen en un cultivo celular dejan de crecer cuando se ha podido recoger cantidades diminutas de sus propias secreciones en el medio de cultivo, lo cual, además, sería un medio de controlar el crecimiento mediante la retroalimentación negativa.

**Regulación del tamaño de la célula.** El tamaño de la célula está determinado casi en su totalidad por la cantidad de ADN funcionante que hay en el núcleo. Si el ADN no se replica, la célula crece hasta un tamaño determinado y después lo mantiene, mientras que también es posible que, usando el quimioterápico *colchicina*, se impida la formación del huso mitótico y, por tanto, la mitosis aunque continúe la replicación del ADN. En este caso, el núcleo contiene una cantidad de ADN bastante mayor de lo que normalmente contendría y la célula crece hasta un tamaño proporcionalmente mayor. Se supone que este efecto es consecuencia, sencillamente, del aumento de la producción de ARN y de las proteínas celulares, lo que, a su vez, hace que el tamaño de la célula aumente más.

### Diferenciación celular

Una característica especial del crecimiento y división celular es la *diferenciación celular*, que se refiere a los cambios de las propiedades físicas y funcionales de las células a medida que proliferan en el embrión para formar las distintas estructuras y órganos corporales. La siguiente descripción de un

experimento especialmente interesante nos permite explicar estos procesos.

Cuando el núcleo de una célula de la mucosa intestinal de una rana se implanta quirúrgicamente en el óvulo de una rana en el que se había extraído el núcleo original se consigue crear una rana normal, lo que demuestra que incluso una célula de la mucosa intestinal, que es una célula bien diferenciada, contiene toda la información genética necesaria para el desarrollo de todas las estructuras necesarias para el organismo de este animal.

Por tanto, ha quedado claro que la diferenciación es consecuencia no de la pérdida de genes, sino de la represión selectiva de los distintos promotores génicos. De hecho, las fotografías obtenidas con el microscopio electrónico indican que algunos segmentos de las hélices de ADN que se enrollan sobre los núcleos de histonas se condensan de tal forma que ya no se desenrolla para formar moléculas de ARN. Una posible explicación sería que, según se ha supuesto, el genoma celular comienza a producir en una cierta etapa de la diferenciación celular una *proteína* reguladora que reprimirá para siempre a un grupo selecto de genes, es decir, los genes reprimidos no volverán a funcionar. Sea cual sea el mecanismo, las células humanas maduras producen un máximo de 8.000 a 10.000 proteínas y no las 30.000 o más que sería posible si todos los genes estuvieran activos.

Los estudios embriológicos demuestran que algunas células del embrión controlan la diferenciación de las células adyacentes. Por ejemplo, el mesodermo de la *notocorda primordial* se conoce como el *organizador primario* del embrión porque forma un foco alrededor del cual se desarrolla el resto del embrión. Se diferencia en un *eje mesodérmico* que contiene *somitas* de distribución segmentaria y, como consecuencia de la *inducción* de los tejidos circundantes, da paso a la formación de esencialmente todos los órganos del organismo.

Otro ejemplo de inducción lo tenemos en el desarrollo de las vesículas oftálmicas que entran en contacto con el ectodermo de la cabeza y hacen que este se engrose para formar las placas del cristalino, que se pliegan hacia el interior para formar el cristalino del ojo. Por tanto, una gran parte del embrión se desarrolla como resultado de este tipo de inducciones, afectando una parte del organismo a otra y esta otra afectando a otras partes más.

Es decir, aunque nuestros conocimientos sobre la diferenciación celular aún son oscuros, conocemos muchos mecanismos de control por los que se *podría* producir la diferenciación.

### Apoptosis: muerte celular programada

Los 100 billones de células del organismo forman parte de una comunidad muy bien organizada en la que el número total de células está regulado no sólo por el control de la velocidad de división celular, sino también por el control de la velocidad de la muerte celular. Cuando las células ya no se necesitan, o cuando se convierten en una amenaza para el organismo, sufren una *muerte celular programada* suicida, o *apoptosis*. Este proceso implica una cascada proteolítica específica que hace que la célula se encoja y condense para desmontar su citoesqueleto y alterar su superficie de tal

forma que una célula fagocítica cercana, como un macrófago, se puede unir a la membrana celular y digerir la célula.

Al contrario de la muerte programada, las células que mueren como consecuencia de una lesión aguda se hinchan y estallan debido a la pérdida de la integridad de la membrana celular, un proceso que se denomina *necrosis* celular. Las células necróticas vierten su contenido haciendo que la inflamación y la lesión se extiendan a las células vecinas. No obstante, la apoptosis es una muerte celular metódica que da lugar al desmontaje y fagocitosis de la célula antes de que se produzca ninguna fuga de su contenido, por lo que las células vecinas se mantienen sanas.

La apoptosis se inicia mediante la activación de una familia de proteasas que se conocen como *caspasas*. Se trata de unas enzimas que se sintetizan y almacenan en la célula en forma de *procaspasas* inactivas. Los mecanismos de activación de las caspasas son complejos pero, una vez activadas, las enzimas se escinden y activan otras procaspasas, activando una cascada que rompe rápidamente las proteínas del interior de la célula. De esta forma, la célula se desmantela a sí misma y sus restos se digieren rápidamente en las células fagocíticas vecinas.

En los tejidos que se remodelan durante el desarrollo se producen cantidades enormes de apoptosis, incluso en los seres humanos adultos miles de millones de células mueren cada hora en tejidos como el intestino y la médula ósea y se reemplazan con células nuevas. No obstante, en los adultos sanos la muerte celular programada está normalmente equilibrada con la formación de células nuevas, ya que, de lo contrario, los tejidos del organismo aumentarían o disminuirían excesivamente. En los estudios más recientes se propone que las alteraciones de la apoptosis pueden ser importantes en las enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer, y también en el cáncer y los trastornos autoinmunitarios. Algunos fármacos que se han usado con éxito para la quimioterapia inducen apoptosis en las células cancerosas.

### Cáncer

El cáncer se debe en todos o casi todos los casos a la *mutación* o a alguna otra *activación anormal* de los genes celulares que controlan el crecimiento y la mitosis celular. Los genes anormales se denominan *oncogenes* y se han descubierto hasta 100 tipos distintos.

En todas las células también hay *antioncogenes*, que suprimen la activación de los oncogenes específicos, es decir, la pérdida o inactivación de los antioncogenes permite la activación de los oncogenes que conduce al cáncer.

Sólo una fracción diminuta de las células que mutan en el organismo producirá un cáncer alguna vez, lo cual tiene varias explicaciones. En primer lugar, la mayoría de las células mutadas tiene una capacidad de supervivencia menor que las células normales y, simplemente, mueren. En segundo lugar, sólo algunas de las células mutadas que sobreviven son cancerosas, porque incluso la mayoría de las células mutadas tiene controles de retroalimentación normales que impiden su crecimiento excesivo.

En tercer lugar, las células que son potencialmente cancerosas se destruyen, a menudo en el sistema inmunitario del organismo antes de que crezcan y desarrollen un cáncer,

lo que sucede de la siguiente forma: la mayoría de las células mutadas forma proteínas anormales en el interior de los cuerpos celulares como consecuencia de su alteración genética. Estas proteínas activan el sistema inmunitario del organismo, lo que hace que generen anticuerpos o linfocitos sensibilizados que reaccionan contra las células cancerosas y las destruyen. En apoyo de esta hipótesis, se aprecia que la probabilidad de que se desarrolle un cáncer se multiplica hasta por cinco en personas en las que se suprimen los sistemas inmunitarios, por ejemplo en las que toman fármacos inmunosupresores después del trasplante renal o cardíaco.

En cuarto lugar, se necesita simultáneamente la presencia de varios oncogenes activados para provocar el cáncer. Por ejemplo, uno de estos genes podría promover la reproducción rápida de una línea celular, pero no se produce cáncer porque no hay otro gen mutante simultáneo que forme los vasos sanguíneos necesarios.

Pero ¿cuáles son las causas de estas alteraciones genéticas? Teniendo en cuenta que se forman muchos billones de células nuevas cada año en el ser humano, la pregunta debía formularse mejor: ¿Por qué no todos los seres humanos desarrollan millones o billones de células cancerosas mutantes? La respuesta se basa en la increíble precisión con la que se replican las cadenas de ADN de los cromosomas en cada célula antes de la mitosis y también en el proceso de corrección que corta y repara cualquier cadena anormal de ADN antes de permitir que el proceso mitótico continúe. A pesar de todas estas precauciones celulares heredadas, es probable que se forme una célula nueva por cada varios millones formados que aún tenga unas características mutantes significativas.

Es decir, la única posibilidad es que se produzca todo lo que se necesita para que tenga lugar la mutación, por lo que podemos suponer que un gran número de cánceres son, simplemente, el resultado de un suceso desafortunado.

No obstante, la probabilidad de mutaciones aumenta muchas veces cuando una persona se expone a determinados factores químicos, físicos o biológicos, como son los siguientes:

1. Es bien sabido que la *radiación ionizante*, como los rayos X, los rayos gamma y la radiación de partículas procedentes de sustancias radiactivas, e incluso la luz ultravioleta, predispone al cáncer. Los iones formados en las células tisulares bajo la influencia de este tipo de radiación son muy reactivos y pueden romper las cadenas de ADN, con lo que se provocan muchas mutaciones.
2. Algunas *sustancias químicas* también tienen una mayor propensión a provocar mutaciones. Hace tiempo se descubrió que hay varios derivados del colorante anilina que pueden provocar cáncer, por lo que los trabajadores de plantas químicas que producen este tipo de sustancias tienen una predisposición especial a desarrollar un cáncer si no usan protección. Las sustancias químicas que provocan la mutación se denominan *carcinógenos*. Los carcinógenos que actualmente provocan el mayor número de muertes son los contenidos en el humo de los cigarrillos, que provocan aproximadamente la cuarta parte de todas las muertes por cáncer.
3. Los *irritantes físicos* también provocan cáncer, como sucede durante la abrasión continuada del revestimiento

del aparato digestivo por algunos alimentos. El daño de los tejidos conduce a una sustitución mitótica rápida de las células. Cuanto más rápida sea la mitosis, mayor será la probabilidad de mutación.

4. En muchas familias hay una importante *tendencia hereditaria* al cáncer, lo que es consecuencia de que la mayoría de los cánceres requieren no sólo una mutación, sino dos o más antes de que aparezca el cáncer. En esas familias particularmente predispuestas al cáncer se supone que ya han mutado uno o más genes cancerosos en el genoma heredado, por lo que en estas familias tienen que producirse muchas menos mutaciones adicionales antes de que comience a crecer un cáncer.
5. En los estudios realizados en animales de laboratorio se ha demostrado que algunos virus provocan ciertas clases de cáncer, como la leucemia. El resultado se consigue por una de dos vías: en el caso de los virus de ADN, la cadena de ADN de un virus se inserta a sí misma en uno de los cromosomas y, de esta forma, se provoca una mutación que conduce al cáncer; en el caso de los virus ARN, algunos transportan una enzima denominada *transcriptasa inversa* que provoca la transcripción del ADN desde el ARN. Este ADN transcrito se inserta en el genoma de la célula animal, con lo que se produce el cáncer.

### Características invasivas de la célula cancerosa.

Las principales diferencias entre la célula cancerosa y la célula normal son las siguientes: 1) la célula cancerosa no respeta los límites habituales del crecimiento celular, ya que, presumiblemente, no requieren los mismos factores de crecimiento que son necesarios para el crecimiento de las células normales; 2) las células cancerosas son bastante menos adhesivas entre sí que las células normales, por lo que tienden a dispersarse por los tejidos, entrar al torrente sanguíneo y transportarse por el organismo, donde forman nidos para crecimientos cancerosos nuevos, y 3) algunos cánceres también producen *factores angiogénicos* que provocan el crecimiento de muchos vasos sanguíneos nuevos dentro del cáncer, por lo que aportan los nutrientes necesarios para el crecimiento celular.

### ¿Por qué matan las células cancerosas?

La respuesta a esta pregunta suele ser sencilla. El tejido canceroso compete con los tejidos normales para lograr los nutrientes. Como las células cancerosas continúan proliferando indefinidamente, su número se multiplica día a día y pronto demandan prácticamente toda la nutrición disponible para el organismo o para una parte esencial del mismo. En consecuencia, los tejidos normales sufren una muerte nutritiva gradual.

### Bibliografía

- Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al: *Molecular Biology of the Cell*, ed 5, New York, 2008, Garland Science.
- Aranda A, Pascal A: Nuclear hormone receptors and gene expression, *Physiol Rev* 81:1269, 2001.
- Broderson P, Voinnet O: Revisiting the principles of microRNA target recognition and mode of action, *Nat Rev Mol Cell Biol* 10:141, 2009.
- Cairns BR: The logic of chromatin architecture and remodelling at promoters, *Nature* 461:193, 2009.

- Carthew RW, Sontheimer EJ: Origins and mechanisms of miRNAs and siRNAs, *Cell* 136:642, 2009.
- Castanotto D, Rossi JJ: The promises and pitfalls of RNA-interference-based therapeutics, *Nature* 457:426, 2009.
- Cedar H, Bergman Y: Linking DNA methylation and histone modification: patterns and paradigms, *Nat Rev Genet* 10:295, 2009.
- Croce CM: Causes and consequences of microRNA dysregulation in cancer, *Nat Rev Genet* 10:704, 2009.
- Frazer KA, Murray SS, Schork NJ, et al: Human genetic variation and its contribution to complex traits, *Nat Rev Genet* 10:241, 2009.
- Fuda NJ, Ardehali MB, Lis JT: Defining mechanisms that regulate RNA polymerase II transcription in vivo, *Nature* 461:186, 2009.
- Hahn S: Structure and mechanism of the RNA polymerase II transcription machinery, *Nat Struct Mol Biol* 11:394, 2004.
- Hastings PJ, Lupski JR, Rosenberg SM, et al: Mechanisms of change in gene copy number, *Nat Rev Genet* 10:551, 2009.
- Hoeijmakers JH: DNA damage, aging, and cancer, *N Engl J Med* 361:1475, 2009.
- Hotchkiss RS, Strasser A, McDunn JE, et al: Cell death, *N Engl J Med* 361:1570, 2009.
- Jinek M, Doudna JA: A three-dimensional view of the molecular machinery of RNA interference, *Nature* 457:40, 2009.
- Jockusch BM, Hüttelmaier S, Illenberger S: From the nucleus toward the cell periphery: a guided tour for mRNAs, *News Physiol Sci* 18:7, 2003.
- Kim VN, Han J, Siomi MC: Biogenesis of small RNAs in animals, *Nat Rev Mol Cell Biol* 10:126, 2009.
- Misteli T, Soutoglou E: The emerging role of nuclear architecture in DNA repair and genome maintenance, *Nat Rev Mol Cell Biol* 10:243, 2009.
- Moazed D: Small RNAs in transcriptional gene silencing and genome defence, *Nature* 457:413, 2009.
- Siller KH, Doe CQ: Spindle orientation during asymmetric cell division, *Nat Cell Biol* 11:365, 2009.
- Sims RJ 3rd, Reinberg D: Is there a code embedded in proteins that is based on post-translational modifications? *Nat Rev Mol Cell Biol* 9:815, 2008.
- Stappenbeck TS, Miyoshi H: The role of stromal stem cells in tissue regeneration and wound repair, *Science* 324:1666, 2009.
- Sutherland H, Bickmore WA: Transcription factories: gene expression in unions?, *Nat Rev Genet* 10:457, 2009.