



Biología de sistemas

*Una mirada a lo más profundo de nuestro
origen, evolución y funcionamiento*

SINED/ANUIES/UMSNH

2010

Biología de sistemas: una mirada a lo más profundo de nuestro origen, evolución y funcionamiento



Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo,
SINED Centro Occidente, México.
Presentan:

DOCUMENTOS GUÍA DE DEFINICIÓN PEDAGÓGICA PARA LA EDUCACIÓN SUPERIOR A DISTANCIA INVESTIGACIÓN E INNOVACIÓN

Proyecto apoyado por la Dirección de Innovación Educativa de la ANUIES en:

Convocatoria Nacional para participar en la realización de

“Proyectos de desarrollo para el SINED” 2009

Directorio

Dr. en Quím. Rafael López Castañares

Secretario General Ejecutivo de la ANUIES

Dra. Maricruz Moreno Zagal

Dirección General Académica de la ANUIES

Mtro. Víctor Sánchez González

Directora de Innovación Educativa de la ANUIES

Dra. Lourdes Galeana de la O.

Coordinadora del SINED

Dra. Silvia María Concepción Figueroa Zamudio

Rectora de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo

Dr. Raúl Cárdenas Navarro

Secretario general

Dr. Benjamín Revuelta Vaquero

Secretario Académico

M.C. Nicolás Zamudio Hernández

Coordinador General de Educación a Distancia

Ing. Eduardo Ochoa Hernández

Coordinador de Innovación Educativa, Q.F.B.

Autores:

Eduardo Ochoa Hernández

Nadia Alejandra Pérez Ríos

Julio César Herrera Arriaga

Nicolás Zamudio Hernández

Manuel Calderón Ramírez

Gladys Juárez Cisneros

“Es importante recordar que la biología, a diferencia de la física, no es una ciencia exacta, si bien Stephen Jay Gould creador de la teoría del equilibrio puntuado creía firmemente que al menos la teoría de la evolución sí lo era. No tiene leyes ni axiomas, sino que se basa en hechos, observaciones y preceptos que conducen a hipótesis, más o menos verificables sobre la base del mismo registro fósil y de lo que podemos deducir a partir de lo que sabemos de las especies vivas. Uniendo la experiencia geológica y el conocimiento geográfico, y lo que en los últimos decenios ha agregado la genética. Pero lo que han hecho los biólogos, desde Aristoteles hasta Darwin y todos los postdarwinistas, incluidos sus opositores, los creacionistas, ha sido pronunciar hipótesis. Y éstas se apoyan en la capacidad para descifrar lo visto, traducirlo en un texto escrito y convencer a los demás de que así son (y fueron) las cosas en materia viva”¹.

Carlos Chimal, Armonía y saber. 2004

Niels Eldredge,[...] estudió con ahínco colecciones enteras de trilobites cámbricos primorosamente conservados, en busca de transiciones graduales de una especie a sus especies descendientes. Tanto en Marruecos como en el estado de Nueva York, peinó cuidadosamente los sedimentos en secuencias estratigráficas. Halló, de capa en capa, algunas variaciones en el tamaño y en la forma del caparazón, pero en ningún caso encontró alguna tendencia clara que indicara una lenta transición entre una especie y otra. Mas bien parecía que la presencia de la misma especie proseguía, con pequeñas variaciones aleatorias, a lo largo de 800.000 años. De repente aparecía otra, que superaba a la anterior en 1,3 millones de años. La búsqueda de formas intermedias y de cambio evolutivo gradual entre ambas demostró ser siempre fútil. Las rocas sedimentarias en las que duermen los gloriosos registros fósiles no mienten ni engañan. El registro era puntuado, las diferencias entre especies de animales extintos atrapadas en el tiempo eran claras y perfectamente distinguibles. Las pequeñas variaciones dentro de una misma especie, indicativas de cambios en la frecuencia de sus genes, oscilaban arriba y abajo sin dirección aparente («equilibrio» dentro del «equilibrio puntuado»). La aparición de especies y géneros nuevos, así como la pérdida de otros por extinción demostraban ser siempre discontinuas (ahí reside la «puntuación»)².

Lynn Margulis, Captando genomas, 2003

¹ **Chimal, Carlos** (2004) Armonía y saber. México: Tusquets editores. pp. 16-17

² **Margulis, Lynn** (2003) *Captando genomas: una teoría sobre el origen de las especies*. Barcelona: Editorial Kairós. p. 123

Título Original de la obra:

Biología de sistemas: una mirada a lo más profundo de nuestro origen, evolución y funcionamiento. Copyright © 2003-2010 por la ANUIES/SINED/UMSNH. CIE Tzintzuntzán No. 173, Col. Matamoros C.P. 58240, Edificio E Planta alta, Morelia Michoacán, México. Tel/fax: 3-14-28-09 /3-14-21-52 ext.: 216.

Registro: **UM2010-BIO02**

Esta fue publicada originalmente en Internet bajo la categoría de contenido abierto sobre la URL: <http://dieumsnh.gfb.umich.mx/> mismo título y versión de contenido digital. Este es un trabajo de autoría publicado sobre Internet Copyright © 2003-2010 por la Coordinación de Innovación Educativa Q.F.B./UMSNH, protegido por las leyes de derechos de propiedad de los Estados Unidos Mexicanos. No puede ser reproducido, copiado, publicado, prestado a otras personas o entidades sin el permiso explícito por escrito de la ANUIES/SINED/UMSNH o por los Autores.

Ochoa, H. E., et al (2010) Biología de sistemas. Una mirada a lo más profundo de nuestro origen, evolución y funcionamiento. México, ANUIES/SINED/UMSNH.

vii, 302 p.; carta

Registro: **UM2010-BIO02** Documentos en línea CIE, ANUIES/SINED/UMSNH

Publicado en URL: <http://dieumsnh.gfb.umich.mx/>

eohqfb@yahoo.com.mx

Objetivo pedagógico:

Objetivo: El estudiante a lo largo del texto, encontrará nuestro esfuerzo por explicar no sólo lo que conocemos de la vida, sino también cómo sabemos lo que sabemos. Debe explorar el lenguaje y los hechos que dan forma a las teorías científicas sobre el mundo viviente para formarse un criterio científico. El mayor reto de la calidad de la presente obra, sólo lo sabremos si obtuvo éxito, no si resultó fácil de leer, sino si exigió de nosotros mismo el mayor esfuerzo intelectual.

La **estrategia** para abordar la biología moderna que nosotros proponemos para los estudiantes de los primeros semestres del área de la salud es a partir del análisis de sistemas biológicos. Éstos están integrados por contenidos de frontera, por hechos y conceptos que los estudiantes deben trabajar documentalmente para dar una certeza a sus paradigmas.

Definición operativa:

La biología es la ciencia que estudia a los seres vivos, muertos y sus versiones sintéticas.

Índice

1. La vida

1.1. Desafío cognitivo	1
1.2. ¿Qué es la vida?	3
1.3. 150 años de “El origen de las especies”, C. Darwin	16
1.4. Introducción a la teoría de la información en biología	18
1.5. La nueva biología	26
Actividad de aprendizaje	36
Terminología	37
Glosario	37
Referencias	41

2. Evolución y el origen de la vida.

2.1. Organismo primordial	1
2.2. El árbol de la vida	5
2.3. Lógica de los genes	14
2.4. Vino del espacio exterior	18
2.5. Materia viva	19
2.6. Fuerza del ritmo	23
2.7. Evolución y origen: código C-3	25
Actividad de aprendizaje	36
Terminología	36
Referencias	37

3. Teoría celular.

3.1. Introducción a célula	1
3.1.1. ¿Cómo las células vivientes se organizaron de los químicos básicos que la constituyen?	2
3.1.2. ¿Cómo las células dieron origen al núcleo?	2
3.2. El tiempo de vida celular	8
3.3. Modelo de división celular en eucariotes	9
3.4. Interruptores del ciclo celular	17
3.5. Mutaciones en el ciclo celular	20
3.6. Puntos de control	24
3.7. Fase S	31
3.7.1. Replicación de ADN	31
3.7.2. Reparación de ADN	37
3.8. GAP 2	42
3.8.1. Ruptura de membrana nuclear	43
3.8.2. Condensación de la cromatina	44
3.8.3. Reorganización del citoesqueleto	45

3.9. Fase M	47
3.9.1. La nanomáquina citoesquelética	47
3.10. Mitosis	52
3.10.1. Motores moleculares	54
Terminología	58
Referencias	59
4. Apoptosis	
4.1. Apoptosis	1
4.2. Filosofía de la muerte celular	1
4.3. ¿Cómo activar una caspasa	4
4.4. Desafiando a la muerte después del daño en el ADN	9
4.5. CD95 en el sistema inmunológico	18
4.6. Apoptosis en el desarrollo	25
Terminología	29
Referencias	30
5. Envejecimiento	
5.1. Filosofía del envejecimiento	1
5.2. La reproducción y el envejecimiento	8
5.3. Oxidantes, estrés oxidativo y la biología del envejecimiento	11
5.4. Demografía y envejecimiento	26
Terminología	34
Referencias	35

Capítulo I

La vida

Resumen

El universo subalterno termodinámico llamado vida, es capaz de autorealizarse mantenimiento y mantener la integridad de su estructura de información, más allá de la estructura, orden y desafíos espacio-tiempo propio del ambiente genético evolutivo y metabólico ecológico. Donde para éste último, su estructura de información es más pobre. Sin embargo, esta red de reacciones químicas del universo subalterno, o vida “simplemente”, parece un concepto que pretende hacernos escapar de esta realidad física, evolutiva, de cálculo y conocimiento. Aunque nuestro concepto de vida, no haya avanzado más allá de cuando éramos niños, podemos sacar una conclusión parcial, al definir la vida como el don que hace tender al universo a la conciencia de su ser. De igual manera cualquier otro concepto de vida, lo aseguramos, está entre los límites del lenguaje (poesía-matemáticas), como por ejemplo los siguientes: *la vida es el resultado final del disfrute de la conciencia como formas caóticas de inteligencia y emociones creativas*. O si lo prefiere: *es la pirámide de la conciencia que sólo sobre ella misma descansa su futuro*.

1. La vida

Pensar en la vida permite iniciar el fascinante estudio de la biología enmarcada entre la tendencia al equilibrio químico y a la complejidad dinámica de sus códigos, la vida es la posibilidad absoluta de romper la soledad de la *materia inorgánica*. Hay organismos que de alguna manera adquirieron variedades fascinantes de habilidades que concretamente les permiten adaptarse a su entorno natural y social. Nos parece adecuado llamar al diseño de la naturaleza con el calificativo de sumamente creativo. Sin duda, no se trata de una conducta meramente aleatoria, sino de un comportamiento que de inicio resulta difícil de caracterizar. Ahora bien, los organismos que han adquirido este intrincado conjunto de habilidades altamente organizadas y articuladas, guardan los secretos del curso de la vida como cierta cantidad y *estructura de información* directa que define su naturaleza. Para ejemplificar esta *postura filosófica* de ver la vida como estructura de información, exponemos el término de *desafío cognitivo*, desprendido de la moderna rama de la biología llamada ciencia cognitiva.

1.1. Desafío cognitivo

De manera innata la curiosidad en los seres humanos se haya motivada para emprender la búsqueda de regularidades, leyes naturales, sociales, propuestas políticas, técnicas,..., dado que el *área broca* del cerebro nos impulsa a explorar¹. Al parecer, esta curiosidad hace emerger las habilidades cognitivas del cerebro humano, surgen como resultado de una evolución genética (*FOXP2*) que complejizó la anatomía del cerebro². Con todo y eso, tal curiosidad no puede provocar conocimiento de *forma computacional*³. Y por consiguiente, el cerebro humano es por default curioso de la realidad geométrica y simbólica que le circunda; sin embargo, esconde mucho, *aún más allá* de la idea computacional del funcionalismo de la inteligencia artificial, que indica que el cerebro observa al universo como *estructuras de información*⁴, que dan la sensación de conocimiento para nuestra mente consciente. Por ejemplo, las proteínas responden al ideal de *partícula*⁵ y los genes al ideal de *símbolo*⁶. Es decir, la *materia viva* es al mismo tiempo espacio-forma y código; de igual manera son sistemas que evolucionan al equilibrio y al caos simultáneamente. Es relevante para modelar el cerebro humano en términos de desafíos cognitivos, precisar qué es estructura de información, misma que se da forma mediante el símbolo y la partícula, además, qué rol relevante juegan en el modelado de la mente consciente. La mayor parte de la materia y de la cultura de los seres vivos incluyendo el cerebro y la sociedad; ambos, continuamente están siendo reemplazados por división y reparación celular; tejidos, órganos, mitos,

leyes y conceptos respectivamente, sólo permaneciendo su estructura de información. El **símbolo**⁶, es la unidad de información que codifica y estructura la realidad lingüística, cultural y biológica en términos de palabras código que comunican y heredan estructuras de información. De acuerdo con Roger Penrose⁴, debemos mirar más allá de la **dicotomía** cuerpo y mente, si queremos extender las posibilidades de libertad creativa que la ciencia aspira como ideal permanente. La **partícula**⁵, de acuerdo con la física estadística⁷, es en cualquier objeto la unidad en que puede ser descompuesto por un sistema, donde su tamaño infinitesimal permite reducirlas a coordenadas y su **momento físico**. La **bioquímica del cerebro** está gobernada su funcionalidad por la geometría de **proteomas**, que en su doblado construyen un espacio-forma de partículas cargadas eléctricamente llamadas **epítopes conformacionales**, los cuales determinan el funcional biológico sobre una estructura de información llamada bioquímica.

El **desafío cognitivo** que implica estudiar la vida, es sin duda alguna, la tarea que nos debe ocupar a la hora de estudiar la biología, es el proceso más relevante del intelecto, lo advertimos a los estudiantes, no como un asunto estrictamente pedagógico, sino, como un asunto estrictamente humanista de ver la vida.

Es posible investigar la información disponible para la vida, al hacerlo, en principio nos enfrentamos con un **problema científico** de enormes desafíos cognitivos, conocimiento generado por las observaciones objetivas profundamente organizadas que los científicos publican en modernas bases de datos de **revistas indexadas** y evaluadas por **factor de impacto**. Lo más notable de esta tarea es hacer conciencia que en esta gran variedad de reportes científicos, existen limitaciones en relación con los sistemas de explicación resultantes, el contenido generado del conocimiento es una experiencia de aprendizaje riguroso, sin duda el estudiante debe partir del hecho de que su lenguaje especializado le permite un margen de maniobra intelectual explícito, para organizar el conocimiento en sistemas alternativos de explicación, debería agregar más allá de cantidad de lenguaje especializado, la experiencia de su uso en la composición escrita de un **sistema de conocimiento**, que le dote de la sensibilidad y curiosidad de valorar la vida en una cartografía de conocimiento científico y técnico complejo. Entre los conceptos o nociones que los científicos usan para **elaborar conocimiento**, los hay de muchos grados de **complejidad**, en función diferenciadora y analítica, algunos nos permiten caracterizar la **célula** y otros nos permiten establecer y hacer de su **fenomenología** un discurso de explicación con reglas internas de **la práctica de la razón** que dotan de rigor a la investigación sobre la vida, que constituyen la **práctica científica** de la ciencia biológica. Afirmamos que el concepto de vida no es un **concepto científico**, en nuestra humilde

opinión es un **concepto filosófico** que la **epistemología** hace converger sobre todo intento de discutir científicamente la **realidad** y no sobre su contenido. Hablar de elementos constitutivos de la materia viva de nuestro universo conocido, nos conduce a una discusión biológica **inmutable** de su existencia, sin embargo, el concepto de vida que está organizado en las ciencias biológicas, desde la **genómica**, **transcriptómica**, **proteómica** hasta la **fenómica**, esconde su organización intrínseca, que es su **desafío cognitivo**, que es el intento de determinar su estructura de información, que no creemos que la biología y la física actual estén próximas a resolver en definitiva lo desconocido de esta estructura de información que permita unificar un concepto de vida. El concepto de **racionalista** necesario para explorar científicamente la vida, debe ser tomado en cuenta para que permita adquirir experiencia, en el cómo los hombres iniciaron a oscuras su viaje a la realidad, donde nuestra humilde perspectiva nos conduce a retomar los grandes pensadores que dentro de limitaciones históricas se acercaron a conceptos, ideas arriesgadas y reveladoras que de inicio ellos no podían tener una conciencia plena. Creemos que todos los estudiantes pueden acercarse a la biología moderna por sus propios pensamientos creativos, si intenta no simplemente compararse con los grandes pensadores del pasado y en su lugar da paso a una actitud honrada de preguntar dentro de un trabajo intelectual, en un esfuerzo por alcanzar creativamente la realidad, si podemos superar ser una especie de superficie receptora de información, que acumula y luego combina, es decir, la biología como cualquier otra ciencia nos exige creatividad como sujetos lingüísticamente hablando, una actitud de reinventarnos permanentemente, no como un asunto de fuerza bruta combinatoria de datos, sino como un asunto de **talento**.

1.2. ¿Qué es la vida?

Los **biólogos** tienden a pensar en la **vida** por lo que hace, en lugar de lo que es. Por ejemplo, los **virus** están en la frontera de la vida. Ellos pueden imaginarse a estos como **autómatas** que simulan muchas de las propiedades de la vida, pero que no puede sobrevivir sin los organizadores vivientes. Para tomar esta línea de **pensamiento** más allá, consideremos: los virus están constituidos de las mismas **proteínas** y **ácidos nucleicos** que forman lo que nosotros pensamos como la vida. Esto lo subrayamos porque nosotros no podemos definir la vida en base a lo que la forma. La vida simplemente no es la vida porque es hecha de proteínas y los **ácidos nucleicos**.

En el caso de una definición basada en procesos podría ser más útil. Los **organismos vivientes** hacen cosas que las cosas inanimadas no hacen. Ellos comen, excretan las basuras, y hacen más de su propio tipo. Ellos tienden a reaccionar a los estímulos externos modificando sus comportamientos o los funcionamientos interiores. El problema son tales propiedades que se ponen

en correlación con la vida, pero ellas no la definen. Es más, se encuentran estas propiedades en otros sistemas, en los robots y programas de computadora, existen sistemas que generan copias de ellos y modifica su propio comportamiento en respuesta a los estímulos.⁸ ¿Los robots y programas de computadora pueden verse como vivientes?, la mayoría contestaría negativo, pero esta respuesta viene del prejuicio parroquial en lugar de la investigación científica.

Este argumento expone un problema fundamental sobre el cómo nosotros entendemos la “vida”. Es decir, nuestra concepción de vida, inevitablemente, se limita por lo que nosotros sabemos, y esto es completamente basado en lo que nosotros vemos alrededor de nosotros en la Tierra. ¿Por qué la vida en la Tierra es hecha de proteínas y basada en la química de compuestos de carbono para la solución acuosa?, ¿nosotros tendemos a asumir que toda la vida debe hacerse así? A pesar de la existencia de computadoras y robots que imitan algunos de los procesos de la vida, la necesidad de saber no nos debe conducir a hacer de ésta una receta de cocina; y a pesar de la existencia de virus que son formados por proteínas y ácidos nucleicos convencionales, pero que no cumplen con todos los criterios de las cosas vivientes superiores, estos podemos considerarlos en la frontera de los vivientes y los inanimados.

Estos argumentos exponen el debate popular de la existencia de vida en Marte como no pertinente. Científicos han sugerido que Marte, algún día en su pasado, fue caluroso y bastante húmedo para organizar la vida,⁹ con la implicación que la vida todavía podría existir allí. Pero esto descansa en la asunción que la vida marciana es (o era) formada como la vida de la Tierra. Porque la vida en la Tierra es todo lo que nosotros sabemos, esta asunción no puede justificarse en condiciones científicas, usted nunca puede alcanzar estadísticamente una conclusión válida basada en un tamaño de muestra unidad.

Las gotas microscópicas dentro de los meteoritos de Marte podrían representar los fósiles de bacterias. Cosas así exigen sólo ser basadas en las comparaciones con bacterias terrenales o sus fósiles, y no hay ninguna razón para suponer que esa bacteria marciana o sus fósiles necesitan que sean parecidas a algo en la Tierra.

Claramente, lo que nosotros necesitamos es un acercamiento a la definición de vida que no sea ninguna presa del prejuicio parroquial. Las físicas podrían proporcionar una respuesta. Por lo que se refiere la termodinámica, la rama de la física relacionada con la conservación de la energía y su traslado. Es una conservación de la energía a través de una cantidad llamada entropía¹⁰ que nos va a medir el orden y el desorden de la materia. Pensamientos así es la Segunda Ley de Termodinámica -

la tendencia de todos los sistemas a aumentar su entropía, para alcanzar una situación en que ninguna parte del Universo contiene más energía que cualquier otra-. El **volumen de energía** puede expresarse de otras maneras, como el **volumen del orden**, organización, **complejidad o información**. La teoría general de la **evolución** afirma que toda criatura viviente, incluso el hombre, es resultado de una combinación fortuita de los átomos y las moléculas de una supuesta “sopa” primordial.¹¹

Evitar el aumento de la **entropía** es en general imposible, es decir, una parte del **universo** podría esforzarse por mantener su propio volumen de orden o información al gasto de otras partes. Se dice que semejante **universo subalterno** está en condiciones termodinámicas, “**lejos del equilibrio**”. Los organismos vivientes hacen ejemplos buenos de tales universos subalternos. Los procesos que nosotros asociamos con la vida ocurren lejos del equilibrio--la vida exige el mantenimiento activo de estructuras en el desafío de entropía, sin mantenimiento se deterioraría y desaparecería--. Por ejemplo, las **membranas celulares** no son bolsas pasivas, son superficies activas que constantemente trabajan para asegurar la integridad de los volúmenes al gasto del ambiente. En cuanto ellas detengan el funcionamiento, la célula deja de **existir**.¹²

En general, la vida podría pensarse como un juego de fenómenos en que las colecciones de **átomos** forman agregaciones temporales que cambian el número de miembros, organizándolos en sistemas lejos del equilibrio; eso contiene **más información, orden y estructura que sus ambientes**; y donde la posición enérgica se mantiene por actividades generadas dentro del sistema y al **gasto de orden, información y estructura** fuera del sistema. La implicación es que la entidad viviente normalmente es (pero no necesariamente siempre) separada del resto del universo por un límite discreto, una **membrana celular**.^{13,14}

Esto parece por fin un progreso. ¿Pero lo es?, nosotros hemos movido el problema no a una fase que nos lleve más allá, igualando la vida con todas las formas de sistemas que están lejos del equilibrio. Algunas reacciones químicas y otros productos de los **procesos físico**, están lejos del equilibrio y no nos conducen a los modelos de gran **complejidad orgánica**. Incluso un montón de arena, o nieve antes de un alud, podría pensarse de esta manera. Uno podría extender la definición de vida incluso para abarcar el **Universo** entero, el pensamiento es visto como un sistema lejos del equilibrio. Hace el orden que nosotros vemos en las **estrellas y galaxias**, el reflejo de una propiedad del Universo que permite las desviaciones del equilibrio. Están acostumbrados los **físicos cuánticos** a imaginar las desviaciones pequeñas y efímeras de las leyes de conservación de masa y energía, en la forma de la creación y destrucción de **partículas**. Hace la existencia en el mismo Universo de cosas vivientes-- las desviaciones más grandes, análogas-- ¿nos dice algo sobre la cara del Universo en que nosotros

vivimos? En ese caso, entonces la vida es una parte íntegra del Universo, tanto una parte del Universo como la constante de Hubble y la curvatura de espacio-tiempo.¹⁵ Como tal, buscar definiciones de vida como un fenómeno discreto es muy difícil, algunos dirían en vano, pero sin duda es una causa sustantiva para el descanso del alma humana. No hay ninguna respuesta simple a la pregunta de lo ¿qué es la vida?, eso no incluye algún límite arbitrario. Sin semejante límite, cualquiera está vivo o todo es nada.^{11,16,17}

“Se aproxima una crisis de percepción. La complejidad del mundo ha llevado al ser humano a simplificar la realidad, a abstraer la naturaleza para hacerla cognoscible y, tristemente, a caer en la trampa de la dualidad. Bien y mal; objetivo y subjetivo; arriba y abajo. Pero la tendencia a ordenarlo todo lo choca con la misma realidad, irregular y discontinua. Muchos científicos ya han renunciado a la ilusión del orden para dedicarse al estudio del caos, que acepta al mundo tal y como es: una imprevisible totalidad.”¹⁸

La aparente diversidad biológica en la tierra sólo existe si lo comparamos con diferentes especies separadas de sus entornos, significa que las especies que coexisten tienen que ser idénticas en términos de interacciones energéticas. Considere la posibilidad de la biosfera como una red de reacciones químicas. Esto lleva a la conclusión de que las fuerzas que impulsan la evolución de la vida se pueden encontrar dentro del proceso de las transformaciones de las moléculas. Desde el punto de vista termodinámico el sistema de partículas que reaccionan alcanzará un estado de equilibrio cuando el producto químico y los potenciales de los reactivos se igualan. Las interacciones entre los compuestos químicos que participan en las reacciones concurrentes y el equilibrio de los potenciales químicos son la esencia de la evolución biológica y su único motor. La evolución biológica no significa que las especies se adaptan más a su medio ambiente debido al proceso de selección natural¹⁹. Desde el punto de vista físico de la vida en el planeta es una red de reacciones químicas. La evolución sólo significa que todos los potenciales electro-químicos en la biósfera tienden a ser iguales²⁰. No es más útil y más "inteligente" que una reacción química en un tubo de ensayo. No importa lo que la biósfera parece, sorprendentemente para nosotros es simplemente el resultado de un gran experimento químico de las reacciones concurrentes.²¹

Arquitectura quiral de la vida

La homoquiralidad es un término usado para referirse a un grupo de moléculas que se producen en espejo o quirales (ver figura 1), sin embargo, lo sorprendente es que la mayoría de las biomoléculas se producen en espejo, o quirales, las imágenes de cada una existen. ¿La vida es homoquiral?: las

proteínas contienen casi exclusivamente arreglos de aminoácidos en forma-L, mientras que sólo biológicamente los azúcares que aparecen en el ARN y el ADN tiene la forma-D. El mecanismo detrás de esta asimetría fundamental de la vida sigue siendo un problema abierto. Investigadores sostienen que la homoquiralidad de la vida es resultado de la simetría secuencial quirál provocada por los acontecimientos del medio ambiente, ampliando así la [teoría del equilibrio puntuado](#) al reino [prebiótico](#).²² En este caso, proponemos que la homoquiralidad de la vida puede ser explicada por el paso de grandes tiempos prebióticos, la hipótesis de equilibrio puntuado de Eldredge y Gould, por la cual el efecto quirál se produjo a través de la alternancia de ciclos de estancamiento y de la intensa actividad impulsada por cambios externos²³. Estamos tomando prestado el concepto de [equilibrio puntuado](#) como: la red de las reacciones químicas libres, es un sistema de no-equilibrio abierto capaz de intercambiar energía con el medio ambiente.

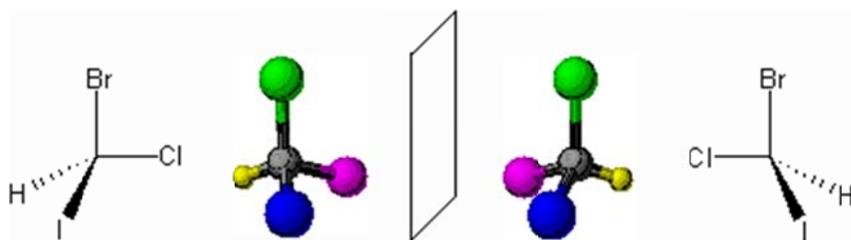


Fig. 1. Moléculas quirales

Los funcionales tridimensionales de las biomoléculas encuentran respuestas en un mundo tridimensional, se han propuesto [argumentos antrópicos](#) de forma independiente, por los filósofos y los científicos para explicar por qué percibimos un universo tridimensional. El gran físico Stephen Hawking en su obra monumental “La historia del Tiempo” dice para el origen y la forma del universo: “vemos el universo en la forma que es porque nosotros existimos”²⁴. Es un buen ejemplo de un argumento antrópico.

La conjetura de Kant²⁵ de que la tridimensionalidad del espacio puede, de alguna manera, estar relacionada con la ley del cuadrado inverso de Newton de la gravitación, fue el primer paso en esta dirección. Su contribución tiene el mérito mismo que sugiere que el problema de la [dimensionalidad](#) también puede ser tratado en el marco de la Física y no pertenece exclusivamente al dominio de las matemáticas, ni a la de la especulación filosófica pura. Una comprensión más profunda de la conjetura de Kant, tuvo que esperar al surgimiento de la [teoría de campos](#). Se han encontrado que la estabilidad del sistema planetario, molecular y atómico guarda una relación similar de [estabilidad mecánica](#)²⁶ dentro de un espacio tridimensional descrito por las [ecuaciones de Poisson](#) usadas como concepto [antrópico](#). Es claro que la estructura del espacio físico es algo dado o independiente del

hombre, sin embargo, al final es una función de nuestro esquema conceptual. Pero Bertrand Russell, supone que "la limitación de las dimensiones a tres (...) es empírica."²⁷ La propiedad topológica tridimensional del universo está presente en los seres vivos, no solamente como forma, sino fundamentalmente como funcionales bioquímicos de la vida dados por las proteínas, porque las observamos así²⁸. Si los fenómenos naturales no ocurren separados del espacio-tiempo, podemos decir, que tampoco se genera conocimiento científico separado del [lenguaje-experiencia](#). Por principio antrópico podemos hacer la suposición de que el primer universo necesariamente debió contener aminoácidos.

La vida como rango de tiempo finito

La mayoría de los datos demográficos indican un aumento casi exponencial de la mortalidad de adultos con la edad, un fenómeno que ha sido explicado en términos de una disminución en la fuerza de la selección natural actuando sobre la mortalidad por edad. Por máxima verosimilitud los hallazgos demográficos sugieren la existencia de muerte en edades avanzadas en los seres humanos y los insectos dípteros, aparentemente en contradicción con los datos de la teoría evolutiva, tanto por la [pleiotropía antagónica](#) y la [acumulación de mutaciones](#) como la conducción de la población por [mecanismos genéticos](#).²⁹

En la investigación sobre el envejecimiento se ha empleado por mucho tiempo, los modelos demográficos de edad, la mortalidad de adultos específica se basa en un aumento de aproximación exponencial de la mortalidad. El más conocido [modelo](#) es el de Gompertz³⁰:

$$span(x) = Ae^{\alpha x}$$

Dónde el envejecimiento depende de las [tasas de mortalidad](#), $span(x)$; es determinada por dos parámetros, A y α , que afectan independientemente y dependientemente la tasa de mortalidad respectivamente. El patrón Gompertzian de la tasa de aumento de la mortalidad ha sido explicado por los biólogos evolucionistas en términos de una disminución en la [fuerza de la selección natural](#)³¹, por ejemplo, la esperanza de vida humana en los países desarrollados ha aumentado de manera constante por más de 150 años, a través de mejoras en la salud pública y estilo de vida. Más personas por lo tanto viven lo suficiente para sufrir la pérdida de funciones relacionadas con la edad y la enfermedad, hace que haya una necesidad de mejorar la salud de las personas mayores. El [envejecimiento](#) es un proceso complejo de la acumulación de daños, y ha sido considerado como

experimental y médicamente intratable. Esta visión ha sido reforzada por la constatación de que el envejecimiento es un rasgo desfavorable, que evoluciona como un efecto secundario de la acumulación de mutaciones o un beneficio para los jóvenes, debido a la disminución en la fuerza de la selección natural en edades posteriores. Sin embargo, importantes descubrimientos recientes muestran que las mutaciones en los genes individuales pueden extender la vida útil de los organismos en modelos de laboratorio y que los mecanismos implicados se conservan a través de grandes distancias evolutivas, incluyendo a los mamíferos. Estas mutaciones pueden mantener a los animales y la patología funcional, libre a edades más avanzadas, y pueden proteger contra el envejecimiento específico relacionado con las enfermedades, incluyendo **enfermedades neurodegenerativas** y el **cáncer**. Las indicaciones preliminares sugieren que estos nuevos resultados del laboratorio pueden también aplicarse a los seres humanos³². La traducción de estos descubrimientos en tratamientos médicos plantea nuevos retos, incluyendo el cambio hacia el pensamiento clínico de amplio espectro, la medicina preventiva y la búsqueda de nuevas rutas para el desarrollo de drogas. Las primeras evidencias de estudios de población de asociación genética también han comenzado a implicar a la **vía genotipo FOXO3A** en la determinación del rango de vida humana³³.

Para una población objeto que está cerca de alcanzar el equilibrio demográfico de selección débil, la fuerza de selección natural a edad **t** actúa sobre los cambios proporcionalmente uniforme en la probabilidad de supervivencia, y está dada por:

$$\frac{\sum_{x=t+1}^d e^{-rx} l_x m_x}{T}$$

Dónde **d** es la última edad de reproducción, **T** es el tiempo de generación, **m_x** y **l_x** son respectivamente la fecundidad específica y la probabilidad de supervivencia, y **r** es la tasa intrínseca de crecimiento de la población. La dependencia del envejecimiento sobre la fuerza de selección natural ha sido corroborada varias veces, en especial en la mosca de la fruta *Drosophila*³⁴. En particular, se ha demostrado que el envejecimiento evoluciona rápidamente cuando la fuerza de selección natural es mayor a edades más avanzadas³⁵.

La vida es su historia

Cuando la "barrera heterótrofo" fue finalmente rebasada en el **precámbrico tardío**, **protistas herbívoros** y **carnívoros** surgieron casi al mismo tiempo, los dos grupos sin grandes diferencias biológicas por separado^{36,37}. La historia de la vida, se forma de muchos de estos casos.

La **teoría metabólica** de la ecología formulada recientemente, tiene profundas implicaciones para la evolución de las historias de vida³⁸. La **tasa metabólica** limita la expansión de la producción con la **masa corporal**, de manera que los organismos más grandes tienen tasas más bajas de la producción en masa base específica que los más pequeños. Las implicaciones de esta limitación para la vida, es la evolución de su historia. Se muestra que para una serie de historias de vida muy simples, la aptitud darwiniana es igual a la tasa de natalidad menos la tasa de mortalidad. Así, la selección natural maximiza tasas de natalidad y la producción reduce al mínimo las tasas de mortalidad. Esto implica que la disminución del tamaño corporal en general, se verá favorecida, ya que aumenta la producción, en tanto que la mortalidad se ve afectada. Alternativamente, el aumento de tamaño del cuerpo se favorece sólo si disminuye la mortalidad o aumenta el éxito reproductivo de manera suficiente para anular la restricción de producción preexistente. Adaptaciones que pueden favorecer la evolución de mayor tamaño, incluyen cambios de nicho que disminuyen la mortalidad al escapar de la depredación o porque la fecundidad aumentó en la explotación de nuevas fuentes de alimento abundante. Estos principios pueden ser generalizados para comprender mejor la relación íntima entre la moneda genética de la evolución y la moneda metabólica de la ecología.

La **teoría metabólica de la ecología** prevé que las consecuencias de muchos de los atributos de los individuos, poblaciones, comunidades y ecosistemas deberían ser relativamente sencillas calcularse a partir de los procesos metabólicos de los organismos pertinentes. En concreto, muchos procesos de velocidad se deben a la escala con el tamaño corporal y la temperatura, de la misma manera como la tasa de masa metabólica específica surge:

$$R = R_0 M^{-1/4} e^{-E/kT}$$

Dónde **R** es la tasa de algún proceso biológico, **R₀** es una constante de normalización, la **M^{-1/4}** término que da la función de poder dependiente sobre la masa del cuerpo **M**, y la **exp^{-E/kT}** término o factor de Boltzmann da la dependencia de la temperatura exponencial en términos de energía, una "activación", **E**, la constante de Boltzmann, **k**, y la temperatura, **T**, en grados Kelvin. Esta relación es muy general, tanto internalista como entre las especies. Se puede aplicar a la tasa de producción de **biomasa** por unidad de masa, que se prevé ampliar a medida que es **M^{-1/4}**. Si asumimos la temperatura constante, el factor de Boltzmann es una constante y si tomamos el logaritmo de la ecuación anterior:

$$\log(\text{tasa de producción masa-específica}) = \text{constante} - 1/4 \log(\text{masa del cuerpo})$$

La tasa de producción masa-específica alométrica (la alometría se refiere a los cambios de dimensión relativa de las partes corporales correlacionados con los cambios en el tamaño total) es una disminución de la función de la línea recta de la masa corporal, como se muestra esquemáticamente en la línea en negro sólido de la figura 2.

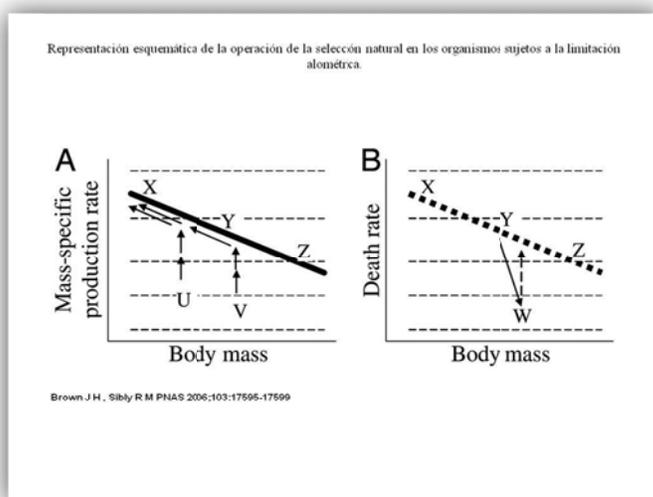


Fig. 2. Tasa de producción masa-específica alométrica.

Esto lo interpretamos: se trata de una restricción de causalidad fundamental que limitan las opciones de la historia de la vida como lo sugiere la teoría metabólica. El resultado es que los organismos más pequeños tienen más recursos, en relación a la masa corporal para asignar a la reproducción; por lo que al producir nueva biomasa, nacen más individuos, y los genes se recombinan a un ritmo más rápido. ¿Cómo funciona esta característica fundamental de la escala de producción alométrica y cómo afectan a la historia de la vida en la evolución?

Poner la vida en la teoría de la historia y la teoría metabólica juntas, de esta manera ofrece ideas sobre algunos de los procesos más fundamentales de la biología de organismos, la evolución y la ecología. En particular, se aclara la relación íntima entre la moneda genética de la evolución y la moneda metabólica de la ecología. La selección natural maximiza el estado físico, que los biólogos evolutivos han medido tradicionalmente en términos de las tasas de crecimiento diferencial de los alelos o tasas diferenciales de la producción de crías descendientes con genes para un rasgo en particular. Pero los hijos que llevan los genes están hechos de carne y hueso. Su producción está

alimentada por el metabolismo, y la tasa de la producción obedece a las limitaciones de la [alometría](#), la dependencia de la temperatura, [estequiometría](#), y otros procesos que determinan la tasa metabólica³⁹. Elaboramos el concepto de vida con la teoría convencional de la historia para aclarar la relación entre la tasa de producción y de las otras tasas vitales. Entonces, utilizamos la escala alométrica de la tasa de producción para analizar la evolución del tamaño corporal. Se muestra cómo éste limita la alometría de natalidad y mortalidad, y cómo éstos a su vez limitan la evolución del tamaño más pequeño o más grande.

La vida es su dinámica entre el estado de equilibrio y caótico

El efecto estadístico de la irradiación interna que proviene de las sustancias radiactivas presentes en los alimentos, en el agua y en el aire, las cuales, al ser ingeridas o inhaladas comprometen la salud; en investigaciones sobre la supervivencia de la raza Beagle (es una raza canina de caza originaria de Europa), esta irradiación interna es similar a los efectos del envejecimiento, con la excepción de que la muerte se produce antes. Puesto que los [procesos biológicos](#) están a [punto de equilibrio](#) en la mayoría del tiempo, la observación anterior sugiere que se produce la muerte cuando el tipo de salto ha superado la tasa de recuperación medida suficiente, es decir, que las reservas están agotadas y el estado de equilibrio no puede mantenerse. La [teoría del estado estacionario](#) de las tasas de mutación se deriva de los primeros principios, y, a través de la teoría de tipo absoluto, es completamente general y no se limita a un determinado tipo de alteración celular. Sin embargo, la naturaleza de las alteraciones celulares se considera que puede conducir a la muerte o a una ventaja evolutiva; los sistemas cada vez más jóvenes también se consideran en el contexto de esta teoría⁴⁰.

La teoría del estado estacionario de las mutaciones fue desarrollada y aplicada a los numerosos datos sobre el efecto de la radiación en los Beagles adquiridos durante veinte años. La teoría se utiliza para interpretar los datos de HB Dorn sobre la incidencia de 21 tipos de cáncer en los estadounidenses, tanto hombres como mujeres. La teoría muestra la naturaleza de la heterogeneidad en la población de diversos trastornos. El acuerdo encontrado confirma la teoría del estado estacionario de las mutaciones de una manera sorprendente⁴¹.

¿Desechar nuestros residuos afecta nuestro rango de vida? El envejecimiento biológico se debe a varias causas, incluyendo el deterioro de las células, de [las mutaciones](#), la destrucción de las células de órganos a través de infecciones, el envejecimiento por el hecho de no eliminar los residuos nocivos, el envenenamiento de fuentes externas, y por el daño por radiación. Todos estos procesos conducen a ecuaciones del tipo observado experimentalmente para el proceso de envejecimiento, de

modo que una evaluación adecuada de los diversos factores que contribuyen al envejecimiento es especialmente complicada. Muchos de los procesos no biológicos en los que los productos de velocidad de reacción a la iniciativa de reacción de envejecimiento coinciden con la ecuación de la tasa de envejecimiento. La corrosión de los metales es exhibido como un ejemplo típico de éste y muchos otros ejemplos podrían darse⁴². La ecuación general para la profundidad de la anestesia o modelo de GARD, provocada por materias solubles en lípidos, este efecto puede ser imitado por la acumulación de productos de desecho y se muestra para simular la curva de envejecimiento típico, es bien sabido que los productos de desecho son una causa frecuente de muerte.

El modelo de GARD es basado en simulaciones de cómputo⁴³, utilizando el algoritmo de Gillespie⁴⁴. Este modelo es utilizado para las reacciones químicas y destinado a proporcionar una **herramienta cuantitativa** para el análisis detallado de la herencia sin la información de transporte de los polímeros. Se trata de cambios discretos estocásticos en los enlaces covalentes dictados por la ecuación diferencial:

$$\frac{dn_i}{dt} = F_i(\eta^G) = (p_i k_i N - k_{-i} n_i) \left(1 + \frac{1}{N} \sum_{j=1}^{j=N_G} \beta_{ij} n_j \right) \quad [1]$$

$$i = 1, 2, \dots, N_G$$

Dónde η^G es un vector; N_G es el repertorio molecular de los compuestos prebióticos en el medio ambiente disponible; p_i es la concentración externa de especies moleculares i ; $k_i = 10^{-2} \text{seg}^{-1}$ y $k_{-i} = 10^{-5} \text{seg}^{-1}$ son catalizadas hacia adelante y hacia atrás las constantes de velocidad que se supone igual para todas las moléculas de simplicidad [que difieren en sus propiedades para el mejoramiento mutuo de la tasa]; $N(N < N_G)$ es el tamaño dado por los enlaces $N = \sum_{i=1}^{N_G} \eta_i$. Con η_i indicando el número de especies moleculares i (es decir, la cuenta interna molecular de vectores η^G son $\eta_1, \eta_2, \dots, \eta_{N_G}$ y β_{ij} es un elemento de la $N_G \times N_G$ matriz positiva que define la red de interacciones mutuamente catalizadss y reguladss por un formalismo estadísticos. Teniendo en cuenta dos enlaces de composición η_p^G y η_q^G , su grado de similitud se define como el producto escalar:

$$H(\eta_p^G, \eta_q^G) = \frac{\eta_p^G}{|\eta_p^G|} \bullet \frac{\eta_q^G}{|\eta_q^G|} \quad [2]$$

Donde $|\eta_p^G|$ y $|\eta_q^G|$ son normas euclidianas (H=1 representa la similitud perfecta, y H=0 indica ortogonalidad). La razón para suponer $N < N_G$ es que la transferencia de información se convierte en trivial para los conjuntos de gran tamaño.

La dificultad en el estudio de la dinámica determinista del crecimiento de la motivación proceso de división en el modelo de GARD, es que, en principio, uno se enfrenta con una gran variedad de composiciones posibles de cualquier tamaño, desde un repertorio de N_G : las moléculas del medio ambiente disponibles. Por lo tanto, si nos limitamos a una pequeña colección de $N_G = 10$ distintas especies moleculares y conjuntos considerados de tamaño $N_{\min} = \sum_{i=1}^{10} n_i = 3$ que se les permitió

crecer a raíz de la ecuación (1) hasta que su tamaño alcanzado $2N_{\min}$, tras lo cual se dividen exactamente en dos mitades. Sin embargo, hacemos hincapié en que la construcción matemática presentada aquí puede en principio con los enlaces de cualquier tamaño. En resumen, estamos tratando aquí de forma explícita con un *espacio de composición* en el que por cualquier enlace η_k^{10} con el tamaño inicial $N_{\min} = 3$ todos los enlaces hijos son accesibles del mismo tamaño que se calculan. Las tasas de mortalidad no se han incorporado y los conjuntos vacíos se evitaron al permitir la división de los enlaces en dos descendientes de igual tamaño, pero de otra manera la composición aleatoria (muestreo sin reemplazo) dificultan las conclusiones que pueden obtenerse por el análisis del sistema.

Un problema importante es lo que la química más complicada podría hacer a estos sistemas no macromoleculares con potencial hereditario. Creemos que la verdadera cuestión es la de la *organización* de las redes químicas. Si no puede haber en el mismo entorno *distintas alternativas de organización de ciclos de redes autocatalíticas*. Es notable que en 1971 Eigen descartó la **autocatalítica** de grupos de proteínas debido a la falta de herencia, es decir, una proteína mutante introducida por casualidad (por un error de producción) no pueda reproducirse sistemáticamente y se pierde; mientras que un polinucleótido mutante siempre se puede replicar en el mutante plantilla⁴⁵. Ahora nos sentimos obligados a abandonar la herencia de composición como una forma de saltar hacia las unidades reales de la evolución. Hogeweg⁴⁶ distingue entre **atractor** y en el almacenamiento basado en la **herencia**, en esta última categoría se refiere claramente a los sistemas de base genética. Estamos de acuerdo en que esta distinción es crucial en el análisis de los sistemas

cuasi biológicos. La esencia de los **ácidos nucleídos** desde el punto de vista de la herencia es exactamente lo que pueden almacenar en una gran cantidad de información, a la energía aproximadamente equivalente a niveles de estabilidad, exactamente la propiedad que requiere de "almacenamiento". Un **atractor de la información**, en los sistemas depende fundamentalmente del número limitado de estados estables alternativos de enlace, como lo demuestra el análisis del modelo de GARD y es fundamental para activar los mecanismos de desechos químicos.

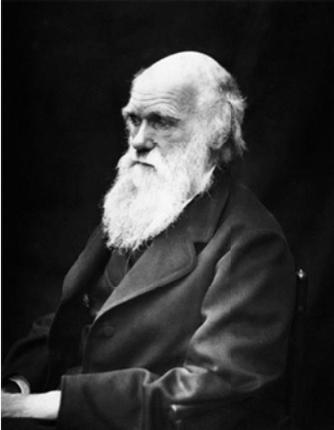
La dinámica de división celular

La aparición de un ciclo de la división celular no es una distribución exponencial: las diferencias en los tiempos de generación de células hermanas se pueden derivar de la teoría de la supervivencia de las poblaciones. La teoría de la supervivencia Eyring Stover se ha aplicado a la cinética de la distribución de los intervalos de intermitóticas de células de mamíferos y, por inferencia a la transición de la fase G1 en la síntesis de ADN (fase S)⁴⁷. La teoría se ajusta fielmente a los datos experimentales adquiridos por el **tiempo cinemicrográfico**, lapso de clonación de **células HeLa** en cultivo de tejidos, y también sugiere la existencia de una sustancia iniciador lábil que interviene en la fase de transición G1-S⁴⁸.

La posición alternativa plantea modelos del ciclo de la célula que permiten tener varias transiciones al azar y la división celular asimétrica puede presentar una propiedad que ha sido utilizada para apoyar el modelo de probabilidad de transición del ciclo celular: que el valor absoluto de la diferencia entre las hermanas entre los tiempos de mitosis celular que varía de una pareja de hermanas a otra, y es descrita por una **distribución estadística exponencial**. Esta propiedad describe que cada una de ellas postula la existencia de objetos que se dividen entre las células hijas durante la división celular y cuyo número influye en la duración del ciclo celular posterior, por ejemplo, los receptores de superficie de los factores de crecimiento o complejos de transcripción que se realizan por cromáticas hermanas. En el primer modelo, células hermanas reciben un número idéntico de los objetos, que se utilizan para realizar múltiples transiciones al azar que forman parte del ciclo celular. El segundo modelo es como el primero, excepto que la compartimentación de los objetos entre el recién formado y las células de hermanas es aleatoria. El tercer modelo es también como el primero, excepto que todos los objetos son pasados a una de las células de las hermanas. Estos hallazgos muestran que los mecanismos generales que son responsables de la dispersión del tiempo mitótico, es decir, la correlación entre tiempos de generación y la diferencia aparentemente, es una distribución exponencial entre tiempos hermanos de generación. Podría ser una combinación de la

división celular desigual, múltiples transiciones del ciclo celular al azar y la heterogeneidad de las células en la mitosis.⁴⁹

1.3. 150 años de “El origen de las especies”, C. Darwin.



La importancia del concepto evolución difícilmente puede ser exagerada si decimos que impregna todas las ciencias. De hecho, en los más de 150 años que han transcurrido desde la publicación del “El origen de las especies”⁵⁰, la idea original de Darwin de que la evolución tiene lugar a través de la descendencia con modificaciones tramitadas por la **selección natural** se ha convertido en un concepto clave en muchas ciencias. Así, hoy en día se puede hablar, por supuesto, de la **biología evolutiva**, pero también hay disciplinas evolucionistas en economía, la psicología, la lingüística, o ciencia de la computación, por citar unas pocas. La teoría de la evolución de Darwin se basa en la idea de selección natural. La selección natural es el proceso favorable a través del cual los rasgos hereditarios más comunes (estructura de información) pasan en las sucesivas generaciones de una población. Para poder medir este proceso en una forma matemática precisa, J.B.S. Haldane y Sewall Wright incorporan, la llamada síntesis moderna de la evolución de la década de 1920, el **concepto de estado físico**. Ellos aplicaron las ideas teóricas de la población a la descripción de la evolución y, en ese contexto, se define **estado físico como el número esperado de descendientes de un individuo que alcanza la edad adulta**. De esta manera fueron capaces de llegar a una bien definida medida de la adaptación de los individuos y especies a su medio ambiente.

El modelo de estado físico de herencia, tiene otra variante, el estado físico de espacio forma o llamado por los biólogos *paisaje de adecuación*, es un concepto topológico -fitness landscapes- muy importante en un espacio métrico abstracto de evolución. Este modelo determina la capacidad de los ecosistemas y del medio ambiente para tolerar una actividad en particular. Es menester mencionar que este método de capacidad asimilativa se basa totalmente en la ciencia y asume que ésta puede restaurar el equilibrio ecológico y la salud ambiental.

La forma teoría matemática de la evolución más simple, surge cuando uno asume que el estado físico de una especie que no depende de la distribución de frecuencias de las distintas especies en la población, es decir, sólo depende de factores que son intrínsecos a la especie o las influencias del

medio ambiente. Sewall Wright formalizó esta idea en términos de estados espacio forma, 1930, y en un contexto R (diagrama: herencia, medio ambiente y residuos). Fisher demostró su famoso teorema, que indica que la media de estado físico de una población es una función no decreciente del tiempo, que aumenta proporcionalmente a la variabilidad. Desde entonces, mucho trabajo se ha hecho en este tipo de modelos^{51,52,53,54}. los referimos al lector para su revisión. El enfoque en términos de estado de forma es, sin embargo, demasiado simple y, en general, es evidente que el estado de forma de una especie dependerá de la composición de la población y por lo tanto el cambio como consecuencia que la población evoluciona. Si se quiere describir la evolución a este nivel, la herramienta de referencia está en la constante teórica de evolución en la teoría de juegos. Presentada en la biología por Maynard Smith⁵⁵ una exaltación de la teoría de los juegos desarrollados originalmente para la economía⁵⁶, se ha convertido desde entonces en un marco unificador para otras disciplinas, como la sociología o la antropología⁵⁷. La característica principal de este aparato matemático es que permite hacer frente a la evolución en un estado forma dependiente de la frecuencia o en otras palabras, con las interacciones estratégicas entre las entidades, personas, grupos, especies, etcétera; es la teoría de juegos evolutiva, pues, el enfoque genérico, incluye *dinámica evolutiva*⁵⁸ y constantes, como un espacio-forma constante en la selección. Algunos modelos computacionales fractales de tales espacios-forma los pueden generar con Fractal Explorer 2⁵⁹, ver figura 4.

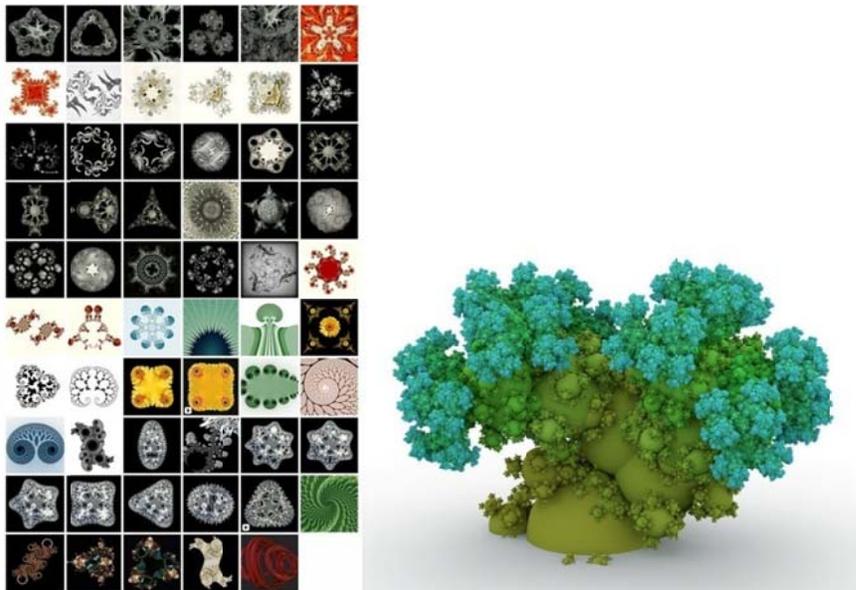


Fig. 4. Fractales, constantes espacio forma (descargar animación <http://www.vimeo.com/10531753>)

En su historia de treinta años, una gran cantidad de investigaciones en la teoría evolutiva de juegos se ha centrado en las propiedades y aplicaciones de la *ecuación de réplica*⁶⁰. La ecuación de réplica fue introducida en 1978 por Taylor y Jonker⁶¹ y se describe la evolución de las frecuencias de tipos de población teniendo en cuenta su mutua influencia sobre su estado físico. Esta importante propiedad permite que la ecuación de réplica pueda captar la esencia de la selección y, entre otros resultados importantes, proporciona una conexión entre el concepto biológico de las estrategias evolutivamente estables de Maynard Smith, con el concepto económico de equilibrio de Nash⁶².

La ecuación de réplica se deriva en un marco específico que involucra una serie de supuestos, comenzando con la de uno en el finito, la población, bien mezclada y sin mutaciones. Por la población bien mezclada, se entiende que cada individuo interactúa bien con los demás o por lo menos uno tiene la misma probabilidad de interactuar con cualquier otro individuo en la población. Esta hipótesis implica que cualquier individuo interactúa eficazmente con un reproductor que utiliza la estrategia de medios dentro de la población (un enfoque que se ha utilizado tradicionalmente en la física bajo el nombre de aproximación de campo medio). Las desviaciones del escenario de población bien mezclada, afectan fuertemente y no es trivial el resultado de salida de evolución, de manera que es difícil para comprender en principio. Estas desviaciones pueden surgir cuando se tiene en cuenta, por ejemplo, el tamaño de poblaciones finitas, el aprendizaje alternativo/dinámica de reproducción, o algún tipo de estructura (espacial o temporal como las reglas sociales) en las interacciones entre los individuos.

1.4 Introducción a la teoría de la información en biología

La racionalidad científica clásica siempre ha valorado, privilegiado, defendido y propugnado la objetividad del conocimiento, el determinismo de los fenómenos, la experiencia sensible, la cuantificación aleatoria de las medidas, la lógica formal aristotélica y la verificación empírica. Pero la complejidad de las nuevas realidades emergentes durante este siglo (genómica y proteómica), su fuerte interdependencia y sus interacciones ocultas, por una parte, y, por la otra, el descubrimiento de la riqueza y dotación insospechada de la capacidad creadora y de los procesos cognitivos del cerebro humano, postulan una nueva conciencia y un paradigma de la racionalidad acorde con ambos grupos de realidades.

Es deber de la ciencia ofrecer una explicación rigurosa y completa de la complejidad de los hechos que componen el mundo actual e idear teorías y modelos intelectualmente satisfactorios para nuestra mente inquisitiva. Esto exigirá estructurar un paradigma epistémico que coordine e integre,

en un todo coherente y lógico, los principios o postulados en que se apoyan los conocimientos que se presentan con fuerte solidez, estabilidad y evidencia, ya sea que provengan de la filosofía, de la ciencia o del arte. Pero la interdependencia de las realidades exigirá que este paradigma vaya más allá de la multidisciplinariedad y llegue a una verdadera interdisciplinariedad, lo cual constituirá un gran desafío para la ciencia del siglo XXI.

Para 1900 Max Plack, con su trabajo inicia la mecánica cuántica, pero es hasta la conferencia de Solvay 1927 que se enmarca de manera más formal la teoría cuántica. Esta teoría constituye un radical rompimiento con la tradición física anterior, porque aseguró que la naturaleza no se constituye fuera del saber. Sin embargo, los fundadores de la teoría estipularon, cautamente que la teoría no muestra la verdad total en este sentido, como una descripción construida como sólo una manera de calcular acerca del futuro del conocimiento sobre información básica provista de información pasada de un fenómeno natural.

La era moderna se creó probablemente con la obra de Descartes, cuando este ilustre personaje separó la concepción mente-materia para cualquier evento. Este movimiento liberó a la ciencia de los dogmas religiosos y del constreñimiento de los primeros años, y les permitió a los científicos introducirse en las más importantes regularidades matemáticas del mundo físico observado. El propio Descartes concede que la interacción mente y materia ocurre dentro de los confines de un cerebro humano, pero el carácter determinístico del mundo físico especificado por la mecánica de Newton parecían gobernar completamente fuera de la mente e incluso dentro de nuestros cerebros, cualquier interferencia de la mente con las ideas del funcionamiento de la materia se descartaba. Así la idea de un universo totalmente mecánico, controlado por leyes físicas universales, se volvió el único dogma de la ciencia. Puede imaginarse rápidamente que dentro del entorno dominado por tal pensamiento habría una fuerte oposición a las demandas radicales de los fundadores de la teoría cuántica que señala que los conocimientos humanos conscientes deben tomarse como la base de nuestra teoría fundamental de la naturaleza.

Todavía la oposición a este cambio profundo en el pensamiento fue menos feroz que lo que uno podría haber supuesto. Pero en el extremo nadie discutió que el resto de las ciencias que nosotros podemos explorar y la teoría cuántica en términos prácticos descansaron en ángulo recto con el hecho de introducción de la innovación teórica. El cambio filosófico fue importante porque reformuló la economía, la tecnología y la vida social, a partir de que se inculcó en las mentes de académicos y técnicos la teoría cuántica.

Los nuevos modelos del pensamiento y cálculos que ellos engendraron trajo bellamente en la medida que aterrizaron estos pensamientos en problemas prácticos específicos, una pregunta: ¿cómo hacer para traer a las culturas esta visión de la naturaleza?

Hay algunos físicos descontentos con el éxito práctico y quieren entender lo que el éxito práctico de estas reglas computacionales están diciéndonos sobre el mundo en el que vivimos, los esfuerzos por lograr semejante reto, actualmente han trastocado la economía, la sociología, las artes y la actual revolución del conocimiento biológico.

El problema radical que nos ocupa aquí reside en el hecho de que nuestro aparato conceptual biológico, el que creemos riguroso —centrado en la objetividad, el principio de causalidad, el determinismo, la experiencia, la lógica formal, la verificación—, resulta corto, insuficiente e inadecuado para simbolizar o modelar realidades que se nos han ido imponiendo la cultura, ya sea en el mundo subatómico de la física, como en el de las ciencias de la vida y en las ciencias sociales. Para representarlas adecuadamente necesitamos conceptos muy distintos a los actuales y mucho más interrelacionados, capaces de darnos explicaciones globales y unificadas.

Debido a esto, en las tres primeras décadas del siglo XX, los físicos hacen una revolución de los conceptos fundamentales de la física; esta revolución implica que las exigencias e ideales positivistas no son sostenibles ni siquiera en la física: Einstein relativiza los conceptos de espacio y de tiempo (no son absolutos, sino que dependen del observador) e invierte gran parte de la física de Newton; Heisenberg introduce el principio de **indeterminación o de incertidumbre** (el observador afecta y cambia la realidad que estudia) y acaba con la objetividad; Pauli formula el **principio de exclusión** (hay leyes-sistema que no son derivables de las leyes de sus componentes) que nos ayuda a comprender la aparición de fenómenos cualitativamente nuevos y nos da conceptos explicativos distintos, característicos de niveles superiores de organización; Niels Bohr establece el principio de complementariedad: puede haber dos explicaciones opuestas para los mismos fenómenos físicos y, por extensión, quizá, para todo fenómeno; Max Planck, Schrödinger y otros físicos, descubren, con la mecánica cuántica, un conjunto de relaciones que gobiernan el mundo subatómico, similar al que Newton descubrió para los grandes cuerpos, y afirman que la nueva física debe estudiar la naturaleza de un numeroso grupo de entes que son inobservables, ya que la realidad física ha tomado cualidades que están bastante alejadas de la experiencia sensorial directa.

Por esto, el mismo Heisenberg dice que "la realidad objetiva se ha evaporado" y que "lo que nosotros observamos no es la naturaleza en sí, sino la naturaleza expuesta a nuestro método de interrogación"⁶², es decir, el sueño del hombre de una realidad determinista, dejó el paso al caos de la naturaleza.

En el sentido racional de ver a los datos empíricos de la naturaleza como fabricados fuera de la mente, se defiende, que la experiencia de los últimos setenta años hacen pensar en la racionalidad de tomar esta interpretación en serio: más en serio que los fundadores de la teoría cuántica las tomó en su momento. Básicamente, ellos dijeron, cautamente, que el formalismo matemático es una herramienta útil por formar expectativas sobre nuestro saber futuro en base a nuestro pasado. Esa demanda ha sido ahora abundantemente incorporada, también en campos muy lejos del estrecho confín de las físicas atómicas. Esta revolución que trajo la teoría cuántica, ahora está en estrecha relación con la teoría de la información, que en mucho juntas son la proteómica, la genómica y otras muchas áreas de la biología y la salud humana.

La [entropía e información](#) a menudo están en conflicto en la literatura. Una comprensión precisa matemática e intuitiva de la noción de información y su relación con la entropía es crucial para las aplicaciones, por ejemplo, en la biología molecular, y desde luego vital para un cambio del espíritu curricular de formación en los laboratorios de Q.F.B., comencemos para aclarar este cambio de paradigma de docente de laboratorio, por el concepto original de entropía dado por Shannon 1948 y de principio es necesario distinguir los conceptos de partícula y símbolo.

Con la partícula es posible obtener cambios conformacionales que afectan la función de las proteínas y mediante el símbolo de un alfabeto polipéptido o nucleótido es posible obtener la información de mutaciones o la arquitectura de diseño que constituyen en un proceso biológico la [proteína](#). La partícula es estudiada en su dinámica física por la termodinámica y la [física estadística](#), mientras el [símbolo](#) es abordado en un escenario descrito por la [mecánica de códigos](#) en la promisoriosa área llamada teoría de la **bioinformación**. Es importante entender la diferencia entre entropía en el ámbito de la teoría de la información y en el de la [termodinámica](#) para comenzar adentrarnos en este campo del conocimiento relacionado fuertemente con el diseño de nuevas drogas y pruebas de robustez mutacional, entre sus principales aplicaciones.

La teoría de entropía de Shannon, es una medida de incertidumbre sobre la identidad de los objetos de un conjunto. Aunque suele usarse entropía e incertidumbre como términos intercambiables, éstas nunca pueden decir información.⁶³

Hay una relación simple entre los conceptos de entropía dentro de la teoría de la información y el de la termodinámica de Boltzman-Gibbs. La entropía de Shannon o incertidumbre se define con respecto a un observador particular sobre el estado de un sistema. El ejemplo más simple de un sistema de estados es una variable aleatoria -random- objeto matemático que puede pensarse como un dado de N lados diferentes, es decir, la probabilidad de cualquier lado o estado de N tiene la misma posibilidad de ocurrir para todos los estados de N .

En el campo biológico podemos pensar convenientemente en un polímero de longitud fija (número fijo de monómeros) que pueden asumir un estado cualquiera de n posibles estados donde cada posible sucesión corresponde a un posible estado. Así para una sucesión hecha de monómeros de tamaño L de un alfabeto de tamaño D , tendríamos $N=D^L$. Diríamos que la incertidumbre calculada describe la observación efectuada sobre la verdadera identidad de la molécula (entre un número muy grande de moléculas preparadas idénticamente: conjunto o totalidad), dado que sólo tiene el observador cierta cantidad de conocimiento probabilístico. La molécula hipotética juega el papel de una variable random, si tenemos dada su distribución de probabilidad -el conjunto de probabilidades p_1, \dots, p_N para encontrar sus posibles estados-. Esta molécula random, la denotaremos con “ X ” que contendrá los nombres x_1, \dots, x_N de sus N estados. Si X tiene x_i estados con probabilidad p_1, \dots, p_N , entonces la entropía H de X es dada por la fórmula de Shannon:

$$H(X) = -\sum_{i=1}^N p_i \log p_i$$

La base logarítmica corresponde a la unidad escogida para medir información. De manera análoga Shannon define la entropía de una función de distribución continua en una distribución de densidad:

$$H = -\int_{-\infty}^{\infty} p(x) \log p(x) dx$$

Con N dimensiones de distribución $p(x_1, \dots, x_N)$

$$H = -\int \dots \int (x_1, \dots, x_N) \log p(x_1, \dots, x_N) dx_1 \dots dx_N$$

Si fuera el caso de dos argumentos “ x ” y “ y ” la entropía de $p(x,y)$ estaría dada por:

$$H(X, Y) = -\iint p(x, y) \log p(x, y) dx dy$$

No hemos especificado hasta aquí la base del logaritmo para las fórmulas anteriores. Especificando la base se asigna unidades a la incertidumbre. A veces es conveniente usar el número de posibles estados de X como la base del logaritmo (para el caso binario cero-uno la base 2 es la conveniente). ¿Cómo aprendemos nosotros algo en la vida de un sistema? Hay dos opciones: obtenemos la distribución de probabilidad usando conocimiento previo (por ejemplo, tomando parte del sistema y obteniendo teóricamente los demás estados por evolución) o haciendo medidas sobre él, esta última vía no nos permitiría conocer todos los estados, situación que asume los estados con la misma probabilidad. En ambos casos, la diferencia entre la entropía máxima y la entropía restante después de que nosotros: o hemos hecho nuestras mediciones o hemos examinado el sistema, es la cantidad de información que nosotros tenemos sobre el sistema. La definición que nos conduce este pensamiento es que la **información es una cantidad relativa**. Mide la diferencia de incertidumbre, en el caso anterior entropía, antes y después de la medición, y así nunca puede ser absoluta, como lo es para el caso **físico de energía potencial**. De hecho, no es una analogía mala para referirse a la **entropía** como “la **información potencial**”, porque potencialmente toda la entropía de un sistema puede transformarse en información (por ejemplo por medición).

Si analizamos más profundamente la ecuación de $H(X)$ y además se mide en bits, una interpretación de incertidumbre relacionada con los números más pequeños “1,0” o “si, no”, una pregunta necesaria sería sobre el promedio para identificar el estado de una variable aleatoria X . Debido a que esta serie de signos de interrogación si/no pueden pensarse como una descripción de la variable aleatoria, la entropía $H(X)$ también puede verse como **la longitud de la descripción más corta de X** ⁶⁴. En el caso en que nada es conocido acerca de X , esta entropía es dada por $H(X) = \log N$, que puede asumirse como el valor máximo de $H(X)$. Esto ocurre si todos los estados son igualmente probables: $p_i = 1/N$; $i = 1, \dots, N$. Si algo –más allá del número posible de estados N - es conocido sobre X , esto reduce nuestro número necesario de interrogaciones, o la longitud de medición necesaria para describir X . Si por ejemplo yo conozco que el estado $X = x_7$, es muy probable que mi incertidumbre sobre X va a ser más pequeña.

Información

En el análisis anterior, la información era la diferencia entre la máxima entropía y la entropía real del sistema. En un sentido más general, **la información mide la cantidad de correlación entre dos sistemas** y reduce la diferencia entre entropías en casos especiales. Para definir propiamente

información, nos permitiremos introducir otra variable aleatoria o molécula llamada Y que puede estar en los estados y_1, \dots, y_M , con probabilidades p_1, \dots, p_M . Ahora podemos junto con la entropía $H(Y)$ introducir la entropía de juntura –intercepción-, $H(XY)$ mide la **incertidumbre** en la juntura – unión- del sistema XY –que puede estar en $N \cdot M$ estados-. Si X y Y son variables aleatorias independientes –por ejemplo, dos dados que se tiran independientemente-. La entropía de la juntura será justo la suma de las entropías de cada una de las variables aleatorias. No para que se unan X y Y de algún modo. Por ejemplo, imagine dos monedas que se pegan a una cara. Entonces la cabeza de una moneda siempre implicara las colas –ir detrás de- para la otra y viceversa. Encolándolas juntas, las dos monedas pueden asumir sólo dos estados, no cuatro y la entropía de la unión es igual a la entropía de una de las monedas. Lo mismo es válido por la unión de dos moléculas no ligadas al azar. Observe primero que esas moléculas –DNA, proteínas- no se ligan al azar, en segundo lugar, el ligado es efectuado por especificidad mutua que requiere de esa parte de la secuencia de una de las moléculas actuando recíprocamente con la secuencia de otra, para que la entropía de la juntura del par sea mucho menos que la entropía de la sumas de cada una. Realmente este encadenamiento introduce fuertes correlaciones entre los estados X y Y : si yo sé el estado de una, yo puedo hacer predicciones fuertes sobre el estado de la otra molécula. La información que una molécula contiene acerca de la otra es dada por:

$$I(X : Y) = H(X:Y) = H(X) + H(Y) - H(XY)$$

Es decir, la información es la suma de las entropías de cada una, menos la entropía de la juntura. Las entrañas entre X y Y en la notación para la información estándar; se supone así, recuerde lector que la información es una cantidad simétrica: lo que X sabe de Y , es la **entropía condicional**. Dicho de otra manera, la entropía de X condicionada sobre Y , es la entropía de X dada Y , esto se denota por $H(X/Y)$ y se lee **H** de X dada Y , y se calcula como:

$$H(X/Y) = H(XY) - H(Y)$$

Esta fórmula es autoexplicativa: la incertidumbre que yo tengo sobre X si Y es conocida, es exclusivamente la incertidumbre sobre el sistema de la juntura menos la incertidumbre sobre Y . Si deseáramos conocer la entropía Y sin tomar en cuenta X , el concepto se llama **entropía marginal**. El concepto de entropía condicional podemos rescribirlo:

$$I(X : Y) = H(X) - H(X/Y)$$

Ya hemos analizado el caso de las variables independientes $H(X/Y) = H(X) + H(Y)$, en el que la información es una [medida de la desviación de independencia](#). De hecho, la cantidad de mediciones exactas de la entropía de **X** o **Y** es reducida por el conocimiento de la otra variable respectivamente.

Sí yo tengo un saber $\neq 0$ de las moléculas, me permite hacer predicciones más exactas sobre la otra: [esto es lo que queremos decir a través de información en un lenguaje ordinario](#). Notar que esta definición reduce en el ejemplo dado en líneas atrás –información como diferencia entre entropías- si solo las correlaciones posibles están entre **X** y **Y**, mientras en la ausencia de la otra molécula es equiprobable – significa que cualquier sucesión es igualmente probable-. En este caso la [entropía marginal \$H\(X\)\$](#) debe ser máxima ($H(X) = \log N$) y la información es la diferencia entre la máxima y la real entropía -es decir condicional-, como dijimos antes.

La entropía en la termodinámica

R. P. Feynman sigue presente, con sus aportaciones al mundo de la física, vectores, grupos y espacios se agrupan alrededor del concepto de partícula⁶⁵, que diremos de inicio de una manera breve, es diferente con la teoría de Shannon basada en el símbolo⁶⁶. Misma teoría que ahora describe la complejidad de los genomas⁶⁷.

Comentaremos que la entropía termodinámica de Boltzmann-Gibbs, matemáticamente son muy similares sólo que la distribución de probabilidad p_i es dada por la distribución Boltzmann de relevancia por el concepto de [grados de libertad –posición y cantidad de movimiento-](#):

$$\rho(p, q) = \frac{1}{Z} e^{-E(p, q)/kT},$$

y la cantidad termodinámica se hace dimensional al multiplicar las dimensiones de incertidumbre de Shannon por la constante de Boltzmann. Se dice que no se puede medir todos los grados de libertad termodinámicos de forma continua, porque es imposible que el aparato de medición pueda tener una resolución infinita que pueda además afectar al sistema- dicho por [Schrödinger](#)-. Más importante aún, el equilibrio termodinámico asume que todas las entropías de un [sistema aislado](#) están en su máximo, así que no hay ninguna correlación en sistemas en equilibrio termodinámico, y por consiguiente allí no hay información. Esto es importante para nuestro propósito, porque implica un [corolario](#): la información contenida en los genomas biológicos garantiza que la vida de un sistema está lejos del equilibrio termodinámico. [La teoría de la información puede verse así como un tipo de termodinámica lejos del equilibrio](#). No olvidar que definimos información como la cantidad de

correlación entre dos sistemas, como el instrumento que mide la cantidad de entropía entre dos sistemas y la información sobre la que un sistema tiene de otro.

La información siempre es acerca de algo, si no puede especificar qué información es ese algo, entonces estamos tratando con entropía y no con información. Podríamos llamar a la entropía como el borde en una situación de abuso del lenguaje: “información inútil”. Recordar que la discusión previa dar entender que la información es sólo definida como relativa a un sistema de información de algo, por consiguiente nunca es absoluta. En este punto es donde el signo o símbolo se reconoce distinto del concepto teórico de partícula en la física estadística.

1.5 La nueva biología

Apoyándonos en la obra de *David Deutsch*, "El Tejido de la Realidad"⁶⁸ pretendemos explicar el campo de acción de la ciencia biológica y sus ramas de estudio. *David Deutsch* es un físico teórico muy conocido cuya investigación se centra en la física cuántica y el campo relativamente nuevo de la computación cuántica. Es miembro del Centro de Computación Cuántica, que forma parte de la Universidad de Oxford.

De acuerdo con Deutsch la explicación de nuestras teorías científicas actuales *son la física cuántica, evolución, cálculo y conocimiento*. Uno de los objetivos principales es mostrarnos cómo estos cuatro temas están relacionados entre sí y nos permiten una comprensión más profunda de "El Tejido de la Realidad" que cada uno de estos por sí solo es capaz de permitir. Y continúa afirmando que la combinación de nuestras mejores teorías en las cuatro áreas nos acerca a una teoría del todo. Con esa teoría del todo, lo que no significa la búsqueda de una teoría unificada de la física, que combinaría las teorías de la relatividad general, la teoría cuántica, las fuerzas nucleares y el electromagnetismo en una sola teoría. Se refiere a una teoría que nos da un profundo conocimiento de nuestro mundo en una especie superior de nivel. Es sorprendente que Deutsch lo sugiera, ya que parece que esa teoría tendría que ser reduccionista. Las teorías de la biología proporcionan *explicaciones* de la realidad más que predecir el resultado de los experimentos. Siempre hemos considerado a los biólogos para a hacer más *describiendo* la naturaleza que *explicando* la naturaleza. Consideramos que la idea alternativa de que la biología no sólo describe y predice la naturaleza, hace algo más, ya que proporciona una explicación más profunda de por qué la naturaleza se comporta de cierta manera. Deutsch alega con razón que las modalidades específicas por sí mismas no son importantes o interesantes, pero lo que es importante e interesante es la

comprensión de las leyes fundamentales que describen, explican si se quiere, la aparición de estos patrones. Una vez hemos descrito cómo la naturaleza se comporta, de preferencia con fórmulas matemáticas, ¿ya está hecho? Es un hecho empírico que la naturaleza se comporta de manera sistemática, que se puede describir con los modelos y fórmulas matemáticas. Y nos parece que no es la verdadera belleza de la vida eso. Pero no tenemos conocimiento de ninguna teoría que haga otra cosa que describir y predecir los fenómenos en la naturaleza.

Un síntoma de Deutsch y otros en la búsqueda de un significado más profundo detrás de los fenómenos de la vida es la idea de una [interpretación cuántica](#). Es una idea posible gracias a que el comportamiento de la naturaleza no se apega a la física como una descripción en términos matemáticos. Basta decir aquí que su cadena de razonamiento excluye la posibilidad de que el universo que nos rodea no constituye la totalidad de la realidad. En conclusión, hay un sentido en el que hay cosas tales como: [ambientes Cantgotu](#)⁶⁹. Pero sólo si uno acepta las definiciones más extremas de los [entornos como estructuras de información](#).

Nosotros analizamos a la biología como fenómenos emergentes sobre las que hay cosas para comprender que no pueden ser explicadas en base a teorías de nivel inferior. [Thomas Kuhn](#) sostiene que la ciencia es mucho más determinada por factores culturales, políticos y otros subjetivos. Deutsch en su propia experiencia nos dice una idea alterna de la cual simpatizamos más: la ciencia progresa de hecho sobre la base de una mente abierta a nuevas teorías, la crítica objetiva, el diálogo racional y la supervivencia de las mejores teorías. El argumento de Deutsch sugiere que la vida inteligente podría tener un efecto muy grande en el universo, y por lo tanto no puede decirse que es insignificante en términos del desarrollo a gran escala del universo. Su argumento es que con la tecnología significativa, la vida inteligente podría ser capaz de hacer grandes cosas, como el cambio del ciclo de vida de las estrellas, o la vida de organismos con reparación infinita; solo es cuestión de que se dé en el corazón de los hombres de ciencia una emoción tan fuerte que proporcione la perseverancia para alcanzar por medio de la razón tal meta.

La [coherencia matemática](#) como requisito para hacer la biología está lejos de ser un criterio suficiente para decirnos si es probable que estemos en las ideas correctas hacia la realidad. Sin embargo, la coherencia matemática tiene la ventaja de que es claramente algo estético y al mismo tiempo algo objetivo. Normalmente las condiciones físicas, químicas, genéticas y geométricas de proteínas tienen más importancia en una observación con el aparato matemático, por la posibilidad de confirmar o refutar experimentalmente el índice real de su validez.

Nuestra comprensión de la realidad llamada vida está todavía muy lejos de su objetivo, porque no sabemos cuánto es lejos o cerca. La biología moderna, atendiendo al argumento de Deutsch sobre unificación de las teorías de la [física cuántica](#), [evolución](#), [cálculo](#) y [conocimiento](#); modifica fuertemente su arquitectura para su estudio. Los nuevos campos de la biología están muy lejos de ser reducibles a leyes físicas, pero no tenemos ninguna razón para creer que el comportamiento biológico no sea, en su raíz, puramente dependiente de acciones físicas. Hoy se acepta que la biología de forma crucial obedece a las reglas de la [mecánica cuántica](#), como vaticinó [Schrödinger](#) en 1944 en su libro *¿qué es la vida?*, a partir de una dosis de humildad intelectual:

“Me parece inverosímil que nuestra comprensión del mundo represente una etapa definitiva o final, un máximo o un óptimo desde cualquier punto de vista. Con esto, no estoy queriendo decir simplemente que la continuación de nuestra investigación en las diversas ciencias, nuestros estudios filosóficos e intentos religiosos vaya a perfeccionar y mejorar nuestra presente perspectiva. No hay ningún motivo para creer que nuestro cerebro sea el supremo *nec plus ultra* de un órgano de pensamiento en el cual se refleja el mundo. Sería más razonable pensar que una especie pueda adquirir un dispositivo semejante que guarde con el nuestro la misma relación que el nuestro guarda con el de un perro o el de éste animal con el de una babosa”.⁷⁰

Schrödinger nota que un organismo vivo se mantiene sorprendentemente ordenado, a pesar de que la agitación térmica y otros comportamientos estadísticos con ella relacionados tienden a desordenar cualquier estructura constituida por muchas partículas. Así, llegamos a una segunda pregunta: ¿cómo puede ser creado y mantenido el orden (o la ordenación) de un ser vivo? Se trata de entender cómo, por ejemplo, una célula huevo ya bastante ordenada y compleja, puede generar un ser pluricelular, aún más ordenado y complejo. Schrödinger respondió esta pregunta distinguiendo dos maneras de producirse orden, ambas de interés biológico, que denominó “[orden a partir del desorden](#)” y “[orden a partir del orden](#)”. Y es que la materia viva, por la peculiar organización de sus átomos en cristales aperiódicos, absorbe entropía negativa del ambiente y se resiste a la degradación.

Lo más común es aceptar que una teoría biológica pertenece a la realidad si guarda una fuerte relación apariencia-realidad. Schrödinger desafió esta correlación de objetividad, en este mismo sentido, [Nietzsche](#) nos advierte que hay muchas maneras de hablar de un evento, y que ninguna de ellas se acerca más que las otras al modo de ser las cosas en sí mismas. Apariencia realidad, relación que muchos llaman verdad en la ciencia de la naturaleza. Al igual que en un sentido poperiano, decimos que no tenemos acceso a la verdad con los medios de la ciencia, sin embargo, pensamos que las mejores teorías (creencias) no son las que más se justifican, sino las más útiles para nuestra civilización, dado que no se conoce ninguna teoría que sea inmune a la duda de su asertividad. Puesto que la verdad es una idea absoluta y consiste su aproximación en una distancia

vaga, la tarea científica es humildemente una correspondencia lenguaje-realidad siempre inacabada, por ser indefinible la verdad con un cerebro finito y un universo de estructuras de información infinitas. Traducir nuestra experiencia científica palabra-mundo, es la **tarea de composición escrita**, misma que caracteriza la actividad de investigación científica y las prácticas disciplinares de corte científico. Pero nunca nuestra meta real es la verdad, sino la realidad, producto de un consenso dinámico dentro de las diferentes escuelas epistémicas de la ciencia. Puede ser algo extraño describir la actividad científica de esta manera, pero es importante advertir al estudiante universitario que la biología no es un asunto tecnológico y sin valores morales, sino una actividad de composición escrita de correlación con la realidad del hombre (objetividad). Sin embargo, el filósofo alemán Jürgen Habermas insiste en que no hay nada en la **noción de objetividad** salvo la noción de **acuerdo intersubjetivo**: es el acuerdo alcanzado con interlocutores en la literatura científica original, grupos de revisión o pares de trabajo, mediante discusión libre y abierta de todas las hipótesis, alcanzando la hipótesis más útil dentro de las políticas de verdad de su momento (criterios de verdad). Esto último, debería ser un marco formativo del estudiante universitario de ciencias, que sigue atrapado aún hoy en México en la idea de que instrumentos de laboratorio pueden observar sin error y determinar la realidad, que en muchos casos para empeorar las cosas ésta última se confunde con la verdad.

Campos disciplinares de la nueva biología.

La nueva organización de la biología para su estudio, se da bajo el paradigma del estudio de sistemas biológicos, a partir de la primera década del siglo XXI se reorganizan en varios contextos, entre los más relevantes destacan:

Parfraseando al prominente biólogo **Eileen E. M. Furlong⁷¹**: La **biología de sistemas** ha tenido un crecimiento explosivo en el número de personas que participan en este ámbito de la investigación y el número de publicaciones sobre el tema. Y, sin embargo, los paradigmas que subyacen en el campo no han visto una expansividad similar a los que generaron los clásicos como Mendel o Darwin. En cambio, la mayoría de los paradigmas que introducen, se han tomado de otros campos como la ingeniería, la física y las matemáticas. Como resultado, un pequeño conjunto de conceptos dominan el campo. El biólogo tradicional es visto por muchos como anticuado y tolerado sólo como una **fuentes de datos**. En este punto de vista, las ideas del biólogo pueden incluso ser consideradas irrelevantes conceptual y teóricamente. En esta perspectiva, uno mira críticamente a algunos de los paradigmas de la biología de sistemas y pregunta si las ideas del biólogo, métodos y teorías ¿realmente han quedado desfasadas? Vemos el futuro de la biología de sistemas como una estrecha

conexión entre los métodos *in vivo* e *in vitro* de la bioingeniería con modelado *in silicón* multicelulares y la **biología sintética**. Sin embargo, tome en cuenta que la literatura muestra un Efecto Mateo provocado por los intereses de la industria farmacéutica y biotecnológica que son la fuente de financiamiento principal de la biología de sistemas, en general, parece más importarles las patentes y otros registros industriales que la caza de la realidad científica.

Apoyándonos en el trabajo de Marc Vidal y Eileen E. M. Furlong, que en 2004 modelan la biología de sistemas, intentaremos brevemente describir la nueva organización de la biología moderna, ver figura 5.

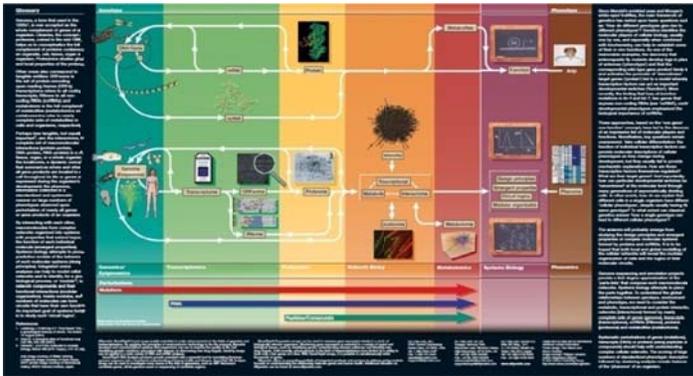


Fig. 5. Biología de sistemas⁷².

Para dar un ejemplo de los nuevos desafíos de la biología, en particular la de sistemas, citamos un artículo de la prestigiosa revista británica de MacMillan Nature, *Molecular Systems Biology*⁷³:

El diseño y síntesis de circuitos básicos funcionales son las tareas fundamentales de la biología sintética. Antes de que sea posible ingeniería de orden superior, redes genéticas que pueden realizar funciones complejas, un conjunto de herramientas de los dispositivos de base deben ser desarrolladas. Entre esos dispositivos, circuitos lógicos secuenciales se espera que sean el fundamento de los sistemas de procesamiento de la información genética. En este estudio, se presenta el diseño y la construcción de un circuito lógico secuencial genético en *Escherichia coli*. (Véase fig. 6) Puede generar resultados diferentes en respuesta a la misma señal de entrada sobre la base de su estado interno, y "memorizar" las salidas. El circuito se compone de dos partes: (1) un módulo de conmutación de memoria biestable y (2) un promotor de doble módulo NI, puerta reprimida. Los dos módulos fueron diseñados de forma individual, y se acoplan entre sí por el ajuste de las piezas de interconexión a través de la evolución dirigida. Después de puesta a punto, el

circuito podría ser varias veces, en su defecto provocado por la misma señal de entrada, sino que funciona como un pulsador en el interruptor de empuje.

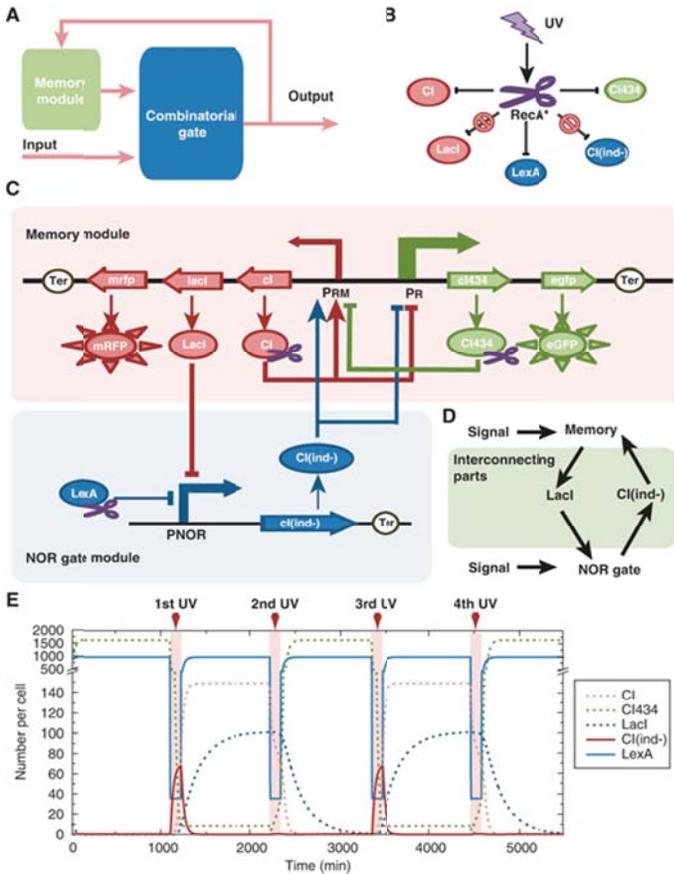


Fig. 6. Circuito lógico de secuencia genética.

Fuente: Chunbo Lou, (2010) Synthesizing a novel genetic sequential logic circuit: a push-on push-off switch *Molecular Systems Biology* 6 (350) <http://www.nature.com/msb/journal/v6/n1/full/msb20102.html>

a) **Biología Cuántica.(Quantum Biology)**

La física cuántica parece la parte de la física más alejada de la biología, ya que la coherencia cuántica parece poco importante en macromoléculas bioquímicas. Sin embargo, el estudio de la fotosíntesis en algas indica que su alta eficiencia es debida al uso de la coherencia cuántica. Por primera vez, dicho fenómeno ha sido observado experimentalmente a temperatura ambiente (antes se había observado por debajo de 77 K). Las proteínas fotosintéticas que absorben fotones solares y excitan electrones en moléculas de clorofila actúan como un computador cuántico (véase fig. 7).

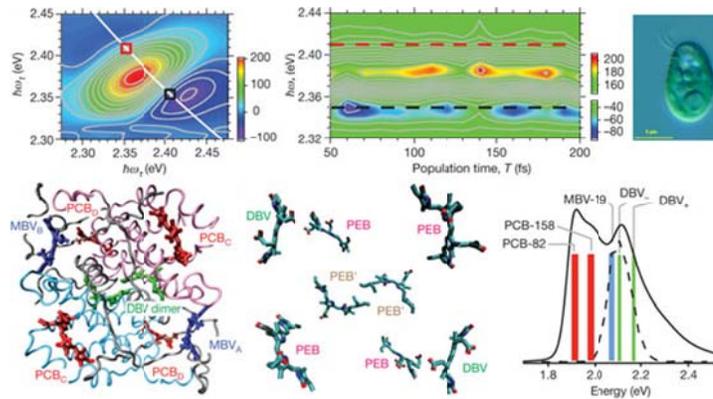


Fig. 7. Fotosíntesis a temperatura ambiente.

Fuente: Elisabetta Collini, Cathy Y. Wong, Krystyna E. Wilk, Paul M. G. Curmi, Paul Brumer & Gregory D. Scholes (2009) *Coherently wired light-harvesting in photosynthetic marine algae at ambient temperature* Nature 463, 644-647
<http://www.nature.com/nature/journal/v463/n7281/full/nature08811.html>

b) Biología Genómica/epigenómica (Genomics/epigenomics Biology)

Lectura de la información del genoma (bioinformática) depende de la interacción compleja de cómo el ADN está empaquetado por proteínas. Una nueva era se abre para los biólogos que participan en la comprensión de los sistemas celulares. Describen el tipo de conocimientos sin precedentes que están surgiendo de las investigaciones de cómo un único genoma de los mamíferos puede ser regulado para producir diferentes tipos de células.

Fuente: Tarjei S. Mikkelsen, et al. (2007) *Genome-wide maps of chromatin state in pluripotent and lineage-committed cells.* Nature 448, 553-560
<http://www.nature.com/nature/journal/v448/n7153/full/nature06008.html>

c) Biología Transcriptómica (Transcriptomics biology)

Advenimiento de la genómica funcional ha permitido a las biociencias moleculares un largo camino hacia la caracterización de los componentes moleculares de la vida. Sin embargo, el reto para la biología en general es entender cómo funcionan los organismos. Al descubrir cómo se plantea en función de las interacciones dinámicas, biología de sistemas se refiere a la carencia de conocimiento entre las moléculas y la fisiología. Los mejores sistemas establecen la biología molecular que identifica las redes de interacción sobre la base del comportamiento molecular, correlación observada en todos los estudios "ómicos". La biología de los sistemas de fondo examina los mecanismos mediante los cuales las propiedades funcionales surgen en las interacciones de los componentes conocidos de los principios que sustentan la función celular. RNA-Seq es un enfoque desarrollado recientemente para transcriptoma de perfiles que utiliza tecnologías de secuenciación de

profundidad. Los estudios que utilizan este método ya han alterado nuestro punto de vista de la magnitud y la complejidad de transcriptomas eucariotas. RNA-Seq también proporciona una medición mucho más precisa que otros métodos de los niveles de transcripción y de sus isoformas.

Fuente: Zhong Wang, Mark Gerstein & Michael Snyder (2009) RNA-Seq: a revolutionary tool for transcriptomics. Nature Reviews Genetics 10, 57-63 <http://www.nature.com/nrg/journal/v10/n1/full/nrg2484.html>

d) Biología Proteómica (Proteomic biology)

Los éxitos recientes ilustran el papel de la masa proteómica, la espectrometría de masas es una herramienta indispensable para la biología molecular, celular y para el emergente campo de la biología de sistemas. Estos incluyen el estudio de las interacciones proteína-proteína a través de aislamientos de afinidad basada en una escala pequeña y grande de proteoma, la asignación de los orgánulos numerosos, la descripción concurrentes del genoma y el proteoma parásito de la malaria, y la generación de perfiles de proteínas cuantitativas de diversas especies. La capacidad de la espectrometría de masas para identificar y, cada vez más, para cuantificar con precisión miles de proteínas de muestras complejas se puede esperar un impacto en términos generales en la biología y la medicina.

Fuente: Benjamin F. Cravatt, Gabriel M. Simon & John R. Yates III (2007) Review Article The biological impact of mass-spectrometry-based proteomics Nature 450, 991-1000

<http://www.nature.com/nature/journal/v450/n7172/full/nature06525.html>

e) Biología de Redes de trabajo (Network biology)

Comprender la organización funcional de la célula sistemáticamente, Catálogo de todas las moléculas y sus interacciones dentro de una célula viva. Hay una clara necesidad de entender cómo estas moléculas y las interacciones entre ellos determinar la función de esta maquinaria de enorme complejidad, tanto de forma aislada y cuando están rodeadas por otras células. Los rápidos avances en la biología de la red indican que las redes celulares se rigen por leyes universales y ofrecen un nuevo marco conceptual que podría revolucionar nuestra visión de la biología y la patología de la enfermedad en el siglo XXI.

Fuente: Piano, F., et al. (2006) C. elegans network biology: a beginning. WormBook, ed. The C. elegans Research.

http://www.wormbook.org/chapters/www_networkbio/networkbio.html

f) Biología Metabolómica (Metabolomics Biology)

Las nuevas técnicas para la adquisición de datos metabolómicos siguen apareciendo. Esos datos requieren condiciones adecuadas de almacenamiento en bases de datos correctamente configuradas, el cual permite determinar el nivel de **metabolomas** microbianos (cientos de

metabolitos principales) y permitir que la naturaleza, organización y control de las redes metabólicas se investigue. Una variedad de algoritmos para la reconstrucción de la red metabólica acoplados a modelar algoritmos, son el sustantivo para el desarrollo de la red metabólica y biología de sistemas. Incluso modelos cualitativos de las redes metabólicas, al ser sometidos a las limitaciones estequiométricas, puede ser muy informativo, y son el primer paso a los modelos cuantitativos, la única que puede permitir la verdadera representación de los sistemas bioquímicos complejos. A diferencia de las **vías de señalización**, las redes metabólicas están sujetas a estrictas limitaciones **estequiométricas**. La metabolómica amplifica los cambios en el proteoma, y representa más de cerca el **fenotipo** de un organismo. Recientes avances permiten la producción (y codificación legible por ordenador como SBML) de modelos de redes metabólicas reconstruyendo a partir de secuencias del genoma, así como las medidas experimentales de gran parte del metaboloma.

Fuente: Mo ML, Palsson (2009) Understanding human metabolic physiology: a genome-to-systems approach. Trends Biotechnol. 27(1):37-44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19010556>

g) Biología Fenómica (Phenomics Biology)

Con los avances en las tecnologías de genotipo de alto rendimiento, el paso limitante de la velocidad de las investigaciones genéticas a gran escala se ha convertido en la colección del fenotipo sensible y específico, la información en una amplia muestra de participantes. Los médicos creen que desempeña un papel fundamental para el éxito de los estudios de genética porque la clínica puede aumentar sustancialmente el poder de estudio mediante la reducción de errores de medición y mejorar la precisión diagnóstica para la investigación. Fenómica es la medición y el análisis sistemático de los rasgos cualitativos y cuantitativos, incluyendo la evolución clínica, y los métodos de imagen, para el perfeccionamiento y la caracterización de un fenotipo. La fenómica requiere fenotipificación de profundidad, la percepción de una amplia base de fenotipos con la resolución y análisis de la Fenómica, integrado por la construcción de mapas de calor, análisis de conglomerados, la minería de textos y análisis de rutas. En el pasado, los biólogos han caracterizado a las respuestas de una amplia gama de especies de plantas a su entorno. Como resultado, los datos fenotípicos de cientos de experimentos están ahora a disposición del público. Lamentablemente, esta información no está estructurada de una manera que permita el análisis cuantitativo y comparativo. Nuestro objetivo es llenar este vacío mediante la construcción de una gran base de datos que actualmente contiene los datos de los experimentos en 1000 y 800

especies. El enfoque actual, que nos referimos como "meta-phenomics", representa un valioso instrumento para comprender la respuesta integrada de las plantas al medio ambiente y podrían servir de referencia para los futuros esfuerzos de fenotipificación, así como para la modelización de los efectos del cambio global en tanto especies silvestres y cultivos.

Fuente: Poorter H, Niinemets U, Walter A, Fiorani F, Schurr U. (2010) Un método para construir curvas de dosis-respuesta para una amplia gama de factores ambientales y características de las plantas por medio de un meta-análisis de los datos fenotípicos. J Exp Bot. [Epub ahead of print] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>

Constrúyase un documento de revisión corta, viviendo los rigores intelectuales de su composición escrita, formato de comunicación bajo alguna norma de estilo editorial y cuidando la calidad de las fuentes de información (vigencia, relevancia, factor de impacto y pertinencia) y su terminología especializada. Y prepare una exposición argumentativa para defender su trabajo, bajo el esquema intelectual llamado discusión.



Fig. 8. ¡Los jóvenes requieren una oportunidad para conocer la ciencia de la vida más allá de los límites de sus profesores y sus notas!

Terminología

Ácidos nucleicos, Acumulación de mutaciones, Alelos, Alométrica, Ambientes Cantgotu, Argumentos, Argumentos antrópicos, Autocatalítica, Bacterias, Bioinformación, Biología cuántica, Biología de Redes de trabajo, Biología de sistemas, Biología fenomica, Biología genómica, Biología metabolómica, Biología proteómica, Biología sintética, Biología transcriptómica, Biomasa, Biósfera, Células HeLa, Cell Cycle Models, Coherencia matemática, Complejidad, Compuestos químicos, Concepto científico, Concepto filosófico, Desafío cognitivo, Dicotomía, Distribución de densidad, Distribución estadística, Ecuación de réplica, Ecuaciones de Poisson, Entropía, Epistemología, Epítopes conformacionales, Equilibrio puntuado, Equilibrio químico, Estabilidad mecánica, Estado físico, Estequiometría, Evolución, Factor de impacto, Fenómeno discreto, Fenomenología, Fenómica, Formas caóticas, Genómica, Grados de libertad, Incertidumbre, Información, Interdisciplinariedad, Investigación científica, Materia inorgánica, Mecánica cuántica, Membrana celular, Momento físico, Mutaciones, Objetividad, Pleiotropía antagonica, Polipéptido, Postura filosófica, Potenciales químicos, Práctica científica, Prebiótico, Precámbrico tardío, Problema científico, Producto químico, Proteínas, Proteómica, Protistas, Quirales, Racionalista, Revistas indexadas, Robustez mutacional, Selección natural, Sistema de conocimiento, Talento, Tamaño de muestra unidad, Teoría de campos, Teoría de juegos, Theory Cell, Theory Life, Termodinámica, Tiempo cinemicrográfico, Transcriptómica, Universo subalterno, Variable aleatoria, Vida,

Glosario

Ácidos nucleicos	Macromoléculas que constituyen el material genético, expresado mediante secuencia de monómeros llamados nucleótidos y unidos mediante enlaces fosfodiéster
Alelos	Una de las formas variantes de un gen en un locus (posición) o de un marcador particular en un cromosoma
Alométrica	Cambios de dimensión relativa de las partes corporales correlacionados con los cambios en el tamaño total
Argumentos	Razonamiento empleado para demostrar, explicar y persuadir, formado por más de dos proposiciones
Argumentos antrópicos	Principios que establecen que cualquier teoría válida sobre el universo tiene que ser consistente con la existencia del ser humano. En otras palabras: <i>"Si en el Universo se deben verificar ciertas condiciones para nuestra existencia, dichas condiciones se verifican ya que nosotros existimos"</i> .
Autocatalítica	Colección de entidades donde cada una de estas puede ser creada catalíticamente por otras entidades dentro del conjunto, de manera que el conjunto es capaz de catalizar su propia producción.
Bacterias	Microorganismos unicelulares, procariotas, tamaño 0,5 - 5 μm de diversas formas, incluyendo esferas, barras y hélices. Generalmente poseen una pared celular de peptidoglicano. Muchas disponen de flagelos o de otros sistemas de desplazamiento
Bioinformación	Campo de informática y la teoría de la información geométrica y simbólica de la vida
Biología cuántica	Campos de investigación... [donde]... se trata de problemas biológicos para cuyo análisis es menester acudir a la física cuántica"
Biología de sistemas	Campo de investigación interdisciplinaria de los procesos biológicos en el que las interacciones de los elementos, internos y externos, que influyen en el desarrollo del proceso se representan con un sistema matemático
Biología metabolómica	Conjunto de ciencias y técnicas dedicadas al estudio completo del sistema biológico constituido por moléculas, intermediarios metabólicos, metabolitos, hormonas y otras moléculas señal
Biología sintética	Reúne la ingeniería y las ciencias de la vida para diseñar y construir nuevos insumos biológicos que no existen en el mundo natural (organismos y artefactos) o para

	modificar los diseños existentes en los sistemas biológicos
Biomasa	Materia total de los seres que viven en un lugar determinado, expresada en peso por unidad de área o de volumen
Biósfera	Sistema material formado por el conjunto de los seres vivos propios del planeta Tierra, junto con el medio físico que les rodea y que ellos contribuyen a conformar
Células HeLa	Línea de células epiteliales humanas procedentes de un carcinoma cervical, primeras células humanas de las cuales se estableció una línea celular permanente
Coherencia matemática	Rigor de lógico
Complejidad	El grado mayor en el que se puede mantener la coherencia de argumentos formado por términos no lógicos y operadores lógicos.
Compuestos químicos	Sustancia formada por la unión de dos o más elementos de la tabla periódica, y tiene fórmula química
Concepto científico	Cualquier conocimiento susceptible de una evolución intersubjetiva de su grado de verdad sobre cualquier porción del universo verificado completamente o parcialmente
Concepto filosófico	Instrumento de exploración de la realidad, renovado sistemáticamente por la actividad del pensar y que sirve para delinear los paradigmas de las escuelas del pensamiento
Dicotomía	Fenómeno que implica la separación en dos elementos o partes, especialmente cuando son opuestos: bipartición
Distribución estadística	Función que asigna a cada suceso definido sobre la variable aleatoria la probabilidad de que dicho suceso ocurra
Ecuaciones de Poisson	Ecuación en derivadas parciales con una amplia utilidad en electrostática, ingeniería mecánica y física teórica. Aplicada en el estudio de las macromoléculas describe el equilibrio estático de una membrana ,esto es: esta ecuación gobierna la deflexión de la membrana sometida a tensiones internas caracterizadas por el parámetro bajo la acción de la carga
Epistemología	Rama de la filosofía cuyo objeto de estudio es el conocimiento: circunstancias históricas, psicológicas y sociológicas que llevan a su obtención, y criterios por los cuales se justifica o invalida
Epítopes conformacionales	El epítotope o determinante antigénico es la región de una proteína o antígeno que es reconocida por un anticuerpo y que se une a él para formar el complejo antígeno-anticuerpo. Están constituidos por aminoácidos que, aunque están alejados en la secuencia primaria de la proteína, se aproximan cuando esta se pliega para lograr su estructura tridimensional.
Equilibrio puntuado	Es una teoría en biología evolutiva que propone que en la mayoría de la reproducción sexual, las especies experimentaran pocos cambios evolutivos para la mayoría de su historia geológica, permaneciendo en un estado extendido de inmovilización
Equilibrio químico	El estado en el que las actividades químicas o las concentraciones de los reactivos y los productos no tienen ningún cambio neto en el tiempo. Este sería el estado que se produce cuando el proceso químico evoluciona hacia adelante en la misma proporción que su reacción inversa.
Estequiometría	Rama de la química que se ocupa de calcular la relación entre las cantidades de sustancias que intervienen en un equilibrio de las reacciones químicas de reacción o que combinan para formar un compuesto químico
Fenomenología	Es una meditación lógica que pretende superar las propias incertidumbres de la lógica, orientándose hacia y con un lenguaje o <i>logos</i> que excluya la incertidumbre entre la relación que hay entre los hechos (fenómenos) y el ámbito en que se hace presente esta realidad
Fenómica	Es el estudio de la naturaleza de los fenotipos y la forma en que se determinan, en particular cuando se estudia en relación con el conjunto de todos los genes
Membrana celular	Estructura laminar que engloba a las células, define sus límites y contribuye a mantener el equilibrio entre el interior (medio intracelular) y el exterior (medio extracelular) de éstas. Compuesta por una lámina que sirve de "contenedor" para el citosol y los distintos compartimentos internos de la célula, así como también otorga protección mecánica. Está formada principalmente por fosfolípidos, colesterol, glúcidos y proteínas.
Mutaciones	Es una alteración o cambio en la información genética (genotipo) de un ser vivo que produce un cambio de características, que se presenta súbita y espontáneamente, y que se puede transmitir o heredar a la descendencia.

Objetividad	Imparcialidad con que se trata o se considera un asunto prescindiendo de las consideraciones y los criterios personales o subjetivos.
Pleiotropía antagónica	Teoría mantenida durante largo tiempo sobre la causa de senectud considerada como el declive de la fuerza de selección natural como una función de la edad de las células somáticas adultas
Polipéptido	Nombre utilizado para designar un péptido de tamaño suficientemente grande; como orientación formado por una cadena de entre 10 y 50 aminoácidos
Postura filosófica	Definición teórica y práctica frente a una interrogación de la realidad
Potenciales químicos	Es la variación en una función de estado termodinámica característica por la variación en el número de moléculas. Dependiendo de las condiciones experimentales, la función de estado termodinámica característica es o bien la <i>energía interna</i> , la <i>entalpía</i> , la <i>energía libre de Gibbs</i> , o la <i>energía libre de Helmholtz</i> .
Precámbrico tardío	Es la segunda división geológica del Tiempo Precámbrico. Comienza hace 3.800 millones de años (después del Eón Hadeico) y finaliza hace 2.500 millones de años (cuando comienza el Eón Proterozoico) durando 1300 millones de años.
Producto químico	Es un conjunto de compuestos químicos (aunque en ocasiones sea uno solo) destinado a cumplir una función. Generalmente el que cumple la función principal es un solo componente, llamado componente activo
Proteínas	Son macromoléculas formadas por la unión de varios aminoácidos, unidos mediante enlaces peptídicos, están compuestas por carbono, hidrógeno, oxígeno y nitrógeno. La mayoría también contienen azufre y fósforo. El orden y disposición de los aminoácidos en una proteína depende del código genético.
Proteómica	Es el estudio y caracterización de todo el conjunto de proteínas expresadas de un genoma (proteoma), permite identificar, categorizar y clasificar las proteínas con respecto a su función y a las interacciones que establecen entre ellas. De este modo, se pueden caracterizar las redes funcionales que establecen las proteínas y su dinámica durante procesos fisiológicos y patológicos.
Protistas	Son aquellos organismos eucariontes que no pueden clasificarse dentro de alguno de los otros tres reinos eucarióticos: Fungi, Animalia o Plantae. Se desarrollan en ambientes terrestres húmedos o en el medio interno de otros organismos. Pueden ser unicelulares o pluricelulares, están dotadas de movilidad por reptación o por cilios y flagelos, son autótrofos o heterótrofos. Algunos presentan simultáneamente los dos modos de nutrición. Son de origen aerobios y algunos son secundariamente anaerobios, tras haberse adaptado.
Quirales	Isómeros que son imágenes especulares (una es la imagen en el espejo de la otra) se llaman enantiómeros. Estas moléculas no son superponibles con sus imágenes especulares, carecen de ejes de rotación
Racionalista	Que coloca la razón por encima de los sentimientos y las emociones, y asume que todo el universo es posible de ser racionalizado
Revistas indexadas	Son aquellas publicaciones periódicas de carácter científico y tecnológico contenidas en las bases de datos y que han pasado por un proceso de selección y análisis por parte de las instituciones o empresas documentarias que se realizan.
Selección natural	Es un mecanismo evolutivo que se define como la reproducción diferencial de los genotipos en el seno de una población biológica. La formulación clásica de la selección natural establece que las condiciones de un medio ambiente favorecen o dificultan, es decir, seleccionan la reproducción de los organismos vivos según sean sus peculiaridades
Sistema de conocimiento	Organización coherente de instrumentos epistemológicos que gestión la información y la transforman en representaciones hipotéticas de la realidad
Talento	Es una manifestación de la inteligencia emocional y es una aptitud o conjunto de aptitudes o destrezas para realizar una tarea determinada en forma exitosa
Teoría de campos	Es el conjunto de principios y técnicas matemáticas que estudia la dinámica y distribución espacial de un campo físico
Teoría de juegos	Es un área de la matemática aplicada que utiliza modelos para estudiar interacciones en estructuras formalizadas de incentivos (los llamados <i>juegos</i>) y llevar a cabo procesos de decisión
Termodinámica	Es una rama de la física que estudia los efectos de los cambios de magnitudes de los sistemas a un nivel macroscópico. Constituye una teoría fenomenológica, a partir de razonamientos deductivos, que estudia sistemas reales, sin modelizar y sigue un método experimental. Los cambios estudiados son los de temperatura, presión y

	volumen, aunque también estudia cambios en magnitudes como la imanación, el potencial químico, la fuerza electromotriz, la gravedad y el estudio de los medios continuos en general
Transcriptómica	La transcriptómica estudia y compara transcriptomas , es decir, los conjuntos de ARN mensajeros o transcritos presentes en una célula, tejido u organismo. La transcriptómica se caracteriza por el monitoreo y análisis de expresión simultáneo de muchos genes utilizando macro- o micro-matrices de ADN (microarrays o chips de ADN).
Variable aleatoria	Es una función real definida en el espacio muestral asociado a un experimento aleatorio, Ω . También se le llama variable de azar o variable estocástica, y significa cantidad que puede tomar varios valores imprevistos.

Referencias

- ¹ Sagan, C. (2009) *El cerebro de broca*. Barcelona: Drakontos, p. 33.
- ² Lagercrantz, H., Hanson, M. & Evrard P. (2002) *The newborn brain*. United Kingdom: Cambridge, p. 1-29
- ³ Changeux, J-Pierre (2005) *El hombre de verdad*. México: FCE, p. 11-40
- ⁴ Penrose, R. (2007) *Las sombras de la mente*. Barcelona: Crítica. p.28
- ⁵ Landau, Lev-Lifshitz, E. (1979) *Mecánica* (Vol I del curso de Física Teórica). Moscú: Ed. Mir Moscú. p. 1- 4. Recuperado 10 de Febrero de 2010, de http://www.elibros.cl/ficha_libro.php?id=79
- ⁶ Shannon, C. E. (1948) *A Mathematical Theory of Communication*. The Bell System Technical Journal, 27: 379-423, 623-656. Recuperado 10 de Febrero de 2010, de <http://plan9.bell-labs.com/cm/ms/what/shannonday/shannon1948.pdf>
- ⁷ Navascués, G. (2006) *Física estadística*. Madrid: UAM. Recuperado 10 de Febrero de 2010, de http://www.uam.es/personal_pdi/ciencias/gnavascu/Estadistica/FisicaEstadistica.html
- ⁸ Ary L. Goldberger, Luis A. N. Amaral, Jeffrey M. Hausdorff, Plamen Ch. Ivanov, C.-K. Peng, y H. Eugene Stanley (2002) *Fractal dynamics in physiology: Alterations with disease and aging*. PNAS 99:2466-2472 Recuperado 10 de Febrero de 2010, de <http://reylab.bidmc.harvard.edu/heartsongs/pnas-2002-99-2466.pdf>
- ⁹ Michael B. Wyatt And Harry Y. Mcsween Jr. (2002) Spectral evidence for weathered basalt as an alternative to andesite in the northern lowlands of Mars. Nature 417, 263 - 266. Recuperado 10 de Febrero de 2010, de <http://www.nature.com/nature/journal/v417/n6886/full/417263a.html>
- ¹⁰ Leopoldo García Colín Scherer. (2002) El Concepto de la Entropía. El Colegio Nacional. Recuperado 2 de agosto de 2002, de <http://148.216.10.84/ARTECULTURA/entropia.htm>
- ¹¹ Shreeta Acharya, et al (1990) Thermodynamic analysis of ligand binding to wingend bean agglutinin reveals its specificity for terminally monofucosylated h-reactive sugars. J. of biological chemistry 254(20): 11586-11594 Recuperado 10 de Febrero de 2010, de <http://www.jbc.org/content/265/20/11586.full.pdf>
- ¹² Tom Kirchhausen. (2002) Single-handed recognition of a sorting traffic motif by the GGA proteins. Nature Structural Biology 9, 241 - 244 Recuperado 10 de Febrero de 2010, de http://www.idi.harvard.edu/uploads/investigators/Nat_Struct_Biol_2002_Kirchhausen.pdf
- ¹³ Khédidja Mosbahi, Christelle Lemaître, Anthony H. Keeble, Hamid Mobasheri, Bertrand Morel, Richard James, Geoffrey R. Moore, Edward J.A. Lea, Colin Kleanthous. (2002) The cytotoxic domain of colicin E9 is a channel-forming endonuclease. Nature Structural Biology 9, 476 - 484 Recuperado 10 de Febrero de 2010, de <http://www.nature.com/nsmb/journal/v9/n6/abs/nsb797.html>
- ¹⁴ Katrin Bussell, (2002) Membrane Dynamics Destination lipid rafts, Nature Reviews Molecular Cell Biology 3:399
- ¹⁵ Alberto Chamorro Belmont. Concepción Física Contemporánea del Universo. Departamento de Física Teórica e Historia de la Ciencia Universidad del País Vasco. Recuperado 10 de Febrero de 2010, de http://casanchi.com/casanchi_2001/001_CONCEPCIONFISICA.pdf
- ¹⁶ Patricio T. Díaz Pazos. A horcajadas en el tiempo. Recuperado 10 de Febrero de 2010, http://www.astrocosmo.cl/h-foton/h-foton_00.htm
- ¹⁷ La Teoría del Todo, según Stephen Hawking. Abelardo Gil-Fournier, Red científica. Recuperado 10 de Febrero de 2010 <http://www.redcientifica.com/doc/doc199908210004.html>

-
- ¹⁸ González-Miranda, J. M. (2004). Synchronization and Control of Chaos. An introduction for scientists and engineers, Imperial College Press. Recuperado 10 de Febrero de 2010, de http://www.ee.cityu.edu.hk/~gchen/pdf/book_review_06.pdf
- ¹⁹ Hardin, G. (1960). The competitive exclusion principle, *Science* 131, 1292-1297. Recuperado 18 de marzo de 2010, de http://www.sciencemag.org/cgi/pdf_extract/131/3409/1292
- ²⁰ F. Herrmann (1999) Equilibria in the troposphere. Recuperado 18 de marzo de 2010, de <http://arxiv.org/ftp/arxiv/papers/0810/0810.3375.pdf>
- ²¹ Eigen, M. and P. Schuster (1979). *The hypercycle. A principle of natural self-organization*, Springer-Verlag, Berlin
- ²² Bailey, J. (1998) Circular polarization in star-formation regions: implications for biomolecular homochirality. *Science* 281, 672-674. Recuperado 18 de marzo de 2010, de <http://www.sciencemag.org/cgi/content/abstract/sci.281/5377/672>
- ²³ Finnegan S, Payne JL, and Wang SC. (2008) The Red Queen revisited: reevaluating the age-selectivity of Phanerozoic marine genus extinctions. *Paleobiology* 34: 318-341. Recuperado 18 de marzo de 2010, de http://pangea.stanford.edu/~jlpayne/Finnegan_et_al_2008_Paleobiology.pdf
- ²⁴ Hawking, Stephen W. (1988) *Historia del tiempo*, Editorial Crítica. p.166.
- ²⁵ Alvarez J. C. et al (2004) Kant, la geometría y el espacio. *RDU* 5(11):2-14 Recuperado 18 de marzo de 2010, de http://www.revista.unam.mx/vol.5/num11/art83/dic_art83.pdf
- ²⁶ Caruso, F. & Moreira Xavier, R. (1987) On the physical problem of spatial dimensions: an alternative procedure to stability arguments”, *Fundamenta Scientiæ* 8, (1), pp. 73-91. Recuperado 18 de marzo de 2010, de http://arxiv.org/PS_cache/arxiv/pdf/0806/0806.0684v1.pdf
- ²⁷ Russell, Bertrand (1897) *An Essay on the Foundations of Geometry*. Cambridge: University Press Recuperado el 29 de Marzo de 2010, de http://books.google.com.mx/books?id=_35Mdp3aywwC&printsec=frontcover&dq=Russell,+Bertrand,+An+Essay+on+the+Foundations+of+Geometry&source=bl&ots=ttlZ21rfaI&sig=Hq-svjFRkUM6ef_VUe_KfZZ7m7U&hl=es&ei=AvGwS6XZJJPwSQOixImMDA&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=2&ved=0CBAQ6AEwAQ#v=onepage&q=&f=false
- ²⁸ Urey, H.C. & Miller, S. (1959) Organic compound synthesis on the primitive earth. *Science* 130, p. 245-251; “Origin of Life” (reply to letter by S.W. Fox). *Science* 130, pp. 1622-1624 Recuperado el 29 de Marzo de 2010, de http://www.sciencemag.org/cgi/pdf_extract/117/3046/528
- .
- ²⁹ Laurence D. Mueller and Michael R. Rose (1996) Evolutionary theory predicts late-life mortality plateaus. *PNAS* 93: 15249-15253. Recuperado el 29 de Marzo de 2010, de <http://www.pnas.org/content/93/26/15249.full?sid=1d6eab61-bf1e-45e3-bac3-19672d5adc74>
- ³⁰ Michael R. Rose, Mark D. Drapeau, Puya G. Yazdi, Kandarp H. Shah, Diana B. Moise, Rena R. Thakar, Casandra L. Rauser, and Laurence D. Mueller (2002) Evolution of late-life mortality in *Drosophila melanogaster*. *Evolution*. r; 56(10): 1982–1991. Recuperado el 29 de Marzo de 2010, de [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12449485?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_SingleItemSuppl.Pubmed_Discovery_RA&linkpos=2&log\\$=relatedarticles&logdbfrom=pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12449485?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_SingleItemSuppl.Pubmed_Discovery_RA&linkpos=2&log$=relatedarticles&logdbfrom=pubmed)
- ³¹ LA de Gavrillov, Gavrillova NS. Modelos del fallo de los sistemas en el envejecimiento. En: Conec de P Michael (redactor): *Manual de los modelos para el envejecimiento humano*, Burlington, MA: Prensa académica de Elsevier, 2006. 45-68. Recuperado el 29 de Marzo de 2010, de <http://longevity-science.org/Failure-Models-2006.pdf>
- ³² Butler RN, Miller RA, Perry D, Carnes BA, Williams TF, Cassel C, Brody J, Bernard MA, Partridge L, Kirkwood T, Martin GM, Olshansky SJ (2008) New model of health promotion and disease prevention for the 21st century. *BMJ*. 8(337):a399. Recuperado el 29 de Marzo de 2010, de <http://www.bmj.com/content/337/bmj.a399>
- ³³ Bradley J. Willcox, Timothy A. Donlon, Qimei ÉI, Randi Chen, John S. Grove, Katsuhiko Yano, Kamal H. Masaki, D. Craig Willcox, Beatriz Rodríguez, y J. David Curb (2008) Genotipo FOXO3A está fuertemente asociada con la

longeidad humana. Proc Natl Acad Sci U S A. 105(37): 13987-13992. Recuperado el 29 de Marzo de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18765803>

³⁴ M. Tatar, A. Kopelman, D. Epstein, M. P. Tu, C. M. Yin, and R. S. Garofalo (2001) A mutant *Drosophila* insulin receptor homolog that extends life-span and impairs neuroendocrine function. *Science* 292(5514): 107–110. Recuperado el 29 de Marzo de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11292875>

³⁵ Partridge L, Fowler K(1992) Direct and correlated responses to selection on age at reproduction in *Drosophila* *Melanogaster*. *Evolution* 46:76–91. Recuperado el 29 de Marzo de 2010, de <http://www.jstor.org/pss/2409806>

³⁶ Steven M. Stanley (1973) An Ecological Theory for the Sudden Origin of Multicellular Life in the Late Precambrian *PNAS* 70(5): 1486-1489. Recuperado el 29 de Marzo de 2010, de <http://www.pnas.org/content/70/5/1486.abstract?sid=eb1701ff-a20c-4878-ac24-f843fe7f72b7>

³⁷ K. J. Peterson, M. A. McPeck, and D. A. D. Evans (2005) Tempo and mode of early animal evolution: inferences from rocks, Hox, and molecular clocks *Paleobiology* 31(2_Suppl): 36-55. Recuperado el 29 de Marzo de 2010, de http://paleobiol.geoscienceworld.org/cgi/content/abstract/31/2_Suppl/36

³⁸ J James H. Brown, James F. Gillooly, Andrew P. Allen, Van M. Savage, Geoffrey B. West (2004) Toward a metabolic theory of ecology. *Ecology*: Vol. 85, No. 7, pp. 1771-1789. Recuperado el 29 de Marzo de 2010, de <http://www.esajournals.org/doi/abs/10.1890/03-9000>

³⁹ Ernest SKM, Enquist BJ, Brown JH, Charnov EL, Gillooly JF, Savage VM, White EP, Smith FA, Hadly EA, Haskell JP (2003) Thermodynamic and metabolic effects on the scaling of production and population energy use. *Ecol Lett* 6:990–995. Recuperado el 29 de Marzo de 2010, de <http://www3.interscience.wiley.com/journal/118853105/abstract>

⁴⁰ Henry Eyring and Betsy J. Stover (1970) The Dynamics of Life, *Proceedings of the National Academy of Sciences* 66(2):441-44. Recuperado el 29 de Marzo de 2010, de <http://www.pnas.org/content/66/2/441.full.pdf+html?sid=eb1701ff-a20c-4878-ac24-f843fe7f72b7>

⁴¹ Henry Eyring, Betsy J. Stover, and Russell A. Brown (1971) The Dynamics of Life, V. Applying the Steady-State Theory of Mutations to Human Cancer. *PNAS* 68: 1670-1672. Recuperado el 29 de Marzo de 2010, de <http://www.pnas.org/content/68/8/1670.full.pdf+html>

⁴² Henry Eyring, Blake Robertson, Chih Chien Chu, and Terrell Andersen (1974) Atmospheric Corrosion *PNAS* 71: 245-247. Recuperado el 29 de Marzo de 2010, de <http://www.pnas.org/content/71/2/245.abstract>

⁴³ J. Reisert and D. Restrepo (2009) Molecular Tuning of Odorant Receptors and Its Implication for Odor Signal Processing *Chem Senses* 34 (7): 535-545. Recuperado el 29 de Marzo de 2010, de <http://chemse.oxfordjournals.org/cgi/content/abstract/34/7/535>

⁴⁴ Lukasz Salwinski.(2004) *In silico simulation of biological network dynamics*. *Nature Biotechnology* 5(8): 1017-1019 Recuperado el 29 de Marzo de 2010, de <http://www.doe-mpi.ucla.edu/Reprints/229%20In%20Silico%20simulation%20of%20biological%20networks.%20Nature%20Biotech%202004.pdf>

⁴⁵ Eigen M (1971) *Selforganization of matter and the evolution of biological macromolecules*. *Naturwissenschaften* 58:465–523. Recuperado el 29 de Marzo de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4942363?dopt=Abstract>

⁴⁶ Adami C, Belew RK, Kitano H, Taylor CE, Hogeweg P (1998) *in Proceedings of the Sixth International Conference on Artificial Life, On searching generic properties of non-generic phenomena: An approach to bioinformatics theory formation*, eds Adami C, Belew RK, Kitano H, Taylor CE(MIT Press, Cambridge, MA), pp 285–294. Recuperado el 29 de Marzo de 2010, de <http://igitur-archive.library.uu.nl/bio/2001-1217-154954/Alife.pdf>

⁴⁷ D. Carl Freeman, Lionel G. Klikoff, and Henry Eyring (1974) Applications of the Survival Theory to Ecology *PNAS* 71: 4332-4335. Recuperado el 29 de Marzo de 2010, de <http://www.pnas.org/content/71/11/4332.full.pdf+html>

⁴⁸ Thomas Kuczek and David E. Axelrod (1986)The importance of clonal heterogeneity and interexperiment variability in modeling the eukaryotic cell cycle *Mathematical Biosciences* 79(1): 87-96. Recuperado el 29 de Marzo de 2010, de http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6VHX-45FSKM6-4K&_user=10&_coverDate=05%2F31%2F1986&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_sort=d&_docanchor=&view=c&

[_searchStrId=1273474982&_rerunOrigin=scholar.google&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=0bb761ab59f3e3b6a74b270d7cbb5d4d](#)

- ⁴⁹ Claude Gérard and Albert Goldbeter (2009) Temporal self-organization of the cyclin/Cdk network driving the mammalian cell cycle PNAS106: 21643-21648. Recuperado el 29 de Marzo de 2010, de <http://www.pnas.org/content/106/51/21643.abstract?sid=242a1f97-a835-448e-88db-6448ade3de9a>
- ⁵⁰ C. Darwin (1859) On the Origin of Species by Means of Natural Selection, or the Preservation of Favoured Races in the Struggle for Life, 1st Edition, John Murray, London. http://books.google.com.mx/books?hl=es&lr=&id=xxCZsO5hWJoC&oi=fnd&pg=PA10&dq=C.+Darwin,+On+the+Origin+of+Species+PDF&ots=oggnOXX2n&sig=VzTFNktCaMSR4t5_yZ6wvA53M4#v=onepage&q=&f=false
- ⁵¹ Carlos P. Roca, et al (2006) Time Scales in Evolutionary Dynamics. The American Physical Society. PRL 97, 158701 Recuperado el 29 de Marzo de 2010, de DOI: 10.1103/PhysRevLett.97.158701
- ⁵² L. Peliti (1997) Introduction to the statistical theory of Darwinian evolution. Recuperado el 29 de Marzo de 2010, de <http://people.na.infn.it/~peliti/evostat.pdf>
- ⁵³ Tong Zhou, J.M. Carlson, John Doyle (2005) Evolutionary dynamics and highly optimized tolerance. Journal of Theoretical Biology 236: 438–447. Recuperado el 29 de Marzo de 2010, de http://www.physics.ucsb.edu/~complex/pubs/JTB_236.pdf
- ⁵⁴ Bruce Walsh. (2009) Introduction to Genetic Analysis: Basic Concepts in Mendelian, Population and Quantitative Genetics. Walsh notes for 2nd Annual NSF Short Course. Page 21 Recuperado el 29 de Marzo de 2010, de <http://nitro.biosci.arizona.edu/zdownload/papers/Walsh-Intro-to-genetics.pdf>
- ⁵⁵ J. Maynard Smith (1982) Evolution and the Theory of Games, Cambridge University Press, Cambridge. Recuperado el 29 de Marzo de 2010, de [http://books.google.com.mx/books?id=Nag2IhmPS3gC&dq=J.+Maynard+Smith+\(1982\)+Evolution+and+the+Theory+of+Games,+Cambridge+University+Press,+Cambridge.&printsec=frontcover&source=bn&hl=es&ei=CaZ2TKSjG5KcsQP_i5ZTiCw&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=4&ved=0CCoQ6AEwAA#v=onepage&q&f=false](http://books.google.com.mx/books?id=Nag2IhmPS3gC&dq=J.+Maynard+Smith+(1982)+Evolution+and+the+Theory+of+Games,+Cambridge+University+Press,+Cambridge.&printsec=frontcover&source=bn&hl=es&ei=CaZ2TKSjG5KcsQP_i5ZTiCw&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=4&ved=0CCoQ6AEwAA#v=onepage&q&f=false)
- ⁵⁶ Christian Schmidt (1995) Game theory and economic analysis: a quiet revolution in economics New York: Francis Group. Recuperado el 29 de Marzo de 2010, de [http://books.google.com.mx/books?id=nbnEk4fvkBgC&pg=PA32&dq=J.+von+Neumann+\(1947\)+O.+Morgenstern,+The+Theory+of+Games+and+Economic+Behavior,+Princeton+University+Press,+Princeton.&hl=es&ei=PKZ2TKafCoeosOOrmr2iDQ&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=1&ved=0CCoQ6AEwAA#v=onepage&q=J.%20von%20Neumann%20\(1947\)%20O.%20Morgenstern%20The%20Theory%20of%20Games%20and%20Economic%20Behavior%20C%20Princeton%20University%20Press%20Princeton.&f=false](http://books.google.com.mx/books?id=nbnEk4fvkBgC&pg=PA32&dq=J.+von+Neumann+(1947)+O.+Morgenstern,+The+Theory+of+Games+and+Economic+Behavior,+Princeton+University+Press,+Princeton.&hl=es&ei=PKZ2TKafCoeosOOrmr2iDQ&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=1&ved=0CCoQ6AEwAA#v=onepage&q=J.%20von%20Neumann%20(1947)%20O.%20Morgenstern%20The%20Theory%20of%20Games%20and%20Economic%20Behavior%20C%20Princeton%20University%20Press%20Princeton.&f=false)
- ⁵⁷ H. Gintis (2000) Game theory evolving, Princeton University Press, Princeton. Recuperado el 29 de Marzo de 2010, de [http://books.google.com.mx/books?id=cTa8YPAXf8QC&pg=PA341&dq=H.+Gintis+\(2000\)+Game+theory+evolving,+Princeton+University+Press,+Princeton.&hl=es&ei=Zad2TPDdKZTWtQOm0NigDQ&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=1&ved=0CCoQ6AEwAA#v=onepage&q&f=false](http://books.google.com.mx/books?id=cTa8YPAXf8QC&pg=PA341&dq=H.+Gintis+(2000)+Game+theory+evolving,+Princeton+University+Press,+Princeton.&hl=es&ei=Zad2TPDdKZTWtQOm0NigDQ&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=1&ved=0CCoQ6AEwAA#v=onepage&q&f=false)
- ⁵⁸ M. A. Nowak (2006) Evolutionary dynamics: exploring the equations of life, The Belknap Press of Harvard University Press, Cambridge. Recuperado el 29 de Marzo de 2010, de [http://books.google.com.mx/books?id=YXrIRDuAbE0C&pg=PR3&dq=M.+A.+Nowak+\(2006\)+Evolutionary+dynamics:+exploring+the+equations+of+life,+The+Belknap+Press+of+Harvard+University+Press,+Cambridge.&hl=es&ei=N6x2TPXW5GgsQPYiPmgDQ&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=1&ved=0CCoQ6AEwAA#v=onepage&q&f=false](http://books.google.com.mx/books?id=YXrIRDuAbE0C&pg=PR3&dq=M.+A.+Nowak+(2006)+Evolutionary+dynamics:+exploring+the+equations+of+life,+The+Belknap+Press+of+Harvard+University+Press,+Cambridge.&hl=es&ei=N6x2TPXW5GgsQPYiPmgDQ&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=1&ved=0CCoQ6AEwAA#v=onepage&q&f=false)
- ⁵⁹ Fractal Explorer 2, recuperado el 2 de marzo de 2010, de http://www.subblue.com/projects/fractal_explorer, http://www.subblue.com/assets/0000/3199/Fractal_Explorer_Guide.pdf
- ⁶⁰ Wen Yu, Haibo He, Nian Zhang. Advances in neural networks - ISSN 2009: 6th International Symposium on Neural Networks. Recuperado el 2 de marzo de 2010, de [http://books.google.com.mx/books?id=Guz7Q7MT1SgC&pg=PA103&dq=J.+Hofbauer,+K.+Hofbauer+\(1998\)+Sigmund,+Evolutionary+Games+and+Population+Dynamics,+Cambridge+University+Press,+Cambridge.&hl=es&ei=xad2TKy2BpL6sAO734ShDQ&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=9&ved=0CF0Q6AEwCA#v=onepage&q=J.%20Hofbauer%20C%20](http://books.google.com.mx/books?id=Guz7Q7MT1SgC&pg=PA103&dq=J.+Hofbauer,+K.+Hofbauer+(1998)+Sigmund,+Evolutionary+Games+and+Population+Dynamics,+Cambridge+University+Press,+Cambridge.&hl=es&ei=xad2TKy2BpL6sAO734ShDQ&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=9&ved=0CF0Q6AEwCA#v=onepage&q=J.%20Hofbauer%20C%20)

[K.%20\(1998\)%20Sigmund%2C%20Evolutionary%20Games%20and%20Population%20Dynamics%2C%20Cambridge%20University%20Press%2C%20Cambridge.&f=false](http://www.cambridge.org/9780521876223)

⁶¹ Josef Hofbauer, Peter Schuster, and Karl Sigmund. (1982) Game Dynamics in Mendelian Populations. Biol. Cybern. 43, 51-57 Recuperado el 2 de marzo de 2010, de http://homepage.univie.ac.at/josef.hofbauer/82bc_hss.pdf

⁶² Heisenberg, W. (1958) Physics and philosophy: the revolution of modern science. Nueva York: Harper & Row. En Lindley, David (2008) Incertidumbre. Ariel, Barcelona.

⁶³ C. E. Shannon (1948) Reprinted with corrections from The Bell System Technical Journal, Vol. 27, pp. 379–423, 623–656 Recuperado el 2 de marzo de 2010, de <http://cm.bell-labs.com/cm/ms/what/shannonday/shannon1948.pdf>

⁶⁴ Thomas M. Cover and Joy A. Thomas (1991) Elements of Information Theory" by published by John Wiley. Recuperado el 2 de marzo de 2010, de <http://www-isl.stanford.edu/~jat/eit2/index.shtml>

⁶⁵ Y. S. Kim and Marilyn E. Noz. (2001) Lorentz Group in Feynman's World. arXiv:hep-ph/0105019 v1 2 Recuperado el 2 de marzo de 2010, de http://arxiv.org/PS_cache/hep-ph/pdf/0105/0105019.pdf

⁶⁶ C. Adami and N.J. Cerf. (2000) What information theory can tell us about quantum reality. Recuperado el 2 de marzo de 2010, de http://arxiv.org/PS_cache/quant-ph/pdf/9806/9806047.pdf

⁶⁷ C. Adami, N.J. Cerf. (2000) Physical complexity of symbolic sequences. Elsevier Science Physica D 137 62–69. Recuperado el 2 de marzo de 2010, de <http://www.santafe.edu/sfi/education/csss/files02/adami3.pdf>

⁶⁸ David Deutsch (1997) El Tejido de la Realidad. Londres: Penguin Books. Recuperado 3 de abril de 2010, de http://www.infoamerica.org/teoria/deutsch_d1.htm

⁶⁹ Nick bostrom (2003) Are you living in a computer simulation?. Philosophical quarterly (2003), vol. 53, no. 211, pp. 243-255. Recuperado 3 de abril de 2010, de <http://www.simulation-argument.com/simulation.html>

⁷⁰ Dan W. Urry (2006) What sustains life?. USA: Springer
Recuperado 3 de abril de 2010, de [http://books.google.com.mx/books?id=KNEmcixANegC&pg=PA67&dq=Schr%C3%B6dinger,+E.+\(2003\)+What+is+Life%3F+With+Mind+and+Matter+with+Autobiographical+Sketches.&hl=es&ei=0-p2TlrkNY6ksQQ_-aniAw&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=6&ved=0CEcQ6AEwBQ#v=onepage&q&f=false](http://books.google.com.mx/books?id=KNEmcixANegC&pg=PA67&dq=Schr%C3%B6dinger,+E.+(2003)+What+is+Life%3F+With+Mind+and+Matter+with+Autobiographical+Sketches.&hl=es&ei=0-p2TlrkNY6ksQQ_-aniAw&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=6&ved=0CEcQ6AEwBQ#v=onepage&q&f=false)

⁷¹ Eric Werner (2005) Meeting Report: The Future and Limits of Systems Biology. *Sci. STKE*, 2005(278), p. pe16. Recuperado 3 de abril de 2010, de <http://stke.sciencemag.org/cgi/content/abstract/sigtrans;2005/278/pe16>

⁷² Marc Vidal y Eileen E. M. Furlong (2004) From OMICS to systems biology. NATURE REVIEWS GENETICS 5(10). Recuperado 3 de abril de 2010, de <http://www.nature.com/nrg/posters/omics/index.html>

⁷³ Chunbo Lou, Xili Liu, Ming Ni, Yiqi Huang, Qiushi Huang, Longwen Huang, Lingli Jiang, Dan Lu, Mingcong Wang, Chang Liu, Daizhuo Chen, Chongyi Chen, Xiaoyue Chen, Le Yang, Haisu Ma, Jianguo Chen & Qi Ouyang (2010) Synthesizing a novel genetic sequential logic circuit: a push-on push-off switch *Molecular Systems Biology* 6 (350) Recuperado 3 de abril de 2010, de <http://www.nature.com/msb/journal/v6/n1/full/msb20102.html>

Capítulo II

Evolución y el origen de la vida

Resumen

Nuestro origen, es un desafío cognitivo extraordinario y una pregunta que siempre emociona a la humanidad, las primeras moléculas de la vida RNA y aminoácidos, son puestos a discusión en la teoría de la coevolución química; la vida apareció muy rápido en la tierra hace unos 3.8 mil millones de años, se discute si existió un antepasado común surgido por probabilidad, se reconstruye la ruta histórica más probable que siguió el surgimiento de los aminoácidos. Una teoría fundamental de la biología, sostiene que los seres vivos modernos esconden en sus genomas el árbol de la vida, que entre muchas respuestas, más en un acto de esperanza, pretenden revelar la naturaleza química, física y biológica del organismo primordial. Se cree que la lógica de los genes, permitirá a la razón perforar con audaces experimentos la incertidumbre y hacer pasos reversibles en el genoma hasta llegar a nuestro origen.

2.1. Organismo primordial

En el espacio más allá de los límites de la experiencia humana o entendimiento, algunos científicos llaman al primer ser vivo de este espacio, el incognoscible; toman este punto de vista con respecto al origen del organismo primordial. El origen del **organismo primordial** es por consiguiente el equivalente biológico de la teoría del “Bing Bang” en astrofísica; en la que astrofísicos piensan que el universo entero era una vez del tamaño de una pelota de golf que entonces explotó para crear el universo observado. Ellos pueden rastrear los fenómenos cósmicos observados en otras galaxias, el corrimiento al rojo, y la radiación de fondo, pero ellos admiten que es “el incognoscible” acerca de cómo la pelota de golf llegó allí.

Las cianobacterias han tenido un papel fundamental en la historia de la vida en la Tierra, siendo los primeros organismos en llevar a cabo la fotosíntesis oxigénica, que cambió la química de la atmósfera y permitió la evolución de **Eukarya** aeróbica, sin embargo, estamos muy lejos del organismo primordial, el origen de la vida no es algo trivial como ya lo discutimos en el apartado anterior ¿Qué es la vida? Todos hemos tenido curiosidad por nuestro origen mediato y el primitivo, sin duda los recientes adelantos científicos no prometen **determinar** cómo fue el organismo primordial^{1,2,3,4} y cómo llegó a nuestro universo o se desprendió de él. Sin embargo este trabajo intenta aportar toda una serie de enigmas que inquietan al espíritu humano, bajo la tesis que los organismos fósiles y modernos, esconden la arquitectura primordial.

Por ejemplo, la mayoría de las bacterias pueden haber evolucionado en las tierras de un antepasado común, de acuerdo con un análisis realizado por Matt Kaplan, donde las relaciones entre las diferentes familias de bacterias ha sido polémica; tradicionalmente, los árboles filogenéticos que muestran cómo las bacterias están relacionadas unas con otras se han basado en dos técnicas diferentes, arrojando resultados diferentes cada una. Un árbol se construye mediante la comparación de los genes que codifican ARN ribosomal, mientras que el otro método utiliza entre 20 y 40 genes esenciales que se encuentran en casi todos los organismos vivos.⁵ El camino de la evolución de las **bacterias fotosintéticas anoxigénicas** a las **cianobacterias oxigénicas** es discontinuo en cuanto a la fotoquímica (sistemas de reacción fotofísicas). Es difícil describir este proceso de transición, simplemente porque no se reconocen los organismos intermedios entre los dos grupos de bacterias. El *Violaceus Gloeobacter PCC 7421*⁶ generalmente es un organismo modelo adecuado para el análisis, ya que aún posee características primordiales tales como la ausencia de las **membranas**

tilacoides. Todo el análisis del genoma, de bioquímica y de inspección biofísica del *violaceus* ha favorecido la hipótesis de que existió un organismo intermedio. Por otra parte, la segunda técnica nos dice que la diferenciación de especies es un proceso evolutivo que podría ser impulsado por los cambios en un pequeño número de genes, y este proceso podría dar información de los detalles del control de diseño.

El campo de la biología molecular ha producido una visión adicional a las preguntas del origen⁷, por ejemplo: ¿es posible que el origen de la vida se dio en la “Tierra” por **coevolución química**? Nosotros los ingenieros de la computación y la electrónica, hemos mostrado interés en la genética debido a las similitudes entre los **procesos genéticos e informáticos**. Hay un código genético digital y hay lógica digital con funciones y matrices lógicas. Hay incluso “errores que corregir”⁸ en el copiado digital o en la codificación genética.^{9,10} La pregunta del cómo surge tal código genético no es menor a la interrogación del cuál es la conexión racional de este código con el organismo primordial.

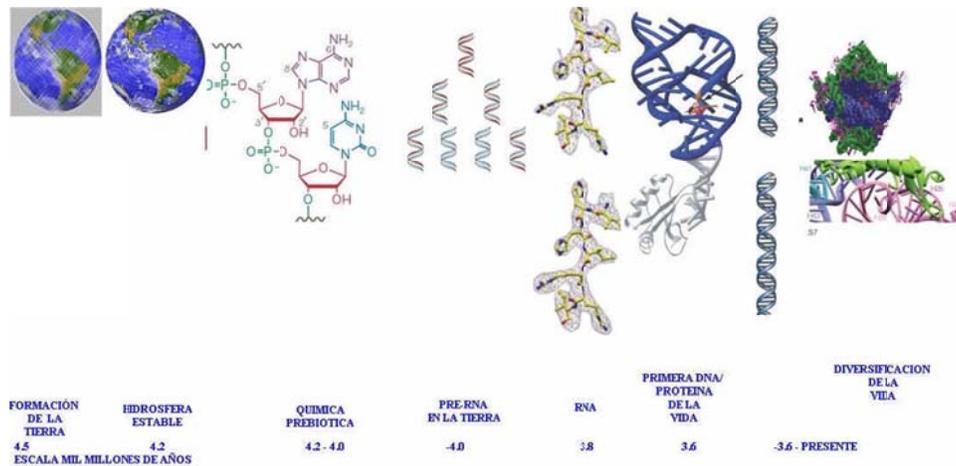


Fig. 1. Un panorama a la evolución de la vida.

El intento de hacer predicciones acerca de la vida en otros lugares sobre la base de observaciones sobre la Tierra, es inherentemente difícil debido al tamaño de muestra 1. También se llena de polémicos conceptos "antrópicos"¹¹. Sin embargo, no hay razón en principio del por qué no se puede hacer esto. Si usamos la teoría de probabilidades de incertidumbre del modelo Jaynes¹² y datos sobre la vida en la Tierra sin información acerca de la vida extraterrestre, y a continuación, la teoría de la probabilidad nos devolverá un campo de distribuciones, lo que nos indica una gran incertidumbre.

Es un hecho sorprendente de que la vida surgió en la Tierra muy rápidamente después de su formación, aproximadamente hace 3.8 mil millones de años¹³ y al final de una probable fase de esterilización debido a los impactos frecuentes de meteoritos; se ha utilizado este argumento para la **abiogénesis** (véase fig. 1). Lineweaver & Davis (crean el modelo L&D)¹² han modelado este razonamiento con la teoría de probabilidades y concluyeron con una confianza del 95% (probabilidad Bayesian) de que la probabilidad de la abiogénesis en un planeta como la Tierra es mayor del 13%. Un 13% se hizo mediante un modelo donde no había peligro constante (posibilidad de que surgiera la vida por intervalo de tiempo discreto) q . La distribución de probabilidad para el tiempo t_L (t_L corresponde a $\Delta_{abiogénesis}$) en la que la vida surge depende de q , y esto se calcula condicionando a t_L inferior a la edad de la Tierra. Esta distribución de probabilidad es una función de verosimilitud para q cuando el t_L real observado se sustituye en la misma. Combinado con una distribución previa para q , entonces podemos hacer inferencias acerca de su valor.

Si bien es posible e interesante para el cálculo de tales cosas, el modelo L&D contiene un error que hace que la conclusión sea válida. Lamentablemente, la conclusión antes citada depende de una elección de la distribución de probabilidad a priori sobre q , es un exceso de confianza y poco realista sobre nuestro estado de conocimiento sobre la abiogénesis. Sin embargo, este modelo parte de la ignorancia inicial, muy propia de los **modelos Bayesianos**.

Supongamos la existencia de un planeta que es idéntico a la Tierra primitiva (cuando las condiciones son aptas para la vida; llamamos a este tiempo t_0) en función de todos los parámetros microscópicos: masa, temperatura, composición química, distancia del Sol (con un sol idéntico) etc., por supuesto que este modelo sólo se aplica a los planetas similares al nuestro. Si bien esto puede parecer restrictivo, en base a nuestro conocimiento de lo real observado en la Tierra, resultan no relevantes los planetas distintos al nuestro. Imagine que se nos da el valor de una constante, μ , que es el tiempo de espera para expectativa de la abiogénesis con las condiciones anteriores. A partir del análisis de supervivencia estándar, $1/\mu$ es proporcional a la probabilidad por unidad de tiempo que el evento suceda, y desempeña el mismo papel de q en L&D. Es entonces que informa para nuestra sorpresa cuales fueron los eventos que ocurrieron en el planeta Tierra para el organismo primordial:

Proposición S: en el tiempo $t = t_0$ (el tiempo presente. A partir de entonces un pájaro carpintero de .1 kg existe cada vez que un valor específico es requerido) existe una persona llamada Felipe Calderón y es el presidente de México en el planeta Tierra.

La vida surgió por primera vez en el planeta en un momento en t_L : obviamente $t_L < t_0$.

Mientras que la proposición **S** puede parecer demasiado específica, es la más probable para hacer inferencias correctas por el condicionamiento de un argumento que es más específico, por ejemplo, "la vida inteligente se plantea", como efecto antrópico.

Nuestras predicciones se darán en forma de distribuciones de probabilidad para todos estos parámetros. Las distribuciones de probabilidad son elegidas para representar a nuestro estado incierto del conocimiento (el marco bayesiano Jaynes). Las probabilidades de proposiciones las denotaremos por una $P()$ y funciones de densidad de probabilidad (PDF) para las variables de un caso $p()$.

En una distribución de muestreo: si sólo sabemos que la abiogénesis tiene una escala de tiempo μ , nuestra predicción para t_L sería descrita por una distribución exponencial:

$$p(t_L | \mu) = \frac{1}{\mu} e^{(-t_L/\mu)} \quad t_L > 0 \quad (1)$$

Tenga en cuenta que esto no es una suposición acerca de cualquier distribución de frecuencias que se producirían en una población de la Tierra, es sólo la distribución de probabilidad más conservadora que tiene el valor esperado μ^{14} . Cuando nos enteramos de que **S** es cierta para el planeta que estamos viendo, la distribución revisada se trunca entre $t = 0$ y $t = t_0$:

$$p(t_L | \mu, S) = \frac{\frac{1}{\mu} e^{(-t_L/\mu)}}{\int_0^{t_0} \frac{1}{\mu} e^{(-t_L/\mu)} Dt_L}, \quad t_L \in [0, t_0] \quad (2) \text{ y } (3)$$

$$= \frac{\frac{1}{\mu} e^{(-t_L/\mu)}}{1 - \frac{1}{\mu} e^{(-t_0/\mu)}}$$

Técnicamente, esto debería haber sido calculado a partir del teorema de Bayes:

$$\begin{aligned}
p(t_L | \mu, S) &= \frac{p(t_L | \mu)P(S | t_L, \mu)}{P(S | \mu)} \\
&= \frac{p(t_L | \mu)P(S | t_L, \mu)}{\int_0^\infty p(t_L | \mu)P(S | t_L, \mu)d\mu} \quad (4) \text{ y } (5)
\end{aligned}$$

Donde el primer término en el numerador de la ecuación 1 vendría a ser el fácil. El otro término sería muy difícil de cuantificar, sin embargo, cualquier efecto además de los evidentes efectos de truncamiento (S no puede ser cierto a menos $t_L < t_0$) complicaría más el cálculo.

Por ejemplo, el hecho de que es muy poco probable que S sea verdad si t_L está cerca de t_0 que corresponde a la "no-observabilidad de la abiogénesis reciente" y seguiría el modelo con el factor de $p(S | t_L, \mu)$. Otro posible efecto es que hay varias épocas de la historia para cualquier planeta similar a la Tierra, y las condiciones son adecuadas para que la vida se origine solamente en una de esas épocas. Sin embargo, el truncamiento simple de la ecuación 2 es suficiente para repetir la mayor parte del argumento L&D, haciendo hincapié en nuestro punto de desacuerdo con él.

El hecho de que la vida surge sorprendentemente poco después de la formación de la Tierra puede ser usado como evidencia para la hipótesis de que la abiogénesis debió ser fácil, (pensando que la vida surge en la tierra) y por lo tanto, apoyaría la conclusión de que la vida es común en el universo. Sin embargo, la evidencia no es tan concluyente como se ha dicho cuando aumentamos los factores en la ecuación. La vida es extraordinariamente rara en el universo, tal vez sólo en la Tierra, y observamos abiogénesis antes de tiempo debido a la casualidad (que tendría que ser moderadamente suerte). De ahí, a menos que haya una detección directa, la respuesta a la pregunta de siempre de "estamos solos", sigue siendo, "nadie lo sabe".

2.2. El árbol de la vida

La evolución, es el concepto que pretende explicar que toda la vida en el planeta se deriva de un antepasado común. Es la hipótesis que pretende ligar todos los fenómenos físicos, químicos, biológicos por transformaciones sucesivas más o menos graduales y continuas de una sola realidad primaria.¹⁵

La bioquímica de organismos vivientes es una colección de estrategias exitosas acumuladas a través de billones de años de experimentación de la vida. La absorción de los aminoácidos en los minerales y su condensación en las condiciones que se asemejan a los de la tierra prebiótica es un

tema que introdujo el famoso experimento prebiótico de Stanley Miller en 1953¹⁶. Sin embargo, los aminoácidos que se deben utilizar en estos experimentos es todavía una cuestión abierta. Nos preguntamos si había dos fuentes de aminoácidos para la Tierra prebiótica: (1) exógenos - el sentido de que los aminoácidos fueron sintetizados fuera de la tierra y se entregan a nuestro planeta por las partículas de polvo interplanetario, meteoritos, cometas, etc y (2) endógeno - es decir, que se sintetizaron en la tierra en las mezclas atmosféricas, fuentes hidrotermales, etc. En los estudios de la química prebiótica, el uso de una mezcla de aminoácidos, tanto endógenos y exógenos, se sugiere que el aporte exógeno de aminoácidos a esta mezcla es muy diferente de la composición media de las proteínas, y contiene varios que no son aminoácidos de proteínas. Por otra parte, la mezcla de aminoácidos a partir de fuentes endógenas se parece asemejar más a la composición de aminoácidos de las proteínas terrestres.¹⁷

Es esencial para el origen espontáneo de la vida en la tierra, la disponibilidad de moléculas orgánicas como bloques de construcción. La famosa "sopa prebiótica" del experimento de Stanley Miller había demostrado que los aminoácidos, los bloques de construcción de las proteínas, surgieron de entre otras moléculas orgánicas pequeñas de forma espontánea en el laboratorio, por el que provocó una mezcla de metano, hidrógeno, amoníaco y agua. Estas condiciones se supone que simulan las de la tierra primitiva. Ya en 1922 Oparin propuso que la Tierra primitiva tenía una atmósfera reductora (en su clásico "El Origen de la Vida" de 1936, amplió estas ideas). Las observaciones de Júpiter y Saturno habían demostrado que contenía amoníaco y metano, y grandes cantidades de hidrógeno se infieren a estar presentes también allí (ahora se sabe que el hidrógeno es el principal componente de la atmósfera de estos planetas). Estos ambientes de los planetas gigantes eran considerados como remanentes de la captura nebulosa solar y la atmósfera de la Tierra primitiva fue asumida por analogía de manera similar. Sólo en una atmósfera reductora como esta, la síntesis de moléculas orgánicas - también los azúcares y bases orgánicas, bloques de construcción de nucleótidos - habría sido posible en gran cantidad¹⁸. Más tarde la investigación había arrojado dudas sobre la existencia de una atmósfera reductora, y sugirió un ambiente neutral en su lugar¹⁹. El problema de este modelo teórico de la existencia de una sopa prebiótica es sin duda la falta de cimientos sólidos para determinar cuál era la composición química exacta de la tierra primitiva.

Un camino alternativo es la [evidencia fósil](#). La mayor estimación de los años que la vida a estado en la tierra, se calcula en 3.85 mil millones de años.²⁰ Esto es basado en las proporciones de isótopo de carbono en algunas de las piedras sedimentarias más viejas conocidas en la tierra, se trata de las rocas Itsaq, la piedra [génesis](#) localizada en el sur oriental de Groenlandia. Estas piedras no contienen [microfósiles](#) visibles, pero las células vivientes preferencialmente incorporan el isótopo

más ligero del carbono C_{12} no el C_{13} o C_{14} . Material que se ha originado de los seres vivos, tiene una proporción de estos **isótopos** de carbono que refleja el decaimiento de los isótopos más pesados. El carbono de materiales no orgánico-biológico tiene una proporción diferente. Las proporciones de isótopo de carbono vistas en estas piedras antiguas de 3.85 mil millones de años parece como si tuvieran un origen en células vivientes. Un decaimiento similar de isótopos de carbono se ha reportado para un **meteorito** marciano que se pensó contenía microfósiles²¹.

¿Qué significa eso para el origen de la vida? El planeta se formó hace aproximadamente 4.5 mil millones de años y se piensa que la superficie se encontraba fundida o bajo el bombardeo continuo del espacio antiguo hasta hace aproximadamente 4 mil millones de años. Los impactos de meteoros y la actividad volcánica habrían hecho la superficie incapaz para la vida. La existencia probable de vida promedia 3.85 mil millones de años, cuando la vida casi comenzó en el planeta. Por consiguiente, el origen de vida en la tierra fue muy rápido. Los microfósiles más viejos evidencian células que se parecen a la **cianobacteria** que viene en una chert -una piedra parecida a la pedernal, consistiendo esencialmente en una gran cantidad de chalcedony fibroso con cantidades más pequeñas de cuarzo criptocristalino y la sílice amorfo- de Ápice de arcaica, siendo el **eón** más primitivo de la historia geológica o el sistema correspondiente de piedras, -eón: unidad de **tiempo geológico**, equivalente a 1000 millones de años- de Australia occidental fechada aproximadamente 3.43 mil millones de años.²² Como ejemplo tenemos los estromatolitos, que son fósiles que muestran los procesos de la vida de las cianobacterias (anteriormente llamadas algas azul-verdes)²³.

Para el investigador mexicano Beraldi, los **estromatolitos** son estructuras órgano-sedimentarias laminadas (principalmente de $CaCO_3$) adheridas al sustrato, producto de la actividad metabólica de microorganismos (principalmente cianobacterias o algas **cianoprocariones**), aunque también las **clorofitas** participan en la precipitación de carbonatos. Son estructuras rocosas y porosas, de superficie rugosa-gelatinosa, producto de las secreciones mucilaginosas. Existen estromatolitos en cualquier era geológica (desde el **Precámbrico**), incluso actualmente siguen creciendo en muchos lugares del mundo. En México pueden encontrarse en la actualidad estromatolitos en la laguna de Alchichica. Puebla, en Las Huertas; Morelos, en Cuatrociénegas, Coah.; Lago de Pátzcuaro zona este, Michoacán y en otras localidades de Oaxaca, Yucatán y San Luis Potosí.²⁴

Nosotros asumiremos esta **evidencia** fósil, que fecha a la vida en la tierra hace 3.85 millones de años. Los microfósiles estromatolitos, que muestran formas similares a las **cianobacterias modernas**, sugieren que la vida evolucionó en una forma similar a la **bacteria** de hoy y que las bacterias han

cambiado poco por lo menos en los últimos 3.5 mil millones de años. Además, todos presentan la vida hoy en día, basada en una molécula de información ácida nucleica ARN (o RNA por sus siglas en inglés) que contiene información en código, necesaria para hacer una célula viviente^{25,26}. La información es codificada en un código polipéptido y aunque hay algunos ejemplos de variaciones ligeras en este código, ningún cambio radical existe en él. Esto es "universal", el código se interpreta por proteínas, a través de una maquinaria compleja llamada ribosomas que también son compartidas en común entre todas las cosas vivientes. Se conservan hoy estos rasgos principales de almacenamiento de información y recuperación, proporcionando la evidencia convincente que toda la vida en la tierra tiene un origen o porciones de RNA en un antepasado común.

Desde que la vida empezó, ha estado cambiando en las direcciones permisibles. Los constreñimientos físicos en la química de la vida incluso las propiedades del agua, la naturaleza del carbono y otros aspectos importantes de la biología, han permitido las variaciones en el tema original, pero sólo dentro de ciertos límites. Sin embargo, 3.85 mil millones de años son un tiempo largo y muchas variaciones han estado siendo probadas varias han tenido éxito en la naturaleza. Por ejemplo, la molécula mensajera RNA tiene que transmitir la información a través del tiempo por el cianotipo de una célula²⁷, esta es la información que ha cambiado en el tiempo. Esta molécula se ha copiado billones de veces, pero no sin algunos errores que se arrastran hasta hoy, nosotros podemos hacer aparecer los tiempos pasados, comparando las secuencias de los nucleótidos y las secuencias traducidas de las proteínas de los organismos contemporáneos. Por la cotización de las diferencias entre las secuencias y haciendo algunas asunciones modestas sobre las proporciones de los cambios en las secuencias, nosotros podemos estimar, cuándo los organismos diferentes divergieron entre sí. Los organismos muy similares, tienen secuencias muy similares, y los parientes más distantes tienen más diferencias en su código. Éste es el concepto del reloj molecular. Con esto, surge en la mente de los científicos la idea de poder usar las secuencias para construir el árbol de la vida con ramas que representan las diferentes especies. Las relaciones entre los organismos pueden ser las marcas de la evolución. Si bastantes organismos son incluidos y la mayoría de sus secuencias fueran usadas, podría construirse un árbol de la vida. Ésta es una genealogía de organismos del presente, y es muy interesante observar que ocurrirá con los proyectos sobre el genoma en este sentido, quizás nos esperan grandes sorpresas, uno de los bancos de datos que encierra estas respuestas ya se construye, “dbSNP”²⁸.

En este semejante árbol, las ramas siempre divergen, ellas no unen atrás, porque las especies no se unen, excepto en eventos muy raros. El lugar dónde dos ramas vienen juntas es un tiempo, un punto

cuando ellas eran las mismas [especies](#). Más lejos y más lejano atrás en el árbol, las [divergencias](#) son más profundas y más antiguas. Si nosotros regresamos, bastante lejos estas ramas más distantes encontraríamos al antepasado común. Un sólo organismo celular que dio lugar a toda la vida en el planeta, nuestro “padre biológico primigenio”.

Construir un árbol así no es trivial. Se debe tener algún cuidado para escoger las secuencias correctas, porque no todas las secuencias son apropiadas para este trabajo. Incluso en un sólo [gen](#), no todo el gen es útil para esta tarea. Frecuentemente, sólo la mayoría de las partes de un gen se ha incluido en la construcción del árbol de la vida. Con suerte, los rasgos más antiguos comunes a toda la vida son los candidatos a comparar. Esto se ha hecho más a menudo con el [ARN ribosómico](#), debido a que desde que la vida tiene esta molécula se piensa que se replicó con efectividad. Ésta es la base del proyecto del banco de datos de ARNr que se lleva dentro del proyecto del Genoma Humano²⁹.

Está claro que este árbol tendría tres divisiones principales. Éstos se han llamado dominios. En una jerarquía de vida, los dominios son más altos que los reinos. Los tres dominios son: [bacterias](#), [arqueobacterias](#) y [eubacterias](#).

Las bacterias y arqueobacterias son ambas procariotes, sin un núcleo. Ellas son diferentes, ya que aunque ellas son procariotes, es incorrecto clasificarlas juntas. De hecho, la mayoría de la comunidad científica acepta la versión de este árbol, que muestra la archaebacteria al ser relacionada más estrechamente a la eubacteria, pero éste es un problema aún debatido.

La primera célula existió ciertamente en el antepasado común. Nosotros no sabemos cuánto tiempo pasó antes de que este rasgo se hendiera en la vida. Nosotros podemos comparar los tres dominios y podemos hacer algunas suposiciones sobre lo que el antepasado común fue. Rasgos que están presentes en todos los tres dominios estaban probablemente presentes en el antepasado común. Es difícil ir más allá de ese punto, excepto en condiciones muy particulares. Para comprender mejor el concepto del árbol de la vida, hagamos un corto viaje por la lógica de la genética.

Todos los organismos vivientes generalmente tienen un código genético representado por la secuencia de [nucleótidos](#) en su [ADN](#). Hay cuatro posibles bases subsecuentes usadas en la construcción del código denotadas por: [A](#), [G](#), [C](#), y [T](#), cada letra en el código lleva dos partes de

información. El ADN normalmente está en la forma geométrica de **dobles hélice**, donde la segunda hebra es complementaria a la primera hebra. Es decir, en la segunda hebra es una secuencia como “AGCTTT”, se reemplaza por “TCGAAA” que lleva la misma información. Los pares de bases A-T y C-G constituyen los escalones de la espiral de ADN o **ácido desoxirribonucleico**, elemento básico de todo ser vivo conocido. Al leer la doble hélice, se puede lograr interpretar el código de la vida y sus secuencias de enfermedad. De ser posible estirar el ADN de una célula humana, éste mediría en promedio dos metros. Sólo el 3% del total del **genoma humano** está compuesto por genes - el resto son secuencias de redundancia o no funcionales a veces llamadas "desechos". Los genes son secuencias especiales de cientos o miles de pares de bases que constituyen la matriz para la fabricación de todas las **proteínas** que el cuerpo humano necesita y determinan las características **hereditarias** de la célula u organismo. El número total de genes que existe en cada célula humana no se conoce con precisión, aunque se han identificado entre 25 y 27,000.^{30,31} Todos ellos, conjuntamente con el restante material genético que aparenta ser no funcional, se distribuyen en "cápsulas" llamadas **cromosomas**. Cada ser humano cuenta con **23 pares de cromosomas**, proviniendo un juego del padre y otro de la madre. El total de 46 cromosomas humanos se encuentran en el núcleo de cada célula del cuerpo humano (excepto las células reproductoras, que sólo tienen la mitad). De esta forma, la mayoría de las células contienen toda la secuencia del modelo para crear un ser humano (ver <http://genome.wustl.edu/>). Cada una de las células de nuestro cuerpo se "especializa" en realizar determinada tarea de acuerdo con las instrucciones genéticas incluidas en el genoma. El resultado: la formación de **sangre, músculos, huesos, órganos,...** El cuerpo humano está integrado por un total de 100 billones (millones de millones) de células. Las tareas de secuenciación han sido divididas para las 3 200 Mb, en proyectos por cromosomas, citando para el **cromosoma 1** un total 263 Mb³² y aproximadamente 35Mb en los cromosomas 21q y 22q.³³

Así la terminología “par base” se refiere a una letra del código genético representada por la base y su complemento, equivalente a dos bits de información en el lenguaje de la computadora³⁴. Con esta lógica, los genetistas, Craig Venter crea un organismo unicelular, parcialmente estructurado por el hombre, con una cantidad mínima de genes que son necesarios para la vida³⁵. Por ejemplo, en el **cromosoma 21**, se identificaron causas genéticas de los más frecuentes casos de retraso mental significativo que afecta a 1 en 700 nacimientos vivos. Se tienen 33,546,361 pares de bases (Mbp) de ADN con una exactitud muy alta. Los rasgos estructurales identificados incluyen duplicaciones que están probablemente envueltas en las anomalías cromosómicas y replican las estructuras en

los **telómeros** y regiones del **pericentromero**. El análisis del cromosoma reveló 127 genes conocidos, 98 genes más y 59 **seudo genes**³⁶.

Los humanos tienen un código genético -“el **genoma**”- de aproximadamente 3.3 mil millones pares de bases (6.6 gigabits o 825 megabytes)³⁷. Los genomas humanos encajarían fácilmente en una unidad de disco duro portátil típica. Cada humano tiene dos copias del genoma, virtualmente cada célula tiene la información sobre la herencia que puso cada uno de los dos padres. Realmente los varones tienen 2% aproximadamente menos código en uno de sus genomas porque ellos sólo tienen un cromosoma “X”. Durante el crecimiento y la vida normal de un humano se procesan células, leídas una y otra vez, e interpretando los códigos genéticos, copias de varias partes pequeñas del código, y usa las copias como plantillas en la fabricación de proteínas.

Los primeros naturalistas pensaron que los rasgos genéticos se heredaban más o menos algo “análogo” a la moda estadística en que la descendencia tenía un promedio de las características de sus padres. **Gregor Mendel** fue el primero en comprender a través de extensos experimentos al engendrar guisantes que en el nivel más bajo de la herencia es binaria, y que hay una unidad mínima de herencia ahora conocida como “gen”. Mendel encontró que algunos rasgos son “**recesivos**” -dícese de los caracteres hereditarios que no se manifiestan en el **fenotipo** del individuo que los posee, pero que pueden aparecer en la descendencia de este-. Él también encontró que esa herencia en un rasgo, es independiente de herencia de otros rasgos³⁸.

Se sabe que los genes llevan a cabo las secuencias de código genético para que las células específicas produzcan una proteína particular en un momento particular. Es un número esencialmente infinito de posibles moléculas de proteínas diferentes que depende del orden particular de las moléculas del aminoácido. El código para la producción de la proteína ha sido “roto” para que nosotros sepamos ahora que una sucesión de tres-letras -un codon-³⁹ se usa para especificar un aminoácido particular (hay 20 aminoácidos esenciales). Por ejemplo, la sucesión que GGC, especifica que la glicina del **aminoácido** será agregada a una molécula de la proteína. La salida detiene los **codons** que marcan el principio y el extremo de una proteína que codifica la sucesión, de una manera sorprendente se asemejan a los esquemas de comunicaciones digitales de datos modernos del modelo de capas ISO para las comunicaciones de computadoras en red. Hay 64 posibles codons y sólo 20 posibles aminoácidos para un poco de **redundancia** por si el error existe. Las secuencias del código regulador en genes que especifican las partes del cuerpo y/o a que tiempo una proteína se producirá, es mucho más complejo de ser entendido.

El tamaño del cromosoma y su número pueden variar ampliamente entre los organismos estrechamente relacionados. Esto propone un desafío para los [genetistas evolutivos](#) que están intentando dar sentido a la estructura del genoma. Un tercio de genes humanos se relaciona claramente a aquellos encontrados en las plantas, siendo en los mamíferos por lo menos 90% genéticamente similar a nosotros. Las ovejas tienen 27 pares de cromosomas; el ciervo de la India muntjac tiene simplemente 3. Nosotros tenemos unos 3.3 mil millones de pares de bases ADN; una amiba llega a tener más de 600 mil millones.

Aunque todavía es temprano, las comparaciones de secuencias de especies diferentes, sugieren que los eventos son como los estallidos de actividad de “[genes saltadores](#)”, duplicaciones genéticas y fusiones del cromosoma que juega un papel importante en la evolución. Lejos de ser una masa de basura ADN que sostiene una carga pequeña pero preciosa de genes, los genetistas están empezando a ver los cromosomas como fases muy dinámicas en que los procesos evolutivos importantes están presentes. Por ejemplo, los elementos móviles conocidos como [transposons](#) están entre las fuerzas más poderosas que forman la evolución del cromosoma. Éstos ‘genes saltadores’ llevan las instrucciones para su propia resección, duplicación e inserción en el genoma. Parece que, en ciertos periodos en la historia evolutiva, la actividad del transposon se hizo extensible como los acordeones en los cromosomas. Como resultado, la mayoría de los cromosomas hasta ahora contienen los remanentes silenciosos de los transposons.

Los genetistas evolutivos pueden hacer ejercicio de cuánto tiempo hace de un transposon, se inmoviliza mirando la [acumulación de mutaciones](#) en sus [secuencias](#), flanqueando características. Tales estudios han sugerido que una agitación de la actividad del transposon dobla el tamaño del genoma de maíz de 1.2 mil millones a 2.4 mil millones bases hace 3 millones de años⁴⁰. En la evolución humana, los transposons, elementos esparcidos en el tiempo –[Líneas](#)–, se ha extendido a aproximadamente 100,000 copias en varios estallidos encima de los últimos 100 millones de años, el más reciente evento que ha ocurrido fue hace 25 millones de años en la antigüedad⁴¹. Las líneas contenidas ahora son el 15% del ADN humano.

¿Por qué los elementos móviles deben dispersarse en los estallidos? Una idea intrigante, es que la mayoría de las células en el tiempo reprimen la actividad del transposon -una estrategia sensata, dado que un gen puede desactivarse si un transposon se mete en su secuencia-. Pero los costos y beneficios pueden cambiar durante los periodos de tensión evolutiva. Las proporciones aumentadas de transposición podrían seleccionarse entonces para ayudar a los organismos a adaptarse en tiempos pendencieros aumentando la [variabilidad genética](#).

Los transposons no son el único tipo de ADN que puede reproducirse. Si hay una cosa en que el ADN es bueno es copiándose. Y como resultado, duplicaciones que van de los centenares de bases al complemento entero de la célula en sus cromosomas han configurado en la evolución los genomas modernos.

Las duplicaciones más simples producen secuencias repetidas adyacentes que son todas orientadas de la misma manera. Las longitudes de este tándem, en sus repetidas pueden variar enormemente, y a menudo se reproducen los genes enteros. La copia extra puede aumentar las mutaciones, entonces a menudo esto es inútil, pero una nueva y útil función también puede surgir. Se considera ahora que la [duplicación del gen](#) es el más probable origen de racimos de genes en que la selección natural ha formado copias de un gen original para asumir funciones diferentes. Nosotros debemos nuestro sentido del olfato y nuestro alcance de olor, por ejemplo, a la duplicación y diversificación de genes del olfativo receptor.⁴²

La necesidad de reproducir ADN para conocer su plantilla origen hace que la tecnología informática se desarrolle para dar las herramientas necesarias para la [bioingeniería](#). El genoma humano contiene los pedazos cortos y gruesos reproducidos de ADN, cientos de [kilobases](#) en los extremos opuestos de un cromosoma o en el total de los cromosomas diferentes.⁴³ Evan Eichler, investigador del genoma de Case Western Reserve University in Cleveland, Ohio estima que por lo menos 5% del genoma humano surgió a través de esta clase de duplicaciones⁴⁴.

Para recordar lo que ya dijimos sobre la compleja lógica genética, recordemos que, los humanos contenemos aproximadamente 27,000 genes en 23 cuerdas separadas de ADN conocidas como los cromosomas (46 si se cuentan ambos juegos del código). El número de cromosomas no es indicativo de complejidad. Los perros tienen 78; los caballos tienen 64; los helechos tienen 512.⁴⁵

El Proyecto Internacional del Genoma Humano ([HGP](#)) ha completado una preliminar secuencia del genoma humano entero del código genético. Se forman las secuencias de un número pequeño de otros organismos como el ratón, mosca de fruta, y coli. Teniendo la secuencia es muy diferente a entender lo que significa ésta.

En el futuro, los científicos notaran sin duda las desviaciones sutiles del modelo de herencia predicho por Mendel. Específicamente, la herencia de ciertos rasgos no era completamente independiente de otros rasgos. Nosotros sabemos ahora que la herencia de rasgos sólo será independiente si ellos se llevan en cromosomas diferentes y que la probabilidad de heredar los

rasgos juntamente llevados por el mismo cromosoma es proporcional a la distancia física entre los dos genes en el cromosoma. Los estudios de herencia han producido mapas del genoma que muestra la situación aproximada de algunos genes de rasgos y genes de enfermedades genéticas humanas en los cromosomas específicos. Esta información puede combinarse en el futuro con los datos de la secuencia detallados para descubrir los genes que son responsables para las enfermedades genéticas. Hay una estimación de 3000 enfermedades genéticas humanas diferentes.

2.3. Lógica de los genes

El código genético se ha comparado a un [cianotipo](#) que especifica el plano de un organismo. De hecho el código genético no sólo especifica el plano del organismo, además mantiene los mecanismos necesarios para “leer” el código y fabricar los componentes del organismo, así como [especifica](#) los procedimientos necesitados para los procesos de vida del organismo acabado. Los organismos simples son genéticamente definidos completamente. Cada gusano del nematodo diminuto tiene 958 células exactamente. Los humanos, por otro lado, tienen billones de células y menos de 30,000 genes ¿para qué, el código genético es más que un plan general? Por ejemplo, los vasos de sangres mayores se especifican genéticamente. Todos tenemos una aorta. Pero los vasos de sangre menores crecen donde necesitan según las reglas genéticamente definidas.

Aunque todas las células [somáticas](#) en un organismo contienen el código genético completo, en cualquier célula dada, sólo relativamente pocos genes son activos. La diferencia en los genes que son activos determina la diferencia entre, próstata, corazón y células del cerebro. [La lógica del gen](#) es compleja ya que determina cuando y donde un gen particular será “activado.”

La lógica del gen puede acomodar cantidades variantes de detalles posesionales. El ojo, que tiene una estructura compleja en que las células adyacentes pueden ser muy diferentes probablemente exige a muchos genes llevar a cabo una estructura relativamente pequeña. El análisis molecular de genes de control del desarrollo del ojo, está proporcionando nuevas visiones sobre los procesos evolutivos. Un estudio sobre un rango de especies se examinó el gen [Pax6](#), su expresión en el ojo hace pensar en una relación evolutiva más convergente que divergente. El análisis de otros genes de desarrollo, particularmente en el ratón y *Drosophila*, este pequeño díptero llamado mosca del vinagre (*Drosophila melanogaster*)-, plantean preguntas extensas sobre los mecanismos evolutivos. ¿Existe un origen evolutivo común para los ojos?⁴⁶



Fig. 2. Variedad de ojos.

Una variedad asombrosa de ojos existe a lo largo del reino animal, cada tipo es fino al ambiente, en donde un organismo particular vive. Esta diversidad de tipo de ojo sugiere que estas mismas estructuras diferentes, evolucionaron independientemente entre sí. De hecho el ojo tiende a menudo hacer uso como un ejemplo de independencia y de evolución convergente. Ha habido sin embargo, recientemente, mucha discusión de un linaje del ojo común, la evidencia tiene los genes reguladores, mismos que son compartidos entre los ojos tan diferente como aquéllos de *Drosophila* y ratón. Así los estudios de genes reguladores del desarrollo del ojo han adquirido una perspectiva evolutiva, y ha levantado la perspectiva de lo indefinible de esas asociaciones entre los organismos distantes. La evidencia acumulada para una fundamentación de la certeza de genes desarrolladores, es compartida por diversos linajes. Parece por consiguiente probable la existencia en el pasado de un órgano primitivo ancestral fotosensible, que requirió la presencia de estos genes⁴⁷.

El fémur es más grande que el ojo, pero mucho menos complejo y requiere de menos información genética. La lógica del gen también controla cuando varias actividades tienen lugar. Las células se dividen rápidamente en los organismos en formación pero no dividen en los adultos a menos que sea necesario reemplazar tejidos muertos o desechos celulares. El cáncer involucra una avería mayor en la lógica del gen, en que las células crecen en una posición impropia y "en un momento impropio". Se piensa que el **cáncer** requiere **mutaciones múltiples**, algunas de las cuales pueden heredarse.

La **lógica del gen** usa las proteínas para llevar a cabo señalización. Es decir, los genes pueden controlar la producción de proteínas que realmente son los ladrillos para producir músculo y otros

componentes estructurales en las células de organismos en formación, pero también pueden controlar la producción de otras **proteínas** que son los **signos de la lógica**. Éstos, los signos de la lógica pueden ser recibidos entonces por otros genes y determinan si esos genes se activan.

Algunas proteínas de la lógica son largas ya que en ellas pueden viajar a través del organismo entero –piense en la **insulina**-. Otros signos de rasgos más cortos sólo parecen cercanos a su punto de origen, posiblemente sólo inmediatamente alrededor de la célula en que ellos se generan. Los genes cortos y largos pueden generar y pueden descubrir las proteínas de señalización, muchos genes pueden llevar a cabo una lógica muy compleja. El **armazón de lógica posicional** que gobierna en el cuerpo, se encuentran en tipos específicos de células. El propio armazón de la lógica tiene que ser construida como un organismo que crece de una célula fertilizada, del huevo a un adulto.

Una mutación ocurre cuando el código genético en una célula se altera tal que esa célula descendiente también formada por la división de la célula alterada tiene el **ADN alterado**. Si la mutación ocurre en la cadena de división celular entre el huevo original fertilizado y reproductor (esperma o huevo) de las células (línea del germen), entonces la mutación puede pasarse a la descendencia. Muchas otras mutaciones no tienen efecto probablemente porque ellas ocurren en genes que nunca se activan en los descendientes de las células afectadas. (Una mutación en un gen que sólo es activo en el cerebro, no tendría efecto alguno si ocurriera en la línea de células que formarían una mano, etc.)

La evolución tiene lugar por medio de mutaciones que afectan la **línea del germen**. A menudo una mutación produce pérdida de alguna función esencial y es por consiguiente fatal a la descendencia y no pasa a los descendientes vivientes. A veces la mutación produce una **ventaja evolutiva** y por consiguiente puede colocarse como universal en el futuro en los descendientes. A veces la mutación produce características que son diferentes, como un color de ojos verdes en una especie que previamente tenía sólo ojos castaños, pero no confiere ninguna ventaja particular o desventaja y se pone común pero no universal en los descendientes. Los organismos superiores también tienen secciones extensas no-funcionales en su código genético. Las mutaciones en las partes no-funcionales del código no tendrían el efecto notable en el organismo y por consiguiente se pasarían a los descendientes. La proporción en que las mutaciones ocurren debe ser relativamente constante, pueden usarse diferencias en el código no-funcional para determinar el tiempo desde que dos individuos compartieron a un antepasado común.

El HGP indica que el genoma humano contiene 50 por ciento del código aparentemente no-funcional como muchos que consisten en muchas repeticiones de secuencias simples aproximadamente. ATATATATATAT...tiene un pequeño o ningún volumen de información. Algunas repeticiones se conocen como secuencias para ser modelos de sincronización, necesarios como las secuencias a los principios y extremos de cromosomas. El propósito, de cualquier otra repetición en las secuencias es desconocida.

En resumen, así que todo esto tiene que ver con el origen de la vida. El código genético representa un registro histórico del desarrollo del organismo con una cantidad extraordinaria de detalles (825 megabytes son muchos detalles). Un organismo que comparte las secuencias del código, significa muy probablemente que con otro organismo tiene un antepasado común. Mirando los cambios en el ADN no-funcional nosotros podemos estimar el tiempo desde que ese antepasado vivió. Comparando el genoma nosotros podemos construir un “árbol familiar” de vida en la Tierra.

Basado en los datos del HGP -Human Genome Project- reporta para el 23 de enero del 2003 un avance del 99.9%⁴⁸ y apoyados en otras fuentes genómicas⁴⁹ podemos decir:

- Todos los humanos descienden de un solo individuo que vivió hace aproximadamente 270,000 años.
- Los humanos y los nuevos monos comparten un antepasado que vivió hace aproximadamente 7 millones de años.
- Los humanos y ratones comparten un antepasado común que vivió hace aproximadamente 50 millones de años.
- Se piensa que toda la vida en la tierra es descendida de un sólo organismo origen, de la célula primordial (primer criatura en el desarrollo) que vivió hace aproximadamente 3.5 mil millones de años.
- La Tierra fue formada hace aproximadamente 4.5 mil millones de años pero muy probablemente los 3.8 mil millones de años que datan los fósiles podrían ser relativamente incompatibles con la vida.

Cuando más datos del código genético estén disponibles sobre varios organismos, el análisis de diferencias y similitudes de progreso de los códigos en el árbol entero de la vida en la tierra, que se desarrollará en el futuro sin duda, más se sabrá sobre las características del organismo primordial. Quizás la respuesta de cómo la vida nació en la tierra pueda ser revelada, si es que ésta revela que

nació en la tierra, tal como sostiene el renombrado astrónomo Fred Hoyle que apoya la teoría espacial.⁵⁰

2.4. Vino del espacio exterior

Algunos creen que la vida se originó en otra parte en el universo y se distribuyó entonces de algún modo. Esto no tiene que significar contaminación biológica de la Tierra temprana por viajeros espaciales que vacían sus tanques de basura. Basándose en evidencia de bacterias fosilizadas en los meteoritos y ADN que se ha recuperado de material que data de 20 millones de años de antigüedad. La posibilidad que la vida se allá originado en alguna otra parte en el universo (es un universo muy grande) y entonces vino a la tierra, parece la más probable idea. La **teoría espacial** también es menos **egocéntrica**. Tenga presente que toda creencia de “la Tierra como el centro del universo” han sido refutadas hasta hoy.

Una consecuencia de la teoría espacial considera que la vida podría distribuirse ampliamente. La vida podría aparecer relativamente rápida en cualquier planeta que tiene las condiciones apropiadas, por lo menos en regiones que estaban en una posición a ser sembrada la fuente. En otros términos, si hay vida en la Tierra, es probable entonces que allá vida en cualquier sistema cercano que tenga los planetas con las condiciones apropiadas.

¿Cómo, donde y cuando ocurrió el nacimiento de la vida? Hasta este siglo, es una clase de pregunta que normalmente se considera fuera del límite para la capacidad humana.⁵¹ Dependiendo de su punto de vista, es para nosotros una señal de optimismo ilimitado que la ciencia y sus científicos hoy esperan resolver el enigma de cómo la vida empezó, lo decimos en lo absoluto sin ninguna arrogancia. En 1863, Charles Darwin comentó que era un **ejercicio fútil** -poco apreciado- para intentar aplicar el pensamiento científico a este origen de orígenes, cuando las primeras cosas vivientes asumieron y transformaron a nuestro planeta inanimado. Ocho años después él había cedido un poco, meditando más adelante, se preguntó si la vida podría haber empezado en algunos "estanque cálidos y pequeños" condimentados con especies químicas orgánicas simples.

¿Pero dónde en la Tierra podemos encontrar los ladrillos moleculares que formaron la vida, en un planeta que simplemente es una masa de piedra y agua? Nosotros nos hemos acostumbrado a la idea de una Tierra que germina la vida en cada nicho, que es difícil imaginarse el **mundo yermo** – inhabitado- de hace cuatro mil millones de años, cuando los mares fueron formados y el propio planeta era una mitad no más vieja -mil millones de años-. De algún modo, este mundo desovó las

proteínas y los ácidos nucleicos -ADN y ARN- éstas son las huellas digitales moleculares que distinguen la vida.

Algunos científicos han especulado que estas moléculas no son en absoluto de cosecha propia, es decir esa vida se sembró del espacio, por esporas llevadas desde el profundo espacio helado a otra parte a través del vacío interestelar de un mundo viviente. Esta idea, se ha llamado "[panspermia](#)" en 1907 por el químico sueco Svante Arrhenius y se hizo revivir en los años sesenta por Francis Crick, el co-descubridor de la estructura del ADN.

Pero finalmente esto no sólo es satisfactorio como hipótesis, mientras ésta dirige hacia afuera la atención, la pregunta central la envía a otro lado, a otro lugar, pero sigue siendo científica -- porque no es obvio cómo pudiera probarse la vida-. La mayoría de los científicos prefiere asumir que las moléculas que constituyeron los organismos más primitivos surgieron de moléculas más simples, pequeñas formadas por procesos no biológicos en la Tierra primitiva.

2.5. Materia viva

¿Cuáles son estos elementales leibles de la sustancia viva? Son las proteínas, largas cadenas de moléculas más pequeñas llamadas aminoácidos. Mucho del trabajo sobre el origen de vida se ha enfocado en la pregunta de cómo los aminoácidos se formaron y cómo ellos se unieron en proteínas. Los aminoácidos contienen carbono, hidrógeno, principalmente oxígeno y átomos de nitrógeno. Todos éstos elementos habrían estado presentes en alguna forma en la atmósfera de la joven Tierra: al contrario de la atmósfera de hoy, no era principalmente una mezcla de oxígeno y gas de nitrógeno, en cambio puede haber contenido el nitrógeno junto con monóxido de carbono o dióxido -emitido de volcanes-, o quizás el metano -un compuesto de carbono e hidrógeno-. Aunque las moléculas de aminoácidos son pequeñas y simples comparadas con las proteínas, ellas son complejas cuando se les compara con las moléculas de estos gases.

Pero el paso de las mezclas de gases crudos a los aminoácidos sofisticados no es tan complicado como podría parecer. En 1953, los químicos Urey y Miller's de la Universidad de Chicago, mostraron que pueden hacerse unos aminoácidos simplemente mezclando amoníaco, hidrógeno, metano y vapor de agua en un frasco de vidrio y desintegrándolo con descargas eléctricas. Ellos sugirieron esto, dado que sería un poco como los relámpagos que existieron a través de los cielos prístinos -primitivos-.

Urey y Miller's con su experimento dieron un giro, al persuadir a científicos que el origen químico de vida no es una desesperada propuesta. Pero realmente no proporciona ninguna respuesta firme. En primer lugar, el carbono en la atmósfera temprana estaba probablemente limitado a los óxidos del carbono, no en el metano. Si en cambio se usan los óxidos, la formación de aminoácidos en el experimento es despreciable. Otros esquemas, usando los [materiales de arranque](#) simples y las fuentes crudas de energías para estimular las reacciones, se han propuesto subsecuentemente como los mímicos de la manera que se podrían haber formado los aminoácidos; pero es justo decir que incluso este primer paso en busca del origen no resuelve hacia los restos de proteínas. Hay también una buena razón para creer que pueden formarse los aminoácidos en el espacio por reacciones que ocurren en las superficies de asteroides helados o meteoritos--ellos se han identificado, por ejemplo, en varios meteoritos ricos en carbono que se han colapsado en la Tierra-. Así aun cuando la vida no se puede desechar su origen el espacio, probablemente parece que algunos de sus ladrillos llegaron de esta manera.

Los eslabones de la cadena de ADN, entretanto, son más complicados. Ellos se llaman [nucleótidos](#), compuestos de tres partes: una base, que se pega otra bajo una unión de doble hélice; una molécula de azúcar y un ion de fosfato. El fosfato esta en minerales -aunque es duro de formarlo en una forma soluble-. Desde que generalmente se cree que la química formativa de vida habría tenido lugar en el agua, éste ha sido un problema. Los azúcares pueden construirse de una molécula pequeña llamada formaldehído que podría haber estado posiblemente presente en la Tierra primitiva. Las bases de ADN son difíciles de sintetizar, pero nuevos químicos han descubierto las maneras creíbles de hacerlo en reacciones crudas, que involucran el cianuro de hidrógeno, una simple y pequeña molécula.

Por encima de todo esto la pregunta es cómo los ladrillos se unieron en las cadenas. [Esto es lo más problemático](#) que podría haber aparecido al principio. En primer lugar, el agua tiene una tendencia a dividir el eslabón, es decir separar a los aminoácidos. Una manera prometedora alrededor de esto es suponer que la vinculación pasó en las superficies de minerales donde los aminoácidos podrían ligarse. Químicos han mostrado que ciertos minerales comunes, como un tipo de arcilla llamados ILLITE -minerales de arcilla que tienen la estructura de cristal de muscovite esencialmente-, pueden catalizar la unión de aminoácidos. Otro de arcilla, montmorillonite -un mineral arcilloso suave que es un hidroxilo aluminio silicato con la capacidad considerable de intercambiar parte del aluminio por bases y magnesio, puede ayudar a la formación de cadenas de nucleótidos.⁵²

La razón detrás de todos estos esquemas es que si los mares fueron finamente un combinado de todas las moléculas pequeñas en cantidades diminutas formadas de los constituyentes básicos de la atmósfera, entonces ellas se podrían haber concentrado en ambientes cálidos, mientras las albuferas -almacenamiento de líquidos- costeras se evaporan y conspiran para combinar en un rociar aún más fino los componentes de proteínas y ADN. Todo requiere un salto considerable de fe, pero el punto es mostrar que la vida sólo podría haber empezado de una manera parecida en cualquier lugar del universo, requiriendo algo extraordinario como una “piel arrojada de la ventana de alguna nave espacial visitante”. Se ha investigado el origen de la vida a partir de la naturaleza que gobierna está, que por cierto esta por todas partes, nunca debemos establecer la plausibilidad, mientras no se encuentren las pruebas.

Otro pensamiento, llamado escolar es un guión muy diferente, sin embargo, propone: apunta a los ecosistemas que crecen alrededor de las primaveras calientes llamadas ventilas hidrotérmicas en el suelo de los océanos profundos, fuera de alcance de la luz del sol que finalmente apoya a la mayoría de las comunidades vivientes. En las comunidades de la ventila hay organismos que pueden vivir del calor y de beber ricos nutrientes minerales y gases que vierten estas aberturas, les gusta el humo espeso de las chimeneas de la abertura volcánica. ¿Quizás las aberturas hidrotérmicas proporcionaron ambos materiales crudos de la vida primitiva y la energía necesaria para conseguir que ellos reaccionaran para hacer las moléculas más complejas? Es una idea contenciosa; algunos expertos, como Miller Stanley, contienden que las aberturas harían más para quemar a las moléculas complejas que para crearlas.

Pero aun cuando nosotros podemos deducir cómo hacer los componentes de las proteínas y los ácidos nucleicos y atarlos juntos, nosotros no habremos obtenido una receta de la vida. Las proteínas no son el azar de probabilidad cero, no son sólo ataduras de aminoácidos -ellas incluidas forman información puesta en código en la secuencia específica en que los aminoácidos se unen-. Esta secuencia determina la forma de la cadena plegada de la proteína que a su vez determina su función biológica. La información para una proteína es puesta en código en los genes del ADN, en la hélice doble. Pero para traducir y copiar esta información, el ADN necesita la ayuda de proteínas. Así que el rompecabezas central es: ¿qué vino primero, ADN o proteínas?

La conclusión actualmente no es una cuestión de estar a favor o en contra. En cambio, investigadores creen, que la "vida" más primitiva puede haber contado con un ADN primo originado del RNA. Es del agrado de muchos considerar el ADN un caso particular de la RNA. La ARN puede poner en código las instrucciones para una proteína en su secuencia de nucleótidos; de

hecho, una secuencia de ADN se copia primero en la forma de ARN antes de que se tradujera en una proteína en las células. Pero ARN tiene otro talento: en ocasiones puede actuar como una proteína catalizadora de las reacciones químicas. El descubrimiento de "ARN catalizador" en los años ochenta por los químicos premio Nobel 1989, Sidney Altman y Thomas Cech empujaron la idea que la vida más primitiva era un "mundo de ARN" en que el ARN hizo todo el trabajo duro, sólo para ser relegado finalmente al mensajero del ADN, una vez formadas las proteínas constitutivas de la célula⁵³.

Cuestión de Oxígeno. La vida tal vez vino de oscuros, húmedos y aparentemente malolientes lugares naturales en donde de los más extraños **eucariotes** no se sospechaba su presencia. Gustaban de zonas pantanosas, para pulular principalmente estas células simples **eucarióticas –protistas-**, tal como todas las células, estas deben producir **ATP** para sobrevivir. Estos lugares todavía no contienen suficiente **oxígeno** para sostener la **síntesis** de ATP.⁵⁴

Algunos protistas no poseen **mitocondria**, sobreviven de la fermentación anaerobia en el **citósol**. Por ejemplo el **ciliado** vive sofocantemente en los intestinos pobres de oxígeno de la cucaracha dónde ayuda a que el insecto digiera la celulosa. En lugar de consumir oxígeno el mitocondrion **Nyctotherus** tiene la propiedad extraña de excretar el hidrógeno como un derivado de la síntesis de **ATP**. Organos generadores de hidrógeno similares **-hidrogenosomas-** se han estudiado en **eucariotes anaerobios** por 25 años.⁵⁵ Hidrogenosomas han sido a menudo sospechosos de provenir de la misma bacteria propuesta por la teoría **endosimbiótica** –origen de las mitocondrias actuales-. Pero Akmanova informa que un hidrogenosoma tiene su propio genoma, mostrando con esto su pasado endosimbiótico directamente^{56,57}. **Células Nyctotherus** que no crecen en cultivos y tienen que ser manejadas cuidadosamente, es decir micromanipuladas en los intestinos posteriores de la cucaracha encierran **hidrogenosomas** que pueden estar etiquetados por los anticuerpos en contraste con el **ADN**.

Investigadores encuentran que la célula produce un **ribosomal ARN** que aunque no ha demostrado por hibridación in situ localizado en el organelo, llevan toda la secuencia característica esperada para mitocondrias **ciliate**. Más puede parecer a un **mitocondrion**, excepto que este orgánulo DNA, es indiscutiblemente un **hidrogenosoma** porque produce hidrógeno. Akmanova encontró consumo de hidrógeno metanogénico endosimbiótico dentro de las células de *Nyctotherus*. Finalmente el *Nyctotherus* expresa un gen de codificación nuclear para un hidrogenosoma -una enzima que hace el hidrógeno- eso probablemente se importa en el hidrogenosoma con un **transporte péptido**.⁴⁰

La importancia evolutiva de estos resultados es doble, primero en la asociación DNA hidrogenosoma era hasta aquí un genuino eslabón perdido⁵⁸. La reducción de nitrato NO₃ a nitrógeno gaseoso N₂ se denomina desnitrificación, estas bacterias son anaerobias (*Nyctotherus*).

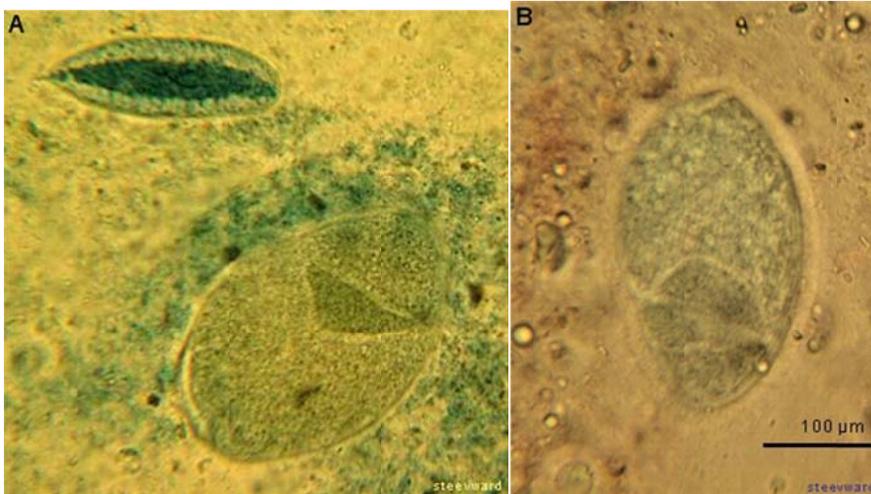


Fig. 3. Protozooario Ciliado dentro del intestinos de un Discus.

Nyctotherus. Este organismo se encontró en el intestino de un Discus –*Symphysodon*, Fig. 3- del Sudeste de Asia. La apariencia vacuola contráctil, el macronucleus y el posible micronucleus, es similar a especies de *Nyctotherus* que se encuentran en el colon de anfibios y en algunos invertebrados como las cucarachas.

El biólogo evolucionista "estudia los pasos de las adaptaciones milagrosas tan características de cada aspecto del mundo orgánico evolucionado"⁵⁹. Pero la naturaleza general de tales pasos adaptables todavía es incierta. Se piensa a menudo que la evolución es producto de eventos imprevisibles –aleatorios-. Podríamos en este mismo sentido esperar que los pasos tomados por la adaptación deban ser aleatorios, biológicamente y temporalmente.

2.6. Fuerza del ritmo

Con ayuda de la teoría de derivación matemática (series de tiempo) se muestra que los pasos adaptables pueden tener un ritmo bastante fuerte. Explica que la fuerza del ritmo adaptable es su regularidad temporal relativa, es igual a una constante, misma para toda población microbiana⁶⁰.

Como una consecuencia, se predicen números de adaptaciones acumuladas para tener una proporción de la varianza/media índice de variación. La teoría derivada, es potencialmente aplicable al estudio de evolución molecular. Las poblaciones de organismos se adaptan a su ambiente a través de la producción de mutaciones beneficiosas y la fijación subsiguiente de estas mutaciones al predominio en la población a través de la selección natural, un proceso conocido como fijación. La fijación de una mutación beneficiosa dada, toma a menudo un gran tiempo. El resultado es la presencia simultánea en la población de varios nuevos linajes que cada uno lleva una ventaja selectiva encima de su progenitor común. En las poblaciones microbianas, la unión genética (es decir, escasez de recombinación) entre las mutaciones beneficiosas, en un fragmento grande de estos linajes causará permanecer en la competición directa a lo largo del concurso resultante para la fijación. Este período de competición introduce un grado de previsibilidad por el tiempo que pasa antes de una ganancia, o éxito, el linaje es fijo. El resultado es la uniformidad relativa en los intervalos de tiempo entre las fijaciones.

El fenómeno de competición entre linajes creados por las mutaciones beneficiosas se ha llamado "efecto Hill-Robertson" para la población sexual⁶¹ e "interferencia clonal" para la asexual.⁶² Los efectos fueron deducidos por Fisher y Muller, históricamente, este fenómeno ha sido considerado más a menudo en el contexto de discusión y modelos de la ventaja evolutiva de sexo: puede verse como una fuente de ineficacia en selección natural que puede remediarse por la recombinación aumentada. Los datos de los experimentos con el *coli Escherichia* y el virus *stomatitis vesicular*, confirmaron la predicción, que, como proporción de la mutación o aumentos de tamaño de población, el número de competidores de los linajes debe aumentar y por consiguiente (1) la ventaja de aptitud del linaje premiado debe aumentar y (2) la proporción en que los linajes premiados están fijos debe aumentar a medida que disminuyen la velocidad. Cabe aclarar que no se dirigió la regularidad temporal de adaptación, sin embargo, en los experimentos o los modelos anteriores Gösta Eriksson⁶⁰ se enfoca en el aspecto temporal de adaptación. Su simplicidad relativa revela su generalidad. Muchas mutaciones beneficiosas existen breve tiempo, estas mutaciones casi nunca logran una alta frecuencia para afectar la aptitud de la población y son así inconsecuente de un punto de vista evolutivo. Además, una mutación beneficiosa puede ocurrir en un genoma que contiene uno o las mutaciones más deletéreas. Si la aptitud neta del linaje mutante resultante es más bajo que la población, entonces esta mutación beneficiosa ciertamente se perderá.

Las mutaciones beneficiosas de interés son sólo aquellas que sobreviven la tendencia genética y no se unen a las mutaciones fuertemente deletéreas.⁶³ La evolución rápida de genes reproductores

masculinos en el linaje del hombre también es tema de estudio, ¿la velocidad es importante de terminarla?

¿Hace cuánto que aparecieron los primeros vertebrados? Un fósil con 350 millón de años de antigüedad, proporciona evidencia de una fase casi desconocida en el origen de vertebrados de la tierra. También es un recordatorio del poco conocimiento de las relaciones entre los linajes principales de anfibios y reptiles. La transición entre los peces y vertebrados de la tierra era un punto que regreso con este hallazgo de la historia de la vida. El fósil, *Pederpes finneyae* (fig. 4), viene de los depósitos Dumbarton:



Fig. 4. *Pederpes finneyae*.

El espécimen fósil encontrado en 1971, el pie de la parte de atrás tiene una estructura que ayuda la andadura⁶⁴ se reprodujo casi ciertamente en el agua, un poco como las salamandras acuáticas modernas *Pederpes finneyae*.⁶⁵

2.7. Evolución y origen: Código C-3

El concepto de evolución fundamentalmente no sólo está dentro de la teoría biológica como una idea sin aplicación, también encuentra un rico y profundo espacio de aplicaciones en la bioingeniería y biotecnología. En particular la evolución invitro se ha usado ampliamente en el estudio de la evolución molecular temprana, es decir, en modelos sobre el origen de los sistemas genéticos, por ejemplo, el cómo las células procesan la información del ADN.⁶⁶

La aparente distribución no aleatoria de la asignación de aminoácidos dentro de un código genético, provoca las preguntas siguientes⁶⁷: ¿nos dice algo la estructura del código sobre la evolución?, y ¿cuál podría ser el algoritmo que la gobierna? El código genético podría ser un accidente histórico que fue estable en el último antepasado común de los organismos modernos. Los argumentos de adaptabilidad, históricos y químicos, sin embargo, desafían a semejante [modelo de accidente](#). Estos argumentos proponen que el código actual es de algún modo óptimo, refleja la expansión de un código más primitivo que permitió incluir más aminoácidos, o es una consecuencia de interacciones químicas directas entre ARN y aminoácidos, respectivamente. Tales modelos son mutuamente excluyentes, sin embargo, ellos pueden reconciliarse con un modelo [estereoquímico](#) evolutivo de interacciones que formaron el código inicial que como consecuencia se extendió a través de la transformación [biosintética](#) de aminoácidos codificados y, finalmente, se perfeccionó a través de la reasignación del [codón](#). Alternativamente, podrían haber actuado para asignar los 20 aminoácidos en armonía -los aminoácidos naturales- a sus posiciones presentes en el [código genético](#).

Una teoría cuantitativa de un proceso evolutivo requeriría una comprensión cuantitativa del proceso de selección, como también del modelo evolutivo llamado [sembrado-medio](#) para la evolución de ARN en poblaciones de virus. La teoría opera con una distribución de la población en un espacio unidimensional.⁶⁸ Basado en los experimentos evolutivos de ARN-virus se deriva un modelo en procesos evolutivos para un individuo, se da como la suma de muchas contribuciones individuales que pueden deformarse independientemente. Los estudios demostraron una relación fuerte entre la teoría y las simulaciones para tamaños de poblaciones pequeñas y para el equilibrio, pero la dinámica de la evolución resultó ser patológica en los tamaños de poblaciones grandes donde se amplifican las mutaciones exponencialmente -sumamente raras-, [reproducción evolutiva a velocidad infinita](#).⁶³

La teoría de [coevolución](#)^{69,70} define a un aminoácido precursor, como uno en el que cualquier proporción del aminoácido está incorporado metabólicamente dentro de un producto aminoácido. El [producto aminoácido](#) es definido como el aminoácido que mantiene un menor número de pasos metabólicos desde el aminoácido precursor.⁷¹ El metabolismo aminoácido es muy complejo porque no sólo sirve para producir los 20 aminoácidos usados por la biosíntesis de proteína, además funciones de señalización como una fase para la síntesis de muchas moléculas importantes y raros aminoácidos (por ejemplo la ornitina) nos indican la amplitud de sus funciones.⁷²

Tabla 1. Pares producto-precursor⁶³

Glu → Arg	Asp → Asn	Ser → Trp	Thr → Ile	Val → Leu
Glu → Gln	Asp → Thr	Ser → Cys	Thr → Met	
Glu → Pro	Asp → Lys	Phe → Tyr	Gln → His	
Asp → Arg	Asp → Asn	Ser → Trp	Thr → Ile	
Glu → Gln	Asp → Thr	Ser → Cys	Asp → Met	
Glu → Pro	Asp → Lys	Phe → Tyr	Gln → His	

De acuerdo con la tabla 1, 13 pares de producto-precursor definidos por coevolución se muestran en las primeras tres líneas. La lista de 12 pares fundada en una definición bioquímica creíble, par precursor-producto se muestra en las últimas tres líneas. Las diferencias con la teoría de la coevolución están en negrita.⁷³

Se han apoyado los científicos en la estadística para abordar la coevolución, se aplica la distribución hipergeométrica a cada par producto-precursor para calcular la probabilidad que habría para un sólo caso sobre el número observado de codones asignados a los aminoácidos del producto para quedar en una sola mutación fuera del punto de los codones precursores, tal como lo indica la siguiente expresión matemática.

$$P = \sum_w^n \frac{c!}{(c-w)!w!} \cdot \frac{g!}{(g-n+w)!(n-w)!} \cdot \frac{(c+g-n)!n!}{(c+g)!}$$

donde “**c**” denota el número total de codones que quedan en un punto de mutación de los codones del aminoácido precursor, “**g**” denota el número de codones que quedan en más de un punto de mutación del codón del aminoácido precursor, “**w**” denota el número de codones del producto que queda sólo en un punto de mutación de los codones del precursor (es decir, ese encaja la predicción de coevolución), y “**n**” denota el número total de codones del producto. En otros términos, esta ecuación evalúa la pregunta combinatoria: dadas las asignaciones de un aminoácido precursor dentro del código, ¿cuál es la probabilidad de asignación aleatoria de “**n**” codones del producto aminoácido que produciría “**w**” o más ajustable a las predicciones de la teoría [coevolucionaría](#), es decir, de que quede dentro un punto de mutación por lo menos un codón del precursor.

Mediante técnicas de experimentación computacional a nivel molecular se demuestra la viabilidad de confrontar este modelo y otros que podrían arrojar su correspondencia con respecto al comportamiento de la naturaleza de la vida.⁷⁴ Podríamos decir que la evolución de proteínas se codificó en secuencias de nucleótidos para iniciar con el avènement de [un código de longitud tres](#),

C-3. El orden cronológico de la aparición de aminoácidos sobre el escenario de la evolución y los pasos en la evolución en la reconstrucción del C-3, el investigador [Trifonov](#) los aborda de una manera muy original.⁷⁵ Trifonov reconstruye con 44 criterios e hipótesis cronológicas para los aminoácidos – ver Tabla 2-. Según la cronología general, el par complementario codón GGC y CCG del aminoácido Alanina y Glicina se presume aparecieron primero en la evolución. Otros codones aparecen como pares complementarios que dividen su respectivo aminoácido en dos alfabetos, codificados por tripletas de [purinas](#) y [pirimidinas](#) centrales: G, D, S, E, N, R, K, Q, C, H, Y, y W (el alfabeto de Glicina G) y A, V, P, S, L, T, I, F, y M (Alanina alfabeto A). Se especula que las cadenas tempranas de polipéptidos eran muy cortas, probablemente de una longitud uniforme, perteneciendo a dos tipos de alfabetos de codificación, en dos cuerdas dúplex ARNm tempranas. Después de la fusión de los mini-genes, un mosaico de alfabetos se formó, el trazo de la estructura, implica detectar en las proteínas secuencias de genomas procariotes completos en la formación de oscilaciones débiles con periodos de 12 productos en la forma de alteración de dos tipos de 6 unidades de productos largos.

Tabla 2. Cuarenta y cuatro criterios e hipótesis para la cronología de aminoácidos.

1. Simplicity (number of non-hydrogen atoms)
2. Involvement with more ancient synthetases of class II
3. Yield in the Miller's experiments
4. Amino-acid composition of extant proteins
5. Chemical inertness
6. Stability of codon-anticodon interactions
7. Molecular clock sequence analysis of synthetases
8. Stability of ("older") assignments in the table of the code
9. Jukes' theory of the origin of the code
10. Coevolution theory of Wong
11. GCU-based theory of Trifonov and Bettecken
12. RRY hypothesis of Crick
13. RNY hypothesis, Eigen and Schuster
14. Hypothesis of Hartman
15. Hypothesis of Ferreira
16. Prebiotic physicochemical code of Altshtein-Efimov
17. Early copolymerization code of Nelsestuen
18. Composition of proteinoids of Fox
19. Coevolution theory of Dillen
20. Yield in experiments of Fox and Windsor, moderate temperatures.
21. Yield in experiments of Harada and Fox, high temperatures.
22. Yield in shock wave experiments of Bar-Nun
23. Coevolution theory of Wachtershauser
24. Remnants of primordial code in tRNA sequence (Moller and Janssen)
25. Evolutionary distances between isoacceptor tRNAs
26. Hypothesis of Ivanov
27. Match scores of BLOSUM matrix
28. A/U start, Jimenez-Sanchez
29. N-fixing amino acids first, Davis
30. GNN codons first, Taylor and Coates
31. Algebraic model of Hornos and Hornos
32. Composition of translated Urgan
33. Murchison meteorite
34. Minimal graph complexity, amino acids
35. Minimal graph complexity, amino-acid residues
36. Jimenez-Montano
37. "Size/complexity" score, Dufton
38. Minimal alphabet for folding
39. DNA stability, Gotoh and Tagashira
40. RNA duplex stability, Turner
41. Early ferredoxin
42. Stability of amino acids in reducing conditions
43. Mutational stability of amino-acid/codon assignments (L.Luo)
44. Molecular volume of amino acid residues

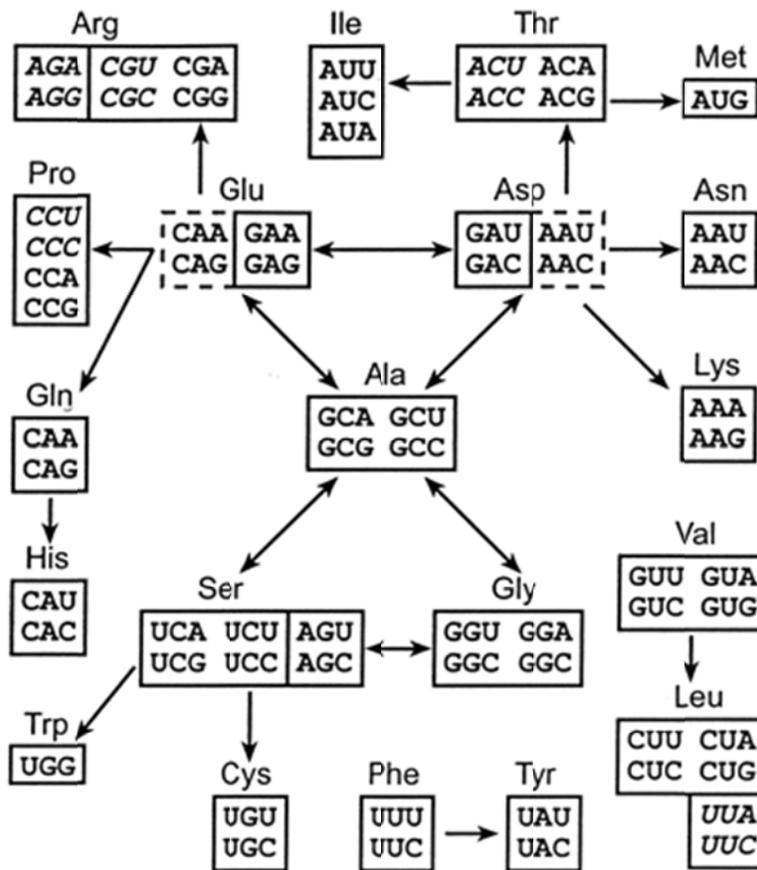


Fig. 5. El mapa secuencial de la evolución del código genético basado en el par precursor-producto dentro de la teoría de coevolución.

Los recuadros mezclados de la figura 5, indican que las asignaciones de los codones primordiales putativos, exigieron crear las relaciones por teoría de coevolución. Los codones puestos en letra itálica no concuerdan con las predicciones de coevolución. Proponiendo a nuestro intelecto una [teoría biosintética](#) del código genético: pregúntese, lo que vemos es ¿verdad o ficción?⁶³.

Un argumento frecuente en apoyo a la idea sobre la probabilidad de vida, es una estimación de probabilidad de originarse por causalidad, una secuencia de proteína significativa, un polipéptido de unos 100 aminoácidos. El número de diferentes posibles moléculas de esta longitud está en el orden de 10×10^{130} , un tamaño muy grande, es decir sobre el número de átomos en el universo visible. Esta estimación es sin embargo un tanto desconcertante. Ciertamente desde que la vida empezó, eran moléculas muy pequeñas, por ejemplo, la oxitocina producida por células neurosecretorias en el hipotálamo son péptidos cortos de nueve aminoácidos –una hormona-. La actividad péptida biológicamente más frecuente tiene el tamaño de 20 a 40 productos y se conoce las funciones de

mini-genes, incluyendo 2 codones. La evidencia de tales fases simples es proporcional al tiempo inicial por análisis de autocorrección de secuencias de proteínas de procariotes. Así la idea de coevolución se ha establecido para describir varias fases distintas en la evolución en proteínas nucleicas en código, desde lo simple a lo complejo. Reflejándose ambos extremos en la estructura de proteínas modernas y sus secuencias. Las fases o etapas sugeridas por Trifonov⁷⁵:

- I.- Homopeptidos cortos Glin y Alan.
- II.- Secuencias mixtas de 6 residuos-largos péptidos de alfabetos de Glicina (G) y Alanina (A).
- III.- de 25-30 residuos-largos, péptidos cerrados dentro de la vuelta por los contactos extremo a extremo.
- IV.- 100-200 residuos-largos, proteínas plegadas (dominios)
- V.- Multidominio proteico. Gen que probablemente entra en las fases o etapas IV-V de semejante manera las regularidades del tamaño más tempranas todavía se respetan.⁷⁶

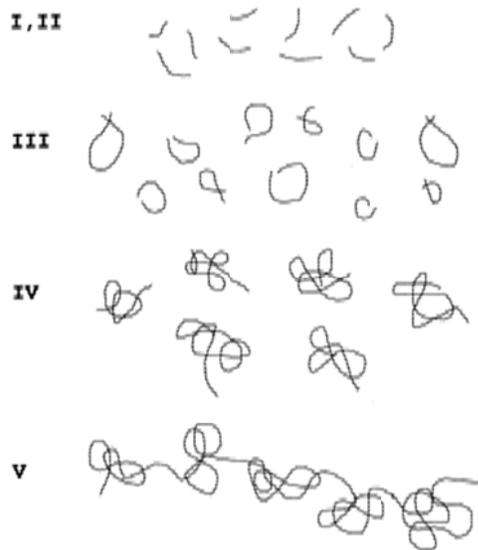


Fig. 6. Las fases o etapas sugeridas por Trifonov.

El rango de aminoácidos en proteínas primitivas fue presumiblemente muy limitado. Una pregunta natural es: ¿Qué aminoácidos fueron los primeros en aparecer y en qué orden cronológico se efectuaron todos los otros aminoácidos que aparecieron? Cada una de las numerosas teorías del origen del código genético, y varias otras consideraciones, sugieren que los aminoácidos tienen un cierto orden temporal. Otros se apoyan en teorías que consideran lo contrario. Uno podría pensar en un acuerdo equilibrado que tendría en cuenta las distintas estimaciones. Sin embargo, la pregunta de peso para poder dar un criterio de cómo surge, hace que cada esfuerzo de este tipo inevitablemente sea subjetivo y dudoso.

Una manera justa y razonable de derivar el acuerdo general es por promedio de líneas diferentes, sin pesos dados, excepto por eliminación de aquellas que son casi idénticas mientras se combinan así en un criterio. Semejante análisis ya mencionamos que se realiza de hecho con 40 diferentes criterios de cronología de aminoácidos por Trifonov. Entre criterios y teorías esta nos hace pensar la existencia de un orden específico dentro de los aminoácidos y los codones, como la ya mencionada teoría de Coevolución de Wong, la teoría RNA de Eigen, teoría Jukes y otras hipótesis⁷⁷.

El criterio basado en simplicidad química de aminoácidos, en su reactividad, o en la composición de proteínas tempranas también fue incluido. Teniendo todo en consideración, un notable orden en ambas cronologías referentes a aminoácidos o codones, es revelada:

1. Los experimentos de imitación por Miller(1953-1987) están en primer lugar.⁷⁸ Además de los experimentos de condiciones interestelares para las condiciones prebióticas.⁷⁹
2. Los codones parecen haber estado comprometidos por pares complementarios.⁸⁰
3. Los pares de codones más estables están comprometidos primeramente.
4. Los nuevos codones simplemente son derivados del punto de cambio de los previos primeramente comprometidos.

Una visión moderna de la cronología de aminoácidos y codones es representada en la tabla 2 y figura 5. Estos son el resultado de los cálculos realizados del trabajo citado de Trifonov. La condición de criterios de cronología es basada en la reconstrucción de la composición de aminoácidos del antiguo ferredoxin.⁸¹

Tabla 3. Cálculo del consenso cronológico de aminoácidos sobre los 36 criterios básicos de Trifonov.

	Alineación media	Error ±	orden
G	4.7	0.8	1
A	5.2	0.9	2
V	6.8	0.7	3
D	7.3	0.7	4
S	8.0	0.7	5
E	8.5	0.7	6
P	8.8	0.8	7
L	9.7	0.8	8

T	10.2	0.6	9
N	11.5	0.7	10
R	11.5	0.7	11
I	11.6	0.7	12
K	11.8	0.8	13
Q	11.9	0.7	14
C	12.3	0.8	15
F	12.3	0.8	16
H	13.1	0.7	17
M	14.3	0.6	18
Y	14.4	0.6	19
W	15.8	0.6	20

Las estimaciones de alineación promedio para la mayoría de los aminoácidos permiten ser ordenados singularmente en la cronología. Notablemente los aminoácidos de Miller's en su mezcla están dentro de la exactitud de las estimaciones. Esto significa primeramente que la vida emerge de todos los aminoácidos que ya estaban presentes en el ambiente, es la evidencia fundamental de la naturaleza temprana y sus procesos de vida.

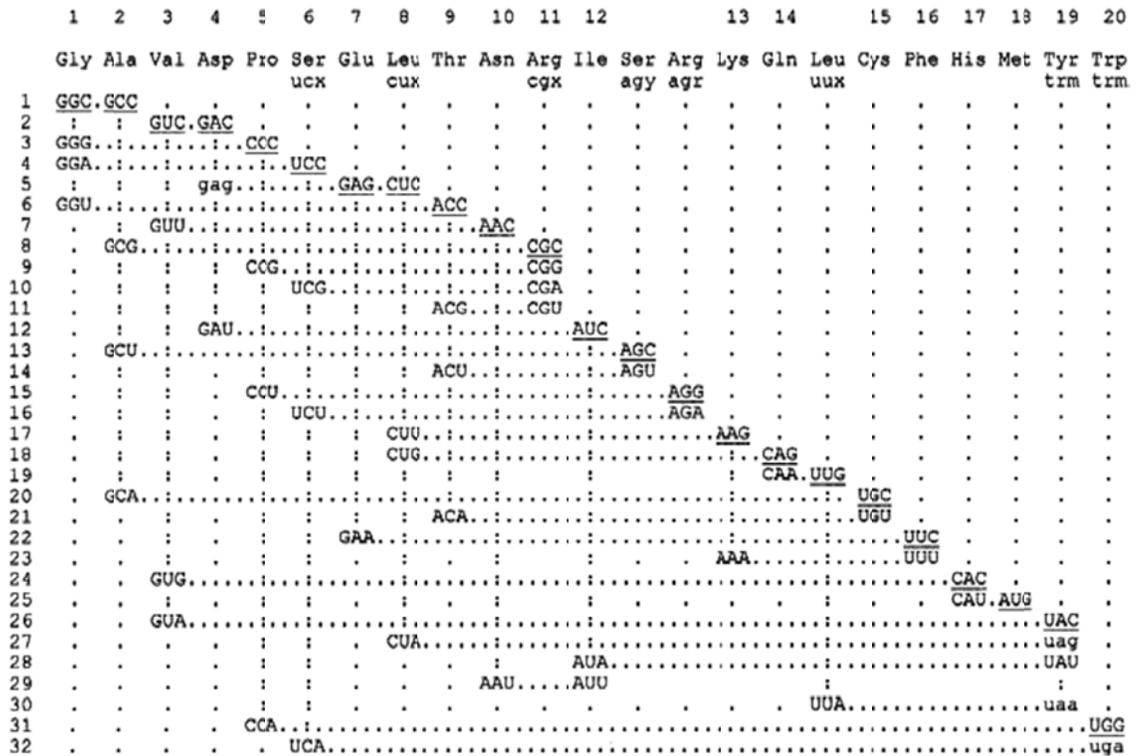


Fig. 7. Reconstrucción de la cronología codón.

La figura 6 presenta la reconstrucción para el orden temporal de los codones, basado sobre la discusión cronológica de los aminoácidos, y sobre la original sugerencia de Eigen y Schuster, sobre la primacía de la termoestabilidad y complementaridad (los números superiores corresponden al alfabeto: G A V D S E P L T N R I K Q C F H M Y W).^{82,83}

Esta figura 7 es una versión modificada del esquema de Trifonov. El Orden de los aminoácidos P, S y E es ligeramente cambiado para empatar con los errores de la columna en la tabla 3. Las líneas del esquema corresponden a los pares de codones complementarios en cada arreglo de codones (conjuntos verticales) la mayoría de codones estables (subrayados) ocupan las más altas posiciones. Un rasgo que llama la atención de la figura 6 es el arreglo diagonal bajo, de los codones respectivos. Cualquier cambio sustancial en el orden de los aminoácidos (alineación superior) habría destruido el módulo global triangular. El patrón triangular significa que el consenso cronológico de los aminoácidos y sus roles termoestables y complementarios juntos, dictan una regla más natural del rol de la existencia de los primeros como un sólo punto de mutación –un rol procesal-.

La mayoría de los nuevos codones son generados por mutaciones y copiado complementario, por lo contrario el par GUC/GAC para V y D se derivan de la transición putativa en las posiciones medias de los codones primitivos GGC y GCC. El primer par codón complementario GGC*GCC, deben corresponder a los códigos primitivos del ARN duplex, con la cuerda complementaria GGCGCGGC...GGC y GCCGCCGCC...GCC de cierta longitud que codifica para GlyGlyGly...Gly y AlaAlaAla..Ala, respectivamente. La composición original aminoácida de las proteínas es de 50% de Gly y 50% de Ala. En las fases posteriores de la evolución de la proteína la abundancia de Gly y Ala fue reducida gradualmente por otros aminoácidos, reduciéndose posteriormente a valores actuales del 6% y 8% respectivamente. El papel evolutivo excepcional de la Gly es ilustrado por la siguiente observación importante. La caída en el contenido de Gly es observada verdaderamente cuando las secuencias de proteínas funcionalmente relacionadas en procariotes y eucariotes son alineadas y la composición de partes comunes de las secuencias es calculado por Trifonov. La proporción de la Gly en los residuos compartidos es tan alta como 14%.⁸⁴ Esta evaluación de los contenidos de la Gly es probable que corresponda al momento de separación entre eucariotes y procariotes, cerca del 3.5 mil millones de años -Doolittle, citado por Trifonov-.⁸⁵ Así el orden de Gly puede servir como un reloj para construir el árbol evolutivo. Recientemente un árbol mayor a seis reinos es presentado por Trifonov.⁸²



Ver la serie de diapositivas expuestas por University of Colorado at Boulder :

<http://dieumsnh.qfb.umich.mx/codigo3/>

Ahora podemos recurrir al principio cronológico por coevolución, explicar cómo algunos aminoácidos surgen de los de longitud más cortos, estos últimos asociados a los primordiales. Bajo poco más de 40 criterios formados por hipótesis y principios, Trifonov nos ayudó recrea un modelo de coevolución en donde sólo los pares producto-precursor **Asp → Met** y **Asp → Arg** no aparecen en las pruebas de simulación computacional. Además es claro que el número de intercambios de palabras código entre un aminoácido –secuencia de palabras C-3- y otro, nos proporciona que aminoácido es precursor de cual. Considerando todo esto, nosotros especulamos que un sistema biológico óptimo reprime la recombinación genética cuando su genoma es óptimo –proceso que busca la adaptación óptima a cambios del medio ambiente-. Esto nos lleva a la idea de un algoritmo recursivo de instrucciones de recombinación, donde la condición de optimización rompe el programa cuando la secuencia del genoma es óptima para el sistema, reprimiendo el algoritmo de mutaciones sólo hasta cuando el sistema biológico ya no es óptimo frente al contexto en el que se mueve.⁸⁶

La teoría de la evolución es un principio que habla de un intercambio dentro de una diversidad genética, haciendo de lado la información de la vida en sociedad de las especies. Señalamos con ello, que la evolución debe considerar además el intercambio de información en la vida social de las especies, dado que esta se traduce en cambios fisiológicos. Hablar de coevolución genético-cultural es agregar una variable más al problema de la evolución, pero muy necesaria. Se han desarrollado [modelos de evolución por culturalización](#), evidencia que se muestra en el reporte de investigación del científico Kevin N. Landa de la Universidad de Cambridge.⁸⁷

¿Cómo leer el código C-3?

El C-3 puede caracterizarse por los codones de ARNm, hay 64 codones posibles, la columna de la izquierda de la tabla 4 contiene la primera letra de los codones. En la primera fila esta la segunda letra y la columna de la derecha la tercera letra. Si requiere saber que aminoácido está codificado por GAU, se debe buscar la primera letra en la columna de la izquierda “G”, la segunda en la fila uno “A” y la tercera en la columna de la derecha “U”. En donde se interceptan las tres está indicado el aminoácido Asp –ácido aspártico-. Se llaman codones sinónimos los que codifican para el mismo aminoácido.

Tabla 4. C-3

	U		C		A		G		
U	UUU	Fen	UCU		UAU	Tir	UGU	Cis	U
	UUC		UCC		UAC		UGC		C
	UUA	Leu	UCA	Ser	UAA	Paro	UGA	paro	A
	UUG		UCG		UAG	Paro	UGG	Tri	G
C	CUU		CCU		CAU	His	CGU		U
	CUC		CCC		CAC		CGC		C
	CUA	Leu	CCA	Pro	CAA		CGA	Arg	A
	CUG		CCG		CAG	Gln	CGG		G
A	AUU	Ile	ACU	Tre	AAU	Asn	AGU	Ser	U
	AUC		ACC		AAC		AGC		C
	AUA		ACA		AAA	Lis	AGA	Arg	A
	AUG	Met inicio	ACG		AAG		AGG		G
G	GUU	Val	GCU	Ala	GAU	Asp	GGU	Gli	U
	GUG		GCC		GAC		GGC		C
	GUA		GCA		GAA	Glu	GGA		A
	GUC		GCG		GAG		GGG		G

Actividad de aprendizaje

Constrúyase un ensayo corto agrupando las teorías de coevolución química, evidencia fósil y criterios para el árbol de la vida; reportándolo en el formato de comunicación bajo alguna norma de estilo editorial y cuidando que las fuentes de información y la terminología de las proposiciones derivadas que respeten la complejidad original. Prepare una exposición argumentativa para defender su trabajo, bajo el esquema intelectual llamado discusión.

Terminología

Abiogénesis, Ala, Aminoácido, Antrópico, Árbol de la vida, Arg, Arqueobacteria, Asn, Asp, ATP, Bacteria, Bases nucleotidas, Bioingeniería, Biosíntesis, Cáncer, Cianobacteria, Cianotipo, Cis, Código, Codón, Coevolución química, Cromosoma, Densidad de probabilidad, Distribución de probabilidad, DNA, Endosimbiótica, Eón, Estromatolitos, Eukarya, Fen, Fenotipo, Fuerza del ritmo, Gen, Genealogía, Genoma, Gli, Gln, Glu, HGP, Hidrogenosoma, His, Ile, Insulina, Interferencia clonal, Isótopo, Leu, Línea de germen, Lis, Lógica genética, Met, Meteorito, Microfósil, Mitocondria, Mitocondria, Modelo Bayesiano, Modelo de accidente, Mundo yermo, Mutación, Nucleótidos, Nyctotherus, Organismos primordial, Orn, Panspermia, Pax6, Pericentrómeros, Polipéptido, Precámbrico, Pro, Pro, Productos aminoácidos, Proteína, Química prebiótica, rARN, Reloj molecular, Ribosoma, RNA, Ser, Sopa prebiótica, Telómeros, Teoría espacial, Tierra prebiótica, Transposons, Tre, Tri, Val, Variabilidad Genética.

Referencias

- ¹ Hu, D., Hou, L., Zhang, L. & Xu, X. A pre-*Archaeopteryx* troodontid theropod from China with long feathers on the metatarsus. *Nature* **461**, 640–643 (2009) Recuperado el 12 de abril de 2010, de <http://www.nature.com/nature/journal/v461/n7264/full/nature08322.html>
- ² Luisa I Falcón, Susana Magallón, Amanda Castillo. Dating the cyanobacterial ancestor of the chloroplast. *The ISME Journal* (2010) Recuperado el 12 de abril de 2010, de <http://www.nature.com/ismej/journal/vaop/ncurrent/full/ismej20102a.html>
- ³ Emmanuelle J. Javaux, Craig P. Marshall, Andrey Bekker . Organic-walled microfossils in 3.2-billion-year-old shallow-marine siliciclastic deposits. *Nature* **463**, 934-938 (2010) Recuperado el 12 de abril de 2010, de <http://www.nature.com/nature/journal/v463/n7283/full/nature08793.html>
- ⁴ E. J. Boekema, A. Hifney, A. E. Yakushevskaya, M. Piotrowski, W. Keestra, S. Berry, K.-P. Michel, E. K. Pistorius And J. Kruip. A giant chlorophyll–protein complex induced by iron deficiency in cyanobacteria *Nature* **412**, 745 - 748 (2001) Recuperado el 12 de abril de 2010, de <http://www.nature.com/nature/journal/v412/n6848/abs/412745a0.html>
- ⁵ Matt Kaplan. Terrestrial origin mooted for more microbes. Published online 28 November 2008 *Nature*. Recuperado el 12 de abril de 2010, de <http://www.nature.com/news/2008/081128/full/news.2008.1265.html>
- ⁶ Nakamura Y, et al. Complete genome structure of *Gloeobacter violaceus* PCC 7421, a cyanobacterium that lacks thylakoids. *DNA Res.* 2003 Aug 31;10(4):137-45. Recuperado el 13 de abril de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14621292>
- ⁷ Béla Novák & John J. Tyson. Design principles of biochemical oscillators. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* **9**, 981-991 (December 2008) Recuperado el 12 de abril de 2010, de <http://www.nature.com/nrm/journal/v9/n12/full/nrm2530.html>
- ⁸ Guy Blelloch and Bruce Maggs, Algorithms in the Real World, Recuperado el 12 de abril de 2010, de <http://www-2.cs.cmu.edu/afs/cs.cmu.edu/project/psico-guyb/realworld/www/errorcorrecting.html>
- ⁹ Calvin, William H. Error-correcting codes: Coherent hexagonal copying from fuzzy neuroanatomy. *World Congress on Neural Networks* 1:101-104 (1993). Recuperado el 12 de abril de 2010, de <http://faculty.washington.edu/wcalvin/wcnn93.html>
- ¹⁰ Larry S. Liebovitch, Yi Tao, Angelo T. Todorov, and Leo Levine. Is There an Error Correcting Code in the Base Sequence in DNA? *Biophysical Journal* **71**:1539-1544 (1996). Recuperado el 12 de abril de 2010, de <http://www.ccs.fau.edu/~liebovitch/B60067EB.PDF>
- ¹¹ Smolin L., 2004, Scientific Alternatives to the Anthropic Principle, [arXiv:hep-th/0407213v3](http://arxiv.org/abs/hep-th/0407213v3) Recuperado el 13 de abril de 2010, de <http://arxiv.org/abs/hep-th/0407213>
- ¹² Jaynes E. T., 2003, *Probability Theory: The Logic of Science*, Cambridge University Press. Recuperado el 13 de abril de 2010, de <http://books.google.com.mx/books?hl=es&lr=&id=tTN4HuUNXjgC&oi=fnd&pg=PR17&dq=Jaynes+E.+T.,+2003,+Probability+Theory:+The+Logic+of+Science,+Cambridge+University+Press&ots=H3ProxItP5&sig=YAVtw8rUko-sM5My->

[hNYA7ldza8#v=onepage&q=Jaynes%20E.%20T.%2C%202003%2C%20Probability%20Theory%3A%20The%20Logic%20of%20Science%2C%20Cambridge%20University%20Press&f=false](http://www.nature.com/nature/journal/v384/n6604/abs/384055a0.html)

- ¹³ S. J. Mojzsis, G. Arrhenius, K. D. McKeegan, T. M. Harrison, A. P. Nutman and C. R. L. Friend, 1996, Evidence for life on Earth before 3,800 million years ago. *Nature*, 384, 55-59. Recuperado el 13 de abril de 2010, de <http://www.nature.com/nature/journal/v384/n6604/abs/384055a0.html>
- ¹⁴ Jaynes, E. T., 1979, Where do we Stand on Maximum Entropy?, in *The Maximum Entropy Formalism*, R. D. Levine and M. Tribus (eds.), M. I. T. Press, Cambridge, MA. Recuperado el 13 de abril de 2010, de <http://bayes.wustl.edu/etj/articles/>
- ¹⁵ Diccionarios.com Diccionario General de la Lengua Española VOX, Ed. Spes. 2002 Recuperado el 13 de abril de 2010, de <http://www.diccionarios.com/index.html>
- ¹⁶ Miller SL (1953) A production of amino acids under possible primitive earth conditions. *Science* 117 : 528-529. Recuperado el 13 de abril de 2010, de <http://www.sciencemag.org/cgi/content/citation/117/3046/528>
- ¹⁷ Higgs PG, Pudritz RE. (2009) A thermodynamic basis for prebiotic amino acid synthesis and the nature of the first genetic code. *Astrobiology*. 2009 Jun;9(5):483-90. Recuperado el 16 de junio de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19566427>
- ¹⁸ Chyba C, Sagan C. (1992) Endogenous production, exogenous delivery and impact-shock synthesis of organic molecules: an inventory for the origins of life. *Nature* 355:125-132. Recuperado el 16 de Julio de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11538392?dopt=AbstractPlus>
- ¹⁹ Chyba CF. 2005. Rethinking Earth's early atmosphere. *Science* 308: 962-963 Recuperado el 16 de Julio de 2010, de <http://www.sciencemag.org/cgi/content/summary/308/5724/962/>
- ²⁰ John M. Hayes .The earliest memories of life on Earth. *Nature* . vol 384, page 21-22. (1996) Recuperado el 16 de Julio de 2010, de <http://www.icp.ucl.ac.be/~opperd/private/n384.html>
- ²¹ Morell, V. Life's last domain. News article. *Science* 273, 1043-1045 (1996) Recuperado el 16 de Julio de 2010, de <http://www.sciencemag.org/cgi/content/short/273/5278/1043>
- ²² Schopf, J.W., Microfossils of the Early Archean Apex chert: new evidence of the antiquity of life. *Science*, 260, 640-646, 1993. Recuperado el 16 de Julio de 2010, de <http://www.sciencemag.org/cgi/content/abstract/260/5108/640>
- ²³ Abigail C. Allwood, Malcolm R. Walter, Balz S. Kamber, Craig P. Marshall y Ian W. Burch Stromatolite reef from the Early Archaean era of Australia. *Nature* **441**, 714-718. Recuperado el 16 de junio de 2010, de <http://www.nature.com/nature/journal/v441/n7094/abs/nature04764.html>
- ²⁴ Beraldi Hugo. Estromatolitos. UNAM. Recuperado el 16 de Julio de 2010, de http://www.geologia.unam.mx/igl/index.php?option=com_content&view=article&id=543:temas-estromatolitos&catid=175:temas&Itemid=222
- ²⁵ Lazcano, A.; El último ancestro común. UNAM Recuperado el 16 de Julio de 2010, de <http://www.uaem.mx/biologicas/index/progenote/ancestro.pdf>
- ²⁶ Taylor G., K., et al. Directed molecular evolution application in biocatalysis. Innovation in pharmaceutical technology Recuperado el 16 de Julio de 2010, de <http://www.iptonline.com/articles/public/Codexis.pdf>
- ²⁷ Gomez Sagrañes T. M. Sobreexpresión del ARN mensajero. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona Recuperado el 16 de Julio de 2010, de http://www.tesisexarxa.net/TESIS_UAB/AVAILABLE/TDX-0526110-144021//mtgs1de1.pdf

-
- ²⁸ NCBI, dbSNP, en línea <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>
- ²⁹ Proyecto sobre el genoma humano, en línea <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Genomes/index.html>
- ³⁰ Leroy Hood y David Galas, The digital code of DNA, *Nature* 421, 444 - 448 (2003). Recuperado el 16 de junio de 2010, de <http://www.nature.com/nature/journal/v421/n6921/full/nature01410.html>
- ³¹ J. Craig Venter, et. at.(2001) The Sequence of the Human Genome. *Science* 291:1304 – 1351. Recuperado 16 de junio de 2010, de <http://www.sciencemag.org/cgi/content/full/291/5507/1304>
- ³² Morton, N. E. Parameters of the human genome. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 88, 7474-7476 (1991) Recuperado 16 de junio de 2010, de <http://www.pnas.org/cgi/reprint/88/17/7474.pdf>
- ³³ D. R. Bentley, P. Deloukas, et. al., The physical maps for sequencing human chromosomes 1, 6, 9, 10, 13, 20 and X, *Nature* 409, 942 - 943 (2001) Recuperado 16 de junio de 2010, de <http://www.nature.com/nature/journal/v409/n6822/full/409942a0.html>
- ³⁴ Anthony Carpi. Ácidos Nucleicos RNA DNA. Recuperado 16 de junio de 2010, de http://www.visionlearning.com/library/module_viewer.php?mid=63&l=s
- ³⁵ Intitute J. Gray Venter. First self-replicating synthetic bacterial cell. Conferencia 20 de mayo de 2010. Recuperado 16 de junio de 2010, de <http://www.jcvi.org/cms/research/projects/first-self-replicating-synthetic-bacterial-cell/overview/> <http://www.jcvi.org/cms/research/projects/first-self-replicating-synthetic-bacterial-cell/video/>
- ³⁶ M.Hattori, A. Fujiyama, T. D.Taylor, H. Watanabe, T.Yada, H.-S.Park,.The DNA sequence of human chromosome 21 *Nature* 405, 311 - 319 (2000) Recuperado 16 de junio de 2010, de <http://www.nature.com/nature/journal/v405/n6784/full/405311a0.html>
- ³⁷ BBC, Decodificando a la humildad. Recuperado 16 de junio de 2010, de <http://www.bbc.co.uk/spanish/extra0006genomaa.htm>
- ³⁸ University of Arizona, Proyecto Biológico. Recuperado 16 de junio de 2010, de <http://www.biologia.arizona.edu/mendel/mendel.html>
- ³⁹ Enciclopedia Libre Universal en Español. Recuperado 16 de junio de 2010, de <http://enciclopedia.us.es/index.php/Cod%C3%B3n>
- ⁴⁰ San Miguel, P. , Gaut, B. S. , Tikhonov, A. , Nakajima, Y. & Bennetzen, J. L. *Nature Genet.* 20, 43–45 (1998)
- ⁴¹ FM Sheen, Reading between the LINEs: human genomic variation induced by LINE-1 retrotransposition. *Genome Res.* 10 (2000), pp. 1496–1508 Recuperado 16 de junio de 2010, de <http://genome.cshlp.org/content/10/10/1496.full>
- ⁴² Glusman, G. Unlimited Access—Limitless Success *Genome Res.* 11: 637-638 (2001) Recuperado 16 de junio de 2010, de <http://genome.cshlp.org/content/11/5/637.full>
- ⁴³ The International Human Genome Sequencing Consortium. *Nature* 409, 860-921 (2001) Recuperado 16 de junio de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11237011>

-
- ⁴⁴ Mary G. Schueler & Beth A. Sullivan. Structural and Functional Dynamics of Human Centromeric Chromatin *Annu. Rev. Genom. Human Genet.* 7:301-313 (2006) Recuperado 16 de junio de 2010, de <http://www.genome.duke.edu/labs/sullivanlab/publications/SchuelerSullivan2006.pdf>
- ⁴⁵ Joshua M. Akey Constructing genomic maps of positive selection in humans: Where do we go from here? *Genome Res.* 19: 711-722 (2009) Recuperado 16 de junio de 2010, de <http://genome.cshlp.org/content/19/5/711.full>
- ⁴⁶ Quiring R, Walldorf U, Kloter U and Gehring WJ. Homology of the eyeless gene of *Drosophila* to the smalleye gene in mice and Aniridia in humans. *Science* 265: 785-789 (1994) Recuperado 16 de junio de 2010, de http://teosinte.wisc.edu/gen677_pdfs/Quiring.pdf
- ⁴⁷ Robert E Hill y Katherine L Hammond. Eye Development: Gene Control. *ENCYCLOPEDIA OF LIFE SCIENCES / & 2001 Nature Publishing Group / www.els.net*, Recuperado 6 de junio de 2002, de <http://www.hosting.emacmillan.com/els1/Genetics.htm>
- ⁴⁸ Svante Pääbo, The mosaic that is our genome, *Nature* 421, 409 - 412 (2003) Recuperado 16 de junio de 2010, de <http://www.nature.com/nature/journal/v421/n6921/full/nature01400.html>
- ⁴⁹ National Human Genome Research Institute: Supported Research Programs with Funding Opportunities <http://www.genome.gov/>
- ⁵⁰ Fred Hoyle, Introduction: more than panspermia. *COSMIC ANCESTRY*. Recuperado 16 de junio de 2010, de <http://www.panspermia.org/>
- ⁵¹ Philip Ball. Origins of life. *Nature DIO: 10.1038/news990422-8* Recuperado 16 de junio de 2010, de <http://www.nature.com/news/1998/990422/full/news990422-8.html>
- ⁵² Sandrine Demaneche et al. Evolution of Biological and physical protection against nuclease degradation of Clay-Bound plasmid DNA. *A and E. Microbiology*, 67(1): 293-299 (2001) 8 Recuperado 16 de junio de 2010, de <http://aem.asm.org/cgi/content/full/67/1/293>
- ⁵³ Sinney Altman. Enzymatic cleavage of RNA by RNA. *Bioscience Reports* 10(4):317-337 (1990) 8 Recuperado 5 de julio de 2010, de <http://www.bioscirep.org/bsr/010/0317/0100317.pdf> [consulta: 26 de Julio de 2010]
- ⁵⁴ T. Martinemblem y William Martin, Molecular evolution: A hydrogen-producing mitochondrion. *Nature* 396, 517 - 519 (1998). Recuperado 5 de julio de 2010, de <http://www.nature.com/nature/journal/v396/n6711/full/396517b0.html>
- ⁵⁵ Müller, M. J. *Gen. Microbiol.* 139, 2879-2889 (1993). Recuperado 5 de julio de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&Dopt=r&uid=8126416>
- ⁵⁶ Hector I. Balbarrey, Juan C. Picena, Carlos A. Poy, Edgardo E. Quibert, Apoptosis e insuficiencia cardíaca, *Rev Fed Arg Cardiol* 2001; 30: 71-77, Recuperado 5 de julio de 2010, de <http://www.fac.org.ar/faces/publica/revista/01v30n1/balba/balba.PDF>
- ⁵⁷ Akhmanova, A. et al. *Nature* 396, 527-528 (1998). Recuperado 5 de julio de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&Dopt=r&uid=9859986>
- ⁵⁸ Brigita Boxman. The origins of hydrogenosomes. *Universiteit Nijmegen* (2009) Recuperado 5 de julio de 2010, de http://dare.ubn.kun.nl/bitstream/2066/60618/1/60618_origofhy.pdf

-
- ⁵⁹ John Wilkins, Evolution and Philosophy Naturalism: Is it necessary? (1997)) Recuperado 5 de julio de 2010, de <http://www.talkorigins.org/faqs/evolphil/naturalism.html>
- ⁶⁰ Eriksson, G. Evolutionary forces influencing variation among populations of *Pinus sylvestris*. *Silva Fennica* 32(2): 173–184 (1998) Recuperado 5 de julio de 2010, de <http://www.metla.fi/silvafennica/full/sf32/sf322173.pdf>
- ⁶¹ Gilean A. T. McVean and Brian Charlesworth, The Effects of Hill-Robertson Interference Between Weakly Selected Mutations on Patterns of Molecular Evolution and Variation, Genetics Society of America, *Genetics* 155: 929–944 (2000) Recuperado 5 de julio de 2010, de <http://www.genetics.org/cgi/content/full/155/2/929>
- ⁶² Joachim Moll, Patrizia Barzaghi, Shuo Lin, Gabriela Bezakova, Hanns Lochmüller, Eva Engvall, Ulrich Müller & Markus A. Ruegg, An agrinminigene rescues dystrophic symptoms in a mouse model for congenital muscular dystrophy, *Nature* 413, (2001) Recuperado 5 de julio de 2010, de <http://www.nature.com/nature/journal/v413/n6853/abs/413302a0.html>
- ⁶³ Kreitman, M & Akashi, H. 1995. Molecular evidence for natural selection. *Annual review of Ecology and Systematics*, 26: 403- 422. Recuperado 5 de septiembre de 2000, de <http://evolucion.fcien.edu.uy/inicio.htm>
- ⁶⁴ Fossil was 'first walker' Wednesday, 3 July, 2002, 18:14 GMT 19:14 UK, Recuperado 5 de julio de 2010, de <http://news.bbc.co.uk/2/hi/science/nature/2089873.stm>
- ⁶⁵ J. A. CLACK, An early tetrapod from 'Romer's Gap', *Nature* 418, 72 - 76 (2002) Recuperado 5 de julio de 2010, de <http://www.d.umn.edu/~jetterso/documents/Clack2002-fossiltetrapod.pdf>
- ⁶⁶ Terres A. Ronneberg, Laura F. Landweber, and Stephen J. Freeland; Testing a biosynthetic theory of the genetic code: Fact or artifact? *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 97, 13690-13695 (2000). Recuperado 5 de julio de 2010, de <http://www.eeb.princeton.edu/FACULTY/Landweber/Landweber.html>
- ⁶⁷ Landweber, L. F. 1999. Experimental RNA Evolution. *Trends in Ecology and Evolution (TREE)*, Sept 1999, 14:353-358. Recuperado 5 de julio de 2010, de <http://www.princeton.edu/~lfl/publications.htm>
- ⁶⁸ Lev S. Tsimring y Herbert Levine; RNA Virus Evolution via a Fitness-Space Model, *Physical Review Letters* 76, 4440-4443 (1996). Recuperado 5 de julio de 2010, de <http://herbie.ucsd.edu/~levine/pubs/virus.pdf>
- ⁶⁹ Fontúrbel R. F; Insect–plant coevolution role in evolution of angiosperms' cyclic flowers, *Ciencia Abierta* Recuperado 5 de julio de 2010, de <http://www.cec.uchile.cl/~cabierta/revista/17/articulos/pdf/paper2.pdf>
- ⁷⁰ Massimo Di Giulio, Mario Medugno; Physicochemical Optimization in the Genetic Code Origin as the Number of Codified Amino Acids Increases, *J Mol Evol* 49:1-10 (1999) Recuperado 5 de julio de 2010, de <http://link.springer-ny.com/link/service/journals/00239/bibs/49n1p1.html>
<http://www.springerlink.com/content/al2fgn7f5j0pn5x7/>
- ⁷¹ Michael W. King, Introduction to Amino Acid Metabolism, Recuperado 5 de julio de 2010, de <http://themedicalbiochemistrypage.org/>
- ⁷² Lukas K. Buehler, Introduction to Metabolic Biochemistry. Recuperado 5 de julio de 2010, de <http://www-biology.ucsd.edu/>
- ⁷³ Wong, J. T.-F. A co-evolution theory of the genetic code, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 72, 1909-1912 (1975)
- ⁷⁴ Junghuei Chen, y David Harlan Wood, Computation with biomolecules, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 97, 1328-1330 (2000). Recuperado 5 de julio de 2010, de <http://www.pnas.org/content/97/4/1328.full>

-
- ⁷⁵Dr. E. Trifonov, Weizmann ITP 5/1/01 Consensus of Amino-Acid Chronology and Evolution of the Genetic Code Page 2. Recuperado 8 de julio de 2003, de <http://online.itp.ucsb.edu/online/infobio01/trifonov/pdf/trifonov.pdf>
- ⁷⁶ Covariation en frequencies of substitution, deletion, transposition, and recombination during eutherian evolution, *Genoma Research* 13, 13-26 (2003) Recuperado 5 de julio de 2010, de <http://pipmaker.bx.psu.edu/dist/covariation.pdf>
- ⁷⁷ University of Colorado, Evolution of Genes, Genomes, and the Genetic Code, Recuperado 5 de julio de 2010, de <http://bayes.colorado.edu/>
- ⁷⁸ J. G. Blank, M. G. Knize, and Glen Nakafuji, Laboratory Studies of Shock-Induced Amino Acid Polymerization and Implications for Extraterrestrial Delivery and Impact-Generated Production of Biomolecules, Lawrence Berkeley National Laboratory, Recuperado 5 de julio de 2010, de <http://www.lpi.usra.edu/meetings/lpsc2002/pdf/2075.pdf>
- ⁷⁹ P. Ehrenfreund, M. P. Bernstein, J. P. Dworkin, S. A. Sandford, and L. J. Allamandola, The Photostability Of Amino Acids In Space, *The Astrophysical Journal*, 550, L95–L99 (2001) Recuperado 5 de julio de 2010, de http://iopscience.iop.org/1538-4357/550/1/L95/pdf/1538-4357_550_1_L95.pdf
- ⁸⁰ Rintaro Saito, Masaru Tomita, On Negative Selection Against ATG Triplets Near Start Codons in Archaeobacterial Genomes Department of Environmental Information, Keio University, Recuperado 5 de julio de 2010, de <http://recomb2000.ims.u-tokyo.ac.jp/Posters/pdf/103.pdf>
- ⁸¹ Elizabeth T. N. Bui, Peter J. Bradley, And Patricia J. Johnson, A common evolutionary origin for mitochondria and hydrogenosomes, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* Vol. 93, pp. 9651–9656 (1996) Recuperado 5 de julio de 2010, de <http://www.pnas.org/content/93/18/9651.full.pdf>
- ⁸² Claus O. Wilke, Christopher Ronnewinkel, and Thomas Martinetz, Molecular Evolution in Time-Dependent Environments, arXiv:physics/9904028 v2 1999 Recuperado 5 de julio de 2010, de http://arxiv.org/PS_cache/physics/pdf/9904/9904028v2.pdf
- ⁸³ Karen M. Page & Martin A. Nowakw, Unifying Evolutionary Dynamics, *J. theor. Biol.* 219, 93–98,(2002) Recuperado 5 de julio de 2010, de http://www.fas.harvard.edu/~ped/people/faculty/publications_nowak/JTB02.pdf
- ⁸⁴ W.F. Doolittle, Microbial evolution: The new synthesis, Opening Plenary: Eighth International Symposium on Microbial Ecology Halifax, Nova Scotia, Canada August 9-14, 1998 Recuperado 5 de julio de 2010, de <http://plato.acadiau.ca/isme/Symposium02/doolittle.PDF>
- ⁸⁵ Edward N. Trifonov, Glycine clock: Eubacteria first, Archaea next, Protoctista, Fungi, Planta and Animalia at last, *Gene Ther Mol Biol* Vol 4, 313-322. (1999) Recuperado 5 de julio de 2010, de http://www.gtmb.org/VOL4A/GTMBVOL4APDF/INDIVIDUAL/_30FC%20Trifonov%20313-322.pdf
<http://www.gtmb.org/>
- ⁸⁶ Stephen J. Freeland, Robin D. Knight, Laura F. Landweber, and Laurence D. Hurst, Early Fixation of an Optimal Genetic Code, *Molecular Biology and Evolution* 17:511-518 (2000) Recuperado 5 de julio de 2010, de <http://mbe.oxfordjournals.org/cgi/content/full/17/4/511>
- ⁸⁷ N. Landa Kevin. Gene-Culture Coevolution, *Enciclopedia of Cognitive Science*. Recuperado 5 de julio de 2010, de <http://faculty.weber.edu/eamsel/Classes/Child%203000/Lectures/1%20Preliminaries/Genes%20x%20Environments/gene%20culture%20coevultion.pdf> <http://www.umass.edu/preferen/gintis/GeneCulture.pdf>

Capítulo III

Teoría Celular

Resumen

Desde que Robert Hooke observó en su microscopio la célula, se inició la revolución científica rigurosa de investigaciones al subuniverso celular, en los campos de los mecanismos de ciclo celular, desarrollo, transcripción de ADN y su control de reparación, sus mecanismos de secuenciación y redundancias, hasta la mitosis y su maquinaria citoesquelética. Las enfermedades adquieren un matiz de inestabilidad sistémica dentro del ciclo celular y sus posibles soluciones parecen más arquitecturas de circuitos bioquímicos y genómicos.

3.1. Introducción a la célula

Aunque el cuerpo humano contiene más de 75 billones de células, en la mayoría de las formas de vida, “la célula” realiza todas las funciones necesarias para existir de manera independiente. La mayoría de las células son muy pequeñas para observarse a simple vista y se requiere para ello del uso de un alto poder óptico -microscopios electrónicos para el examen celular-. Por ejemplo, una investigación reportada sobre [fotosistemas](#) en 1996, manejaba un microscopio (disponible en 1996) con una resolución de 4 Å, que representó la posibilidad de disponer del primer modelo estructural de una reacción fotosintética en el centro del sistema de una antena cosechadora de una planta.¹

Hasta mediados del decimoséptimo siglo, los científicos estaban ante el descubrimiento del mundo celular. No fue hasta 1665 que un biólogo llamado [Robert Hooke](#) observando a través de su microscopio que los tejidos de la planta estaban divididos en compartimientos diminutos que él acuñó con el término "cellulae" o célula. Sin embargo, Pasaron otros 175 años, antes de que científicos empezaran a entender la verdadera importancia de las células. En sus estudios de plantas y células de animales durante principios del siglo XIX, el botánico alemán [Matthias Jakob Schleiden](#) y el zoólogo alemán [Theodor Schwann](#) reconocieron las similitudes fundamentales entre los dos tipos de células. En 1839, ellos propusieron que todas las cosas vivientes se componen de células, con esta teoría se dio lugar a la biología moderna.²



Fig.1. Matthias Jakob Schleiden

Desde esos tiempos, los biólogos han emprendido un gran estudio sobre la célula y sus partes; sus funciones, cómo crece y cómo se reproduce. Las preguntas que se prolongan hasta nuestros días y han conducido a rigurosas investigaciones, son:

3.1.1 ¿Cómo las células vivientes se originaron de los químicos básicos que la constituyen?

Los experimentos de [Urey y Molinero](#), considerando la importancia de sus hallazgos, que trastoca nuestra comprensión de cómo los aminoácidos pueden haberse originado en la Tierra a partir de reacciones y procesos de síntesis de aminoácidos causados por descargas (chispas eléctricas) en mezclas de metano, amoníaco, hidrógeno y agua.³

3.1.2 ¿Cómo las células dieron origen al núcleo?

Partamos de la siguiente pregunta ¿La [endosimbiosis](#) explica el origen del núcleo celular? Anthony Poole y David Penny del Institute of Molecular Biosciences, Massey University reportan en Agosto del 2001, Citando a [Horiike et al.](#) proporciona un análisis [bioinformático](#) excelente que muestra las relaciones entre [genes](#) de levadura que funcionan en el núcleo, genes de convergencia origen, además entre genes de levadura que funcionan en el [citoplasma](#) y los [genes bacterianos](#).⁴ Su conclusión del origen del núcleo corresponde a una [hipótesis endosimbiótica](#) de convergencia origen, sin embargo, no explica los siguientes rasgos del núcleo: sobre la estructura nuclear; el complejo poro nuclear; los cromosomas lineales; la ausencia de bacterias [fagocíticas](#); la preservación del [ARN](#) antiguo en [eucariotes](#), y la reducción de éstos en [procariotes](#). Además, su explicación contradice la tendencia general de pérdida del gen reportada en parasitarios, endosimbióticos y [genomas de organelos](#).⁵

Existe un claro paralelismo entre los entes bacterianos, [mitocondrial](#), hidrogenosomal y membranas del [cloroplasto](#). Ningún paralelo existe para el núcleo donde las [membranas](#) internas y exteriores son continuas. Igualmente, el complejo [poro nuclear](#) no guarda ningún parecido a los poros transmembranosos de procarióticos. En diferentes organelos, y ultra estructuras no se está a favor del origen endosimbiótico.⁶

En numerosas disciplinas científicas -- física, geología, química, y la biología evolutiva-- está usándose para explorar la pregunta de evolución celular, una teoría especula que las sustancias tuvieron origen en el aire, por erupciones volcánicas, que a su vez fue bombardeado este [aire ionizándose](#). Y la [radiación ultravioleta](#), produjo moléculas más grandes, más estables tales como: los [aminoácidos](#) y [ácidos nucleicos](#). La lluvia llevó a estas moléculas a toda la superficie de la Tierra donde ellas formaron una sopa primogénita de bloques celulares.

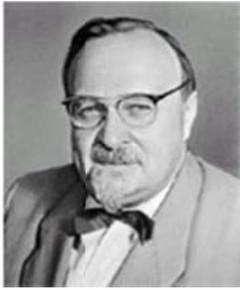


Fig. 2. Oparin, Alexander Ivánovich⁷

Una segunda teoría propone que los bloques celulares se formaron en las aguas profundas, en las chimeneas [hidrotérmicas](#); en particular en charcos térmicos o lagos en la superficie de la Tierra. Una tercera teoría especula que estos químicos importantes vinieron a la tierra en [meteoritos](#) del espacio exterior.

Desde la antigüedad a la edad media, los intelectuales asumieron amplia y fuertemente que las estrellas estaban vivas, una creencia que no sólo otorgó una posición importante al cosmos en la religión griega, sino también en discusiones de psicología y [antropología humana](#).

Dados los bloques básicos y las condiciones correctas, parecería ser sólo cuestión de tiempo antes de que las células se empezaran a formar. En el laboratorio, se han observado [moléculas](#) uniéndose a lípidos –grasa- para producir esferas que son similares a la membrana del plasma de una célula. Quizás a través de millones de años, es inevitable que las colisiones del [azar](#) de esferas de lípidos con ácidos nucleicos simples, como [ARN](#), producirían las primeras células primitivas capaces de repetir el proceso por sí mismas.

Una reciente suma de conocimiento genético y fisiológico es el estudio de cómo las fuerzas físicas dentro de la célula actúan recíprocamente para formar una [arquitectura biomecánica](#) estable. Esto se llama "[tensegrity](#)" ("integridad tensional"), un concepto y palabra originalmente acuñadas por

[Buckminster Fuller](#).⁸ La palabra se refiere a estructuras que son mecánicamente estables porque las tensiones son distribuidas y equilibradas a lo largo de la estructura entera, no porque los componentes individuales tengan gran fuerza.

En el reino de células vivientes, la [tensión superficial](#) (tensegrity), está ayudando a explicar cómo las células resisten tensiones físicas, cómo ellas son afectadas por los movimientos de organelos, cuando se da un cambio en el citoesqueleto comienzan reacciones [bioquímicas](#) o incluso influencias de las acciones de los genes. Algún día, se podrá explicar la tensión superficial y sus reglas biomecánicas que causaron las primeras moléculas y células para que pudieran congregarse.

¿Existe un puente entre lo vivo y lo no viviente? La existencia de un mundo microscópico entero ante el microscopio, se vio como un puente de conocimiento entre estos dos mundos, entre la materia inanimada y los organismos vivientes⁹. Esto parecía apoyar en principio la vieja doctrina aristotélica de la generación espontánea, otorgando, al agua de la tierra, el potencial generador “espontáneo” para diferentes tipos de organismos. Esta teoría, que hace implícita la continuidad entre la vida y la materia, se refutó por los experimentos dominantes del naturista [Lázaro, Spallanzani](#) (1729–1799).¹⁰ Él y otros investigadores, mostraron que un organismo deriva de otro organismo y eso crea un hueco de conocimiento entre la materia inanimada y la vida. Sin embargo, la idea de generación espontánea fue definitivamente refutada por [Louis Pasteur](#), 1822–1895,¹¹ como una consecuencia, se desató la búsqueda para entender cuáles fueron los primeros pasos elementales que pudieron formar la célula, este pensamiento biológico podría ser visto desde un escenario actual muy poco abstracto, pero la relevancia [filosófica](#) y su impacto nos conduce sin duda hasta los umbrales de la [ingeniería genética](#) ¿unidad que lleva el potencial para la vida?.

La teoría celular, surgió por tanto con las ideas indirectas de la célula planteada como el elemento esencial, el componente, unidad de los organismos vivientes surgió, se puede decir que la teoría celular fue formulada oficialmente entre 1838-1839. Las células no se vieron sin embargo como estructuras diferenciadas. Se asumió que existía una organización no viviente por debajo de la materia viviente. [Felice Fontana](#) (1730–1805) vislumbra el núcleo en las células del epitelio en 1781, pero esta estructura probablemente había sido observada en el animal y células de la planta en las primeras décadas del siglo XIX.^{12,13} El botánico [Robert Brown](#) (1773-1858) fue el primero en reconocer el núcleo (un término que él introdujo) como un esencial contenedor de las células vivientes (1831).¹⁴

Entretanto, las mejoras técnicas en la **microscopía** estaban llevándose a cabo. La principal desventaja de los microscopios de ese tiempo, era lo que actualmente llamamos **aberración cromática**, que quiere decir que disminuye el poder de la resolución del instrumento en altas ampliaciones. En 1838, el botánico **Matthias Jakob Schleiden** (1804–1881) hizo pensar que cada elemento estructural de las plantas estaba compuesto de células o sus derivados.¹⁵ Al siguiente año, una conclusión similar era elaborada para los animales por el zoólogo Theodor Schwann (1810–1882).¹⁶ Las conclusiones de Schleiden y Schwann se considera que representan la formulación oficial de la teoría celular y sus nombres ya están estrechamente unidos a la teoría celular como aquellos de Watson y Crick con la estructura de **DNA**.¹⁷

La aparición de la teoría de Matthias Jakob Schleiden (1804-1881),¹⁸ de “la formación celular libre” - el crecimiento de las plantas, según afirmó en 1837, se producía mediante la generación de células nuevas que, según sus especulaciones, se propagarían a partir de los núcleos de las células viejas - era recordativo de “la vieja doctrina de la generación espontánea” aunque con una variante intracelular, pero se refutó en los 1850’s por Robert Remak (1815–1865), Rudolf Virchow (1821–1902) y Alberto Kölliker (1817–1905) quienes mostraron que las células se forman a través de escisión celular pre-existente¹². El patólogo y también estadista Rudolf Virchow (1821 – 1902), en su trabajo “Patología celular” (1858), consideró a la célula como **la unidad básica metabólica y estructural**. En ese mismo trabajo subrayó la continuidad de los organismos: “todas las células provienen de otras células (preexistentes), aun cuando los mecanismos de división nuclear no eran entendidos en el momento¹⁹. Esta teoría celular estimuló un acercamiento a los problemas biológicos y regresó al paradigma estructural más general en la biología. Además de ser considerada como la unidad fundamental de la vida, la célula también se vio como el elemento básico de **procesos patológicos**. Las enfermedades llegaron a ser consideradas -independientes del agente causativo- como una alteración de células en el organismo.

Hacia finales de los 1800’s, los principales organelos que se consideran ahora son identificados. El término ergastoplasma - retículo endoplásmico- se introdujo en 1897; la **mitocondria** se observó por varios autores y fue nombrada así por Carl Benda (1857–1933) en 1898, el mismo año en que Camillo Golgi (1843–1926) descubrió el aparato que lleva su nombre.

El **protoplasma** no era la única estructura que parecía tener una apariencia **heterogénea**. En 1879, **Walther Flemming** empleando colorantes rojos -la hexomatina teñía de negro solamente el núcleo-, tiñó unos pequeños gránulos que estaban en el interior del núcleo y los llamó cromatinas

(griego=color). Fue el primero en observar y describir el comportamiento de los cromosomas en el núcleo celular durante la división normal de la célula y sintetizó así el proceso: al iniciarse la división celular, la cromatina se agrega para formar filamentos, la membrana parece disolverse y un tenue objeto se divide en dos. Éste es el aster -griego=estrella-, con los filamentos como desprendiéndose de él, dándole ese aspecto. Luego de dividirse el aster, cada parte se desplaza hacia puntos opuestos de la célula y los filamentos se unen a la cromatina, que ocupa el centro de la célula. Entonces, el aster arrastra a la mitad de los filamentos de la cromatina hacia cada una de las unidades de la célula; como resultado de este proceso la célula se estrangula por la mitad y, finalmente, se divide en dos células. En cada una de ellas se desarrolla un núcleo celular, rodea el **material cromático**, que luego se fragmenta de nuevo en pequeños gránulos. " Flemming llamó a este proceso mitosis (griego=filamento). Flemming observó y descubrió la división longitudinal cromosómica que ocurre durante el proceso de la **mitosis** pero el término cromosoma fue usado por primera vez por Wilhelm Waldeyer, 1888 (1836–1921)²⁰ durante la **metafase**.

Volviendo a Schleiden y Schwann en 1838, año en que Schleiden había publicado una memoria en la que se describía el desarrollo del **bolso embrionario** de diversas células y en la que se explicaba la independencia de las células que componen al organismo y la función directora del núcleo. A raíz de esta observación, Schwann ha de descubrir la composición celular de los tejidos animales y ha de localizar los núcleos de las diferentes células. Al año siguiente, Schwann exponía las bases de la teoría celular.²¹

La teoría celular de Schwann exponía dos aspectos:

- 1) El reconocimiento de que el organismo compuesto se desarrolla de células; y
- 2) Una nueva filosofía inductiva, genética y mecánica.

Tanto Schleiden como Schwann afirmaban que el organismo era un agregado según ciertas leyes de otros seres de orden inferior; contra la opinión vitalista de la unidad de la vida en el cuerpo orgánico y contra la fuerza vital unitaria. Schleiden aducía que la vida es el resultado de la colaboración de muchas células. Schleiden, botánico, y Schwann, zoólogo, estudiaron muchos tipos de tejidos en sus respectivos campos. Ambos llegaron a la conclusión de que:

- La célula es la unidad estructural básica de todos los organismos.
- La célula constituye la unidad fundamental de los seres vivos.
- Todo organismo vivo está constituido por una o por una multitud de células. Este es el enunciado básico de la teoría celular.

La Teoría Celular, tal como se le considera hoy, puede resumirse en cuatro proposiciones:

- En principio, todos los organismos están compuestos de células.
- En las células tienen lugar las reacciones metabólicas del organismo.
- Las células provienen tan solo de otras células preexistentes.
- Las células contienen el material hereditario.

Una célula es un organismo autónomo que puede verse como un [subuniverso](#), formado por sistemas que operan al borde del desorden absoluto.²² El ADN constantemente es leído y la molécula mensajera ARNm especifica un juego particular de proteínas – información- que gobiernan su vida. El sistema biológico es tan equilibrado que la célula no sufre cambios físicos importantes, ni cambios estructurales en su función. Sin embargo, se trata de [sistemas dinámicos](#)²³ importantes para la vida celular.

Para abordar el fascinante mundo de la vida celular, una filosofía muy generalizada en los biólogos modernos, es examinar los cambios celulares en el curso de su vida, a manera de [sistemas](#). El nacimiento podría considerarse cuando dos o una célula se dividen, como la fusión de un espermatozoide y un óvulo. En general, el nacimiento de una célula, como la anterior, depende de factores racionales, culturales²⁴ y ambientales.

Pero, ¿dónde se encuentra el conocimiento celular en estos primeros años del tercer milenio?. Un enfoque central de la investigación postgenómica será sin duda entender los fenómenos celulares sobre la conectividad de genes y proteínas. Esta conectividad genera [diagramas moleculares de red](#), que se parecen a los circuitos electrónicos que un ingeniero del área manipula, para comprender la relación genética y bioquímica se requiere del desarrollo de una estructura matemática, aun por describir. Los recientes adelantos experimentales en secuenciación y la ingeniería genética han hecho éste acercamiento factible a través de la aplicación de redes sintéticas de genes al modelado matemático y el análisis cuantitativo. Estos desarrollos han señalado la urgencia de una emergente disciplina de [circuitos genéticos](#) sobre la dinámica de procesos celulares. Podría decirse que hasta entonces se tendría una real ingeniería genética con aplicaciones importantes en el genoma funcional, nanotecnología y terapia genética de la célula.²⁵ Uno de los sistemas más explorados sin duda es el de autorregulación por generaciones múltiples. En este contexto de [regulación genética](#), la regeneración ocurre a través de la [autorregulación](#), en donde una proteína modifica directa o indirectamente su propia proporción de producción. Si tales interacciones incluyen la positiva o la negativa regeneración depende de los detalles de la dinámica de la red. Entendiendo la naturaleza de

tal regeneración de redes biológicas, se constituirá un paso importante en el esfuerzo por formular una disciplina de circuitos genéticos.^{26,27}

3.2. El tiempo de vida celular

Estudios en invertebrados han llevado a la identificación de varios genes que regulan el tiempo de vida, algunos de los cuales ponen en código componentes de la insulina o insulina como **señalizadores** del devenir biológico.^{28,29} Para investigar si un gen llamado **IGF-1R** controla la longevidad en los mamíferos, en una reciente investigación francesa reportada por **Martín Holzenberger** (el 9 de enero del 2003), indica que se inactivó el gen de IGF-1R en los ratones (Igf1r). Reportó que los ratones viven 26% promedio más que su pariente salvaje.- los ratones no desarrollan enanismo, su metabolismo de energía es normal, y su captación nutriente, actividad física, fertilidad y reproducción son normales. Los ratones despliegan mayor **resistencia a la oxidación**, un conocido determinante de envejecimiento.³⁰ Estos resultados indican que el receptor de IGF-1R puede ser un regulador central de la expansión de vida en los mamíferos.

Un programa genético celular, normalmente involucra un período de crecimiento celular y el ADN se reproduce, seguido por la división celular. Si una célula dada crece y se divide, es una decisión favorablemente regulada en el ADN, para asegurar que un organismo adulto reemplazará las células gastadas en respuesta a una nueva necesidad. Para comprender la vida de las células, los biólogos han estudiado intensamente los mecanismos que controlan su crecimiento y división.

3.3. Modelo de división celular en eucariotes

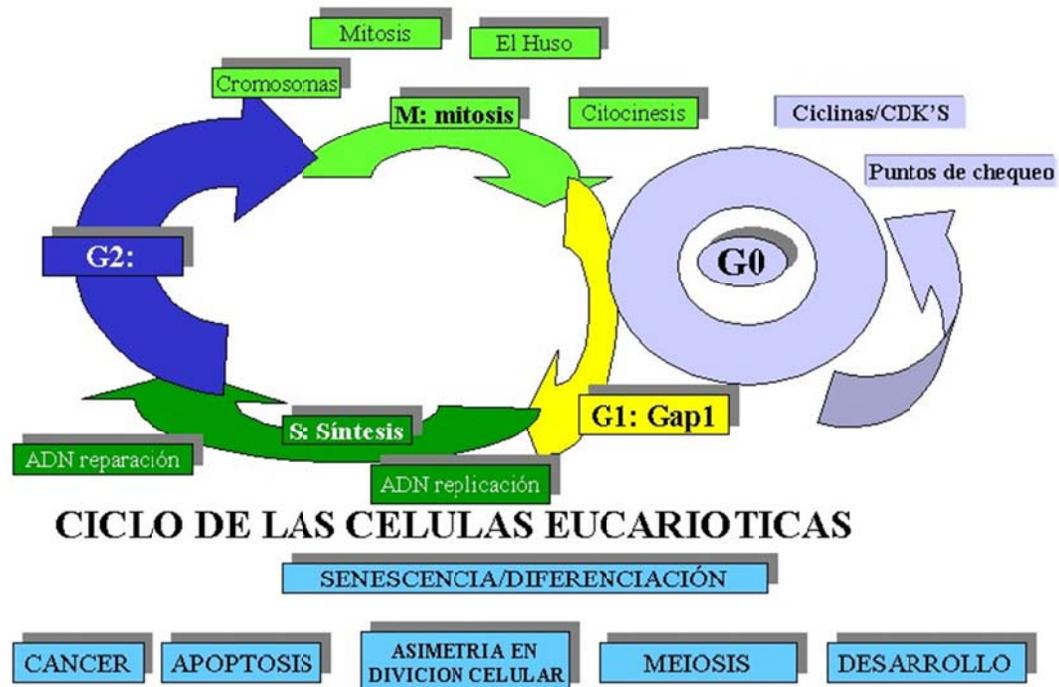


Fig. 3. Modelo de división celular en eucariotes.

Las células pueden encontrarse en una de cuatro etapas del ciclo celular (ver Fig.3) Fase **G1** (Gap 1): intervalo entre la **mitosis** y la **replicación del ADN**, se caracteriza por el **crecimiento celular**. En G1 existe un momento crítico en el que la célula puede salir o permanecer detenida su proliferativo en **G0**. La prosecución de G1 depende de la presencia de señales favorables como **mitógenos** o factores de crecimiento. Entonces en presencia de estas señales, la célula entra en la fase **S** (**síntesis**) en donde ocurrirá la replicación del ADN. A este período le sigue la fase **G2** (Gap 2) durante la cual aparecen eventos de transformación en la **arquitectura celular**, como la ruptura de la membrana nuclear, la condensación de la **cromatina** y la reorganización del **citoesqueleto**. El **ciclo celular** culmina con la segregación de los cromosomas duplicados en las células hijas durante la **fase M** (**mitosis**).

Entre los principales hallazgos que han dado forma al campo del conocimiento de la división celular (ver http://www.cellsalive.com/cell_cycle.htm), el exordio se da con el trabajo del biólogo

celular alemán Theodor Boveri, Boveri fue el primero en acuñar los términos centrosoma y centriolo, y ya en 1887 se determinó que los elementos de la herencia y hereditarios estaban íntimamente relacionados con los cromosomas. Los centriolos son estructuras con forma de barril que son esenciales para la formación de los centrosomas, los cilios y flagelos. La desregulación de los números del centrosoma ha sido propuesta para contribuir a la inestabilidad del genoma y la formación de tumores, mientras que las mutaciones en las proteínas centrosomas, recientemente se han relacionado genéticamente con microcefalia y enanismo³¹. No es hasta 1951 que escribió Gunnar Ostergren en su trabajo seminal en *Hereditas*³²; un estudio que arroja luz sobre uno de los procesos fundamentales de la biología celular, pero que había desconcertado a los científicos durante décadas, el movimiento de los cromosomas en la meiosis, Ostergren lo llamó polarización mitótica y cinetocoros no polarizados. Los cinetocoros son una estructura proteica donde se anclan los microtúbulos durante la mitosis y la meiosis. En 1953 James Watson y Francis Crick hacen la descripción de la estructura del ADN y con ello abrieron la puerta a explicar la replicación del ADN; en 1950, la idea de que los cromosomas están hechos de ADN se convino en general, Hewson Swift la consideró un componente esencial de la genética. Sin embargo, el número de moléculas por cromosoma y la naturaleza de su régimen sigue siendo un misterio hasta ese momento. Esta duplicación del ADN se estudió con más detalle por Alma Howard que puso de manifiesto que la síntesis de ADN sólo se produce dentro de un determinado período de tiempo limitado - el medio de la interfase - al principio del proceso de división celular³³. Este descubrimiento en última instancia condujo al modelo de división del ciclo celular eucariota en las fases S, G1, G2 y M.

Un gran avance se produjo en 1968, cuando Weisenberg y sus colegas identificaron la tubulina como la subunidad de la proteína de los microtúbulos³⁴. Para ello, se aprovecharon de la afinidad de la colchicina - un inhibidor conocido de la mitosis - para una proteína asociada con el huso mitótico y los microtúbulos. Este descubrimiento finalmente proporciona la base necesaria para estudiar la organización de microtúbulos en el nivel molecular. Sin embargo, se desconocía exactamente cómo actuaba la tubulina polimerasa en los microtúbulos, en 1984 se introduce el concepto de inestabilidad dinámica, propuesto por Tim Mitchison y Marc Kirschner³⁵. Estos investigadores proponen una serie de ensayos *in vitro* de microtúbulos de polimerización que les permitió medir la longitud y el número de microtúbulos individuales en lugar de las poblaciones a granel. Para su gran sorpresa, encontraron un estado que acuñaron como la "inestabilidad dinámica". Para explicar sus resultados, los autores propusieron que la mayoría de los microtúbulos crecen lentamente en el estado estacionario, mientras que una minoría se reduce rápidamente, permitiendo que la masa neta

de polímero permanezca constante. Las transiciones entre el crecimiento y la contracción son poco frecuentes, pero pueden ocurrir en un amplio rango de concentraciones de tubulina, en consonancia con la observación de estos autores de que los microtúbulos individuales crecen de forma transitoria, incluso en concentraciones por debajo de la concentración de tubulina en estado estacionario. La inestabilidad dinámica gobierna el crecimiento de los microtúbulos de los centrosomas. La única diferencia es que en los centrosomas, se nuclean los microtúbulos de tubulina en concentraciones que están muy por debajo de la concentración en estado estacionario. Pero para empezar siquiera a comprender los centrosomas, los científicos tuvieron que esperar hasta 1989, cuando Oakley y sus colegas descubrieron la tubulina- γ y sus propiedades de microtúbulos nucleantes³⁶. Datos recientes han revelado que la familia de proteínas de tubulina es mucho más grande de lo que se pensaba. Seis familias distintas dentro de la tubulina se han descubierto y podría descubrirse más³⁷.

Para 1970 se identifica la existencia de que el ciclo celular podría depender de un conjunto de genes, los llamados genes de ciclo de división celular o *cdc* genes, cuya función es requerida en los puntos de tiempo específicos en el ciclo³⁸. Para 2001 ya se habían identificado más de 100 genes *cdc* por Leland H. Hartwell y colegas, trabajo que le valió ser reconocidos por el premio Nobel de Medicina y Fisiología del año 2001. Uno de esos genes, el *CDC28*, o gen de inicio, controla la primera etapa en la fase G1. Las investigaciones de Hartwell también aclararon ciertos mecanismos de defensa del ciclo celular contra la irradiación o contra la alteración del orden correcto entre las diferentes fases del ciclo. Sin embargo, en 2010 se ratifica que la acción de control de los genes *cdc* no está sola, se ha identificado la interrupción de la multiplicación celular por campos eléctricos oscilantes³⁹.

En resumen, hemos visto hasta aquí, que la división celular se produce por una serie ordenada de cambios metabólicos y de morfogénicos que se denominan colectivamente el ciclo celular. Como ya hemos mencionado, este ciclo se divide en cuatro fases distintas. La replicación de los cromosomas se produce en la fase S (síntesis), mientras que la división celular se lleva a cabo en la M (fase mitótica). La brecha (G) entre la finalización de la fase M y el comienzo de la fase S se denomina la fase G1, y el período entre el final de la fase S y el comienzo de la fase M se llama la fase G2. Es importante destacar qué mecanismos de control actúan para regular el inicio de cada fase y para evitar que las transiciones entre las fases sean incorrectas. Las claves importantes sobre la naturaleza de la regulación del ciclo celular se establecieron por Rao y Johnson en 1970, por una serie de señales químicas que pueden difundirse libremente entre el núcleo y el citoplasma⁴⁰. La

identificación de estos factores a nivel bioquímico ha sido un foco principal de la investigación científica desde entonces. (ver. http://mcb.berkeley.edu/courses/biol1a/Spring2007/Lecture/Mayfield_6.pdf).

Durante la mitosis y la meiosis en el ciclo celular se detiene, en los puntos de tiempo determinado, por ejemplo, cuando las células de los animales esperan la fertilización. Hasta 1971 Yoshio Masui y Clemente Markert identificaron el factor de promoción de la maduración (MPF). A continuación, tomó otros 17 años antes de que este factor fue purificado por Manfred Lohka, Marianne Hayes y James Maller⁴¹. Se determinó que MPF es también el factor clave que regula el inicio de la mitosis en todas las células eucariotas y que ahora se conoce como el factor de promoción de la mitosis. Es interesante pensar que, 40 años después del primer artículo mencionado MPF, la mayoría de los objetivos de este complejo son aún desconocidos⁴².

En la década de 1970, la naturaleza y duración de la fase G0 eran una fuente de controversia, de hecho, algunos propusieron incluso que G0 en realidad no existía. En 1974, sin embargo, en la presentación de informes Actas de la Academia Nacional de Ciencias, Arthur Pardee argumentó que las células no entran en un estado G0 y que se trata de un estado equivalente con independencia de los medios por los que se induce. Él demostró que las células reentran en el ciclo celular en tránsito, una restricción -después de que se han comprometido con el ciclo celular- y argumentó que este interruptor está defectuoso en las células cancerosas y se activa cuando las condiciones no son óptimas para el crecimiento celular⁴³.

La células siempre se dividen exactamente en el mismo tamaño. En 1975 se puso a la luz esta regulación estricta de la división mitótica, encontrando que depende de dos fuerzas opuestas que controlan la actividad de las quinasas (o cinasas) dependientes de ciclinas (Cdk), por *cdc2*⁴⁴. Durante la mitosis y la meiosis, todos los cromosomas duplicados deberán separarse para las células hijas. Este proceso se basa en una porción del cromosoma mitótico donde las cromátidas hermanas se unen, conocido como el *centrómero*. Pero no fue hasta 1980 que pudo calificarse el papel de los centrómeros, cuando Louise Clarke y John estudiaron la levadura en ciernes.⁴⁵

En 1983, Evans, T. estudió la síntesis de proteínas en el erizo de mar. Descubrió que estaban presentes varias proteínas acumuladas a un alto nivel durante la interfase, para declinar abruptamente poco antes de que los huevos se dividían. Se acuñó el nombre de ciclinas para estas proteínas que mostraron comportamiento en el ciclo celular⁴⁶. Posteriormente, las ciclinas se identificaron en una variedad de organismos, lo que demuestra la universalidad de este fenómeno⁴⁷.

Todas las células vivas deben replicar su ADN una vez y sólo una vez antes de dividirse, y deberán hacerlo con una precisión implacable para garantizar que su herencia genética se mantenga intacta. Los estudios clásicos a partir de 1987 en sistemas bacterianos y virales nos han formado en la idea de que la replicación del ADN consiste en complejos de la ADN polimerasa, que se mantienen bidireccionalmente desde un punto fijo - el origen de replicación-.⁴⁸ Las células eucariotas poseen normalmente varios cromosomas grandes, lineales, la réplica de la que es probable se plantea grandes problemas logísticos adicionales y topológicos, pero el ADN y los componentes de proteína implicada en la determinación de los pasos de la replicación del DNA eucariótico han sido definidos poco a poco en las últimas dos décadas.⁴⁹

Las células deben estar protegidas de una andanada de ataques con el fin de sobrevivir. Cada día se encuentran productos químicos y rayos ultravioleta que dañan su ADN y puede conducir a la muerte. ¿qué es lo que las protege de este mundo peligroso? La respuesta es sorprendentemente simple, las células poseen puestos de control de detención en la G2, por lo que les da tiempo para reparar los daños. El primer paso en la elucidación de esta vía fue tomada en 1988 por Ted Weinert y Hartwell Leland, con el descubrimiento de **RAD9**.⁵⁰ La proteína de punto de control del ciclo celular RAD9A es una proteína codificada en humanos por el gen RAD9A, requerida para que se produzca un alto total del ciclo celular.⁵¹

El gen del retinoblastoma, (**RB**), fue el primer gen supresor de tumores que se identificó en los niños con la hereditaria retinoblastoma. Su producto proteico, RB, se declaró más tarde ser funcionalmente inactivo en varios otros tipos de tumores humanos. Durante la década de 1980 y principios de 1990, RB fue identificado como un objetivo celular para oncoproteínas virales y los pasos significativos realizados en la comprensión de la función de RB en la regulación de la proliferación celular y la formación de tumores. Para los estudios del ciclo de división celular la familia de la vía de RB, así como las señales que inciden en la misión de fomentar o bloquear la proliferación celular sean vuelto de relevancia científica para la salud humana. Es decir, una de las funciones principales de Rb es la inhibición de la progresión del ciclo celular antes de la entrada en mitosis, de manera que la célula no entra en división hasta que está preparada para ello y se dan las condiciones adecuadas: Rb impide por tanto la proliferación celular.⁵²

A lo largo de la década de 1980, las supresiones y las mutaciones en TP53 (el gen que codifica a p53) se informó de que un p53 defectuoso podría permitir que las células anormales proliferen

dando por resultado cáncer. Baker y colegas llegaron a la conclusión de que las células en las fases pre-malignas de la progresión del tumor, tales como las células del adenoma, son menos sensibles a los efectos inhibidores del p53 en las células malignas. Esto condujo a la hipótesis de que las alteraciones genéticas que ocurren durante la progresión de los tumores colorrectales podrían aumentar la sensibilidad de las células para la inhibición de p53, p53 es un factor limitante de la velocidad de progresión del tumor.⁵³ El gen p53 también llamado el "guardián del genoma", se encuentra en el brazo corto del cromosoma 17 y codifica un factor de transcripción nuclear de 43.7 KDa.⁵⁴

Las células no son islas aisladas del cuerpo, cómo pocas células eucariotas se dividen de forma aislada, es imprescindible saber qué regula, cuándo y dónde las células se dividen en todo el organismo durante el desarrollo. ¿Cómo, por ejemplo, es la división celular, junto a eventos como la determinación de células destino? Durante la década de 1980, el trabajo de Bruce Edgar y Pat O'Farrell hizo avanzar nuestro entendimiento en la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*, dado por *stg* ARNm.⁵⁵ Durante el ciclo celular, una célula se somete a una serie de eventos secuenciales -un paso tiene que ser completado antes del que el próximo se inicie. Esta progresión lineal se puede lograr de dos maneras: cada paso puede someter un producto como el paso anterior para su iniciación, o puede haber mecanismos de regulación de retroalimentación que garanticen que un paso posterior en el ciclo celular no se inicia sin un acontecimiento crucial. Conocido como puesto de control, en 1991, dos estudios publicados en la revista *CELL*, dirigidos por Andrew Hoyt y Andrew Murray, identificando el puesto de control del huso, mostraron la existencia de un mecanismo de retroalimentación de control que evita que las células abandonen la mitosis si su huso mitótico se ha reunido incompletamente.^{56,57}

La progresión a través del ciclo celular es altamente regulada. En todas las células eucariotas, la entrada en fase M está regulada por un complejo de la cinasa dependiente de ciclina (CDK) cdc2 y ciclina B (también conocida como MPF). La entrada en la fase S se regula de forma similar tanto en la fisión y la levadura en ciernes. Pero en 1991, un mecanismo diferente fue descubierto en los vertebrados, lo que lleva a la identificación de una nueva clase de proteínas.^{58,59} Se estableció posteriormente que la ciclina E es -junto con la ciclina A- la subunidad reguladora de la quinasa CDK2 en la fase S. También se determinó que la ciclina D funciona como regulador de la CDK4 y CDK6 en G1, y en la regulación de la expresión de la ciclina E. Sin embargo, veinte años después de la publicación de este trabajo, la función exacta de ciclina C aún no se ha establecido.⁶⁰ Recientemente en 2010, se identifica que para CDK8 y sus socios ciclina C forman parte del

complejo mediador que une a la maquinaria de transcripción basal para las proteínas reguladoras, están activas durante el desarrollo en respuesta a señales extracelulares y los niveles de estas proteínas son importantes para controlar la sincronización de los procesos de desarrollo⁶¹.

En 1991, cinco grupos de forma independiente informaron la identificación de una nueva clase de ciclinas, y otros dos grupos identificados relacionados con un CDC2 quinasa, CDK2. Juntas, CDK2 y estas nuevas ciclinas E, A, D regulan G1 y S como puesto de control en los vertebrados⁶².

Conocemos desde 1971 que la actividad de promoción de maduración depende de un factor, más tarde identificado como ciclina B -CDC2-, que oscila durante todo el ciclo celular, pero el controlador de estas oscilaciones tomó mucho más tiempo para ser identificado. El descubrimiento de que la proteólisis es un regulador clave de la ciclina, los niveles B mediados por un complejo ubiquitín ligasa grande, que ahora llamamos la anafase de promoción de complejo APC o ciclosoma; esto no sólo cambió nuestra visión del ciclo celular, sino que también tenía enormes implicaciones para entender la regulación de procesos celulares medidos por proteólisis ubiquitín. Aunque la mayoría de las subunidades del APC han sido identificadas y sus funciones individuales reveladas. Pero a pesar de que la ciclina B fue una de las primeras proteínas que se reconoce con un objetivo regulado de ubiquitinación, (un proceso que nosotros ahora sabemos que es tan importante como la fosforilación en la regulación celular) la enzima que cataliza este proceso aún se queda con algunos de sus secretos.^{63,64}

En la década anterior a 1993, una ráfaga de actividad en el campo del ciclo celular ha dado lugar a la identificación de las proteínas quinasas dependientes de ciclinas (CDK) y sus asociados ciclina regulador. Estos complejos se había demostrado su participación en la regulación de las transiciones del ciclo celular para permitir la replicación del ADN (fase S) y la entrada a la mitosis.

El supresor de tumores retinoblastoma (RB). Esta proteína también entró en la ecuación, en la que había demostrado ser un importante objetivo para ciclina / CDK fosforilación, lo que lleva a la inhibición y, por tanto, a la progresión del ciclo celular. 1993 fue un año emocionante de la investigación convergente: varios grupos de forma independiente – y a través de vías muy diferentes - identificaron el primero de los importantes reguladores del ciclo celular, llamadas colectivamente los inhibidores de CDK: p21, p27Kip1, p53, p120.^{65,66}

Un hecho emocionante se dio en 1994, cuando Kim Nasmyth y sus colegas, trabajando en la levadura en formación *Saccharomyces cerevisiae*, mostró que la proteólisis también se requiere

para que las células comiencen la replicación del ADN. La ubiquitín ligasa responsable de esto fue identificada posteriormente como SCF. Skp1, Cdc53 y Cdc4, se reconoce y degrada Sic1. A diferencia de la APC, SCF reconoce específicamente las proteínas que son fosforiladas. Así que el SCF proporciona un vínculo entre los reguladores de proteínas que están implicadas en la fosforilación y la proteólisis reuniendo una vía central en la regulación del ciclo celular eucariota.^{67,68}

El momento de separación lo es todo en la división celular. Por ejemplo, después de que una célula en división se ha duplicado sus cromosomas, se necesita mucho cuidado de no separar las copias hasta que esté seguro de que la duplicación se ha realizado correctamente y que las copias han sido alineados correctamente. De lo contrario, cada célula hija recién formada se cargará con un complemento incorrecto del material genético. Los cromosomas se duplican en la fase S, pero los dos ejemplares (cromátidas hermanas) se mantienen juntos hasta mucho más tarde, la transición metafase -anafase - durante la mitosis. Sin embargo, como Frank Uhlmann del Imperial Cancer Research Fund de Londres dice: "Desde el punto de vista del cromosoma, parece una tarea paradójica, donde la primera aparece estrechamente vinculada a la copia que hermana, pero luego la deja ir, y en la célula hija pasó lo contrario".⁶⁹ ¿Cómo funciona esto? mostraron que *Esp1* está obligado a destruir *Sec1* en el inicio de la anafase. Descubrieron que *Sec1* se divide en el inicio de la anafase pero no cuando está mutado *Esp1*. También genera una ancla *Sec1*, y encontraron que las células que expresan esta proteína no podía separar las cromátidas hermanas⁷⁰.

En 2010 es revelada la dinámica de adhesión célula a célula, gobernada por el E-cadherin y el *p120*, permiten modelar la división celular en el espacio tiempo corporal, revelando las uniones de estabilidad y dinámica celular.⁷¹

En resumen nuestro estudio comenzó en 1902 y concluye en 2010, intenta explicar la división celular desde adentro, a continuación expresaremos los detalles más íntimos de este fascinante proceso esencial para la vida.

3.4. Interruptores del ciclo celular

El crecimiento de la célula humana es controlado por un juego de **proteínas** que actúan como **interruptores moleculares**. Estos interruptores se encienden o se apagan por la orden de varias proteínas y aseguran que la célula sólo crece cuando es apropiado. En el **cáncer**, las alteraciones genéticas causan a menudo la pérdida de restricciones de estos interruptores y llevan al crecimiento desenfrenado de la célula. Estos interruptores se les conoce como **CDK's**.

En el estudio de **eucariotes**, CDK es parte de la maquinaria de la división celular, gran parte de los eventos del ciclo celular están regulados por las **ciclinas**, CDK (Cyclin Dependent Kinase) por ejemplo, los inhibidores de **CDK4**. Las ciclinas son proteínas cuya concentración y actividad varía en cada etapa del ciclo celular. Las CDK y sus inhibidores, que pueden ser de la familia de los **KIP** (Kinase Inhibitor Protein) o **INK4** (inhibidor CDK4)⁷², se encuentran en un nivel constante a lo largo del ciclo celular. Las ciclinas se unen a la quinasa, produciendo su activación; una vez activadas, éstas cumplen funciones específicas actuando sobre otras proteínas nucleares, lo que condiciona la progresión de la célula a otros estados del ciclo celular. Diferentes ciclinas están envueltas en distintas fases del ciclo y se sabe que todas ellas pueden ser blancos de cambios genéticos o pueden ser alteradas en el proceso de ontogénesis.⁷³

La pérdida de la sensibilidad a la inhibición del proceso de crecimiento es el resultado de la pérdida del control positivo de las ciclinas o pérdida de la función de los inhibidores CDK's. Así también la inestabilidad génica, determinada por la habilidad de la célula tumoral de saltarse los mecanismos de restricción presentes al inicio de la **fase S** (fase de síntesis) del ciclo celular, conduce a la perpetración de una línea celular con **DNA defectuoso**. La sobreexpresión de ciclinas ha sido demostrado que genera cánceres como el de colon y mama, donde está desregulada la expresión de la **ciclina E**⁷⁴ y POM121 está involucrado en la fusión de las membranas nucleares interna y externa durante la interfase⁷⁵.

La entrada al ciclo celular, en las células de mamíferos es determinada por la actividad de la ciclinas CDK's, que consisten en un centro quinasa y subunidades ciclinas asociadas. Para entrar en la fase S -la síntesis de ADN- los jugadores importantes son en G1 **CDK4** y **CDK6** que son los complementos con las **ciclinas tipo D** (D1-3), y CDK2 que es el complemento con **ciclinas tipo E** (E1 y E2).⁷⁶

Se sostiene ampliamente que la ancha gama de células de mamíferos es producto de una serie de decisión –comandos- en la fase G1 de la división celular para proceder a través del ciclo celular; para la diferenciación y para cesar el crecimiento o división. Se prevé actualmente que las células toman una decisión en la fase de G1 del ciclo de la división al **diferenciarse**. Después de la diferenciación las células permanecen en la fase G1 y no se dirigen a iniciar la síntesis de DNA. Células que están sufriendo la diferenciación y que no entran en la fase S, G2, o M escalonada. Células que estaban detenidas en S, G2, y M escalonada cuando el comando de iniciación fue recibido atraviesa estas fases.

G0. La existencia de un punto de decisión en el proceso de una fase G1, provee soporte para la idea general de que allí reside un importante **control del ciclo celular**. La propuesta de un punto de restricción introduce a la célula en G0. Idea general de una fase de control G1 detenida, que soporta la idea de más de un comando para iniciar la diferenciación.⁷⁷

Por otro lado, puede suceder que las células cesen de proliferar, pero retengan la capacidad de dividirse posteriormente, es la denominada quiescencia celular, también se denomina a esta detención del proceso en G1 como fase G0 . Estas células pueden entrar de nuevo en fase G1 por estímulos externos y proliferar, por ello se denomina control externo del ciclo celular, se realiza por moléculas a las que se han denominado factores de crecimiento.⁷⁸

Los procesos de **proliferación**, **diferenciación** y **apoptosis** celular utilizan sistemas de transmisión de señales similares que en ocasiones incluso comparten sus componentes estructurales básicos. La señal, codificada en forma de factor **difusible**, interacciona y activa un receptor específico en la célula efectora. Como consecuencia, se pone en marcha un complejo sistema de transmisión de señales intracelulares que a través de diversas enzimas citoplásmicas, concluye en la activación de factores de transcripción específicos. Los principios básicos de este proceso son compartidos en la regulación de la proliferación, diferenciación y apoptosis.

El que una célula inicie la fase G1 está determinado por la proteína **retinoblastoma (Rb)** que une y atrapa al factor transcripcional **E2F**. Éste controla la síntesis de proteínas necesarias en G1. Esta inhibición desaparece cuando la CDK4 se activa y fosforila a Rb activándose la capacidad transactivante de E2F. La presencia de mitógenos reduce los niveles de la proteína p16 inhibidora de la CDK4 y a su vez induce la aparición de ciclina D, acciones que aumentan la actividad CDK4.

Uno de los sustratos más importantes de esta kinasa es la proteína retinoblastoma (Rb). La CDK4 hiperfosforila a Rb liberando el factor transcripcional E2F. Este se une a secuencias específicas del ADN para promover la síntesis de enzimas requeridas en la síntesis del ADN (Polimerasas, Dehidrofolato reductasa y **ciclinas E** y A). La aparición de la ciclina E permite la activación de CDK2 que promueve la desaparición de su inhibidor **p27** a través de fosforilación y activa la maquinaria de replicación⁷⁹.

En resumen, los actores principales del ciclo celular son las CDK's, un grupo de serina / treonina quinasas que forman complejos heterodiméricos activos, son subunidades reguladoras. Varios CDK principalmente CDK4, CDK6, CDK2 y CDK3 cooperan para conducir las células a través de G1 a la fase S. CDK4 y CDK6 se implican en G1 temprana, mientras que CDK2 es necesaria para completar G1 e iniciar la fase S.⁸⁰ CDK4 y CDK6 forma complejos activos con las ciclinas de tipo D (ciclinas D1, D2 y D3).⁸¹ Estas quinasas son muy relacionadas y, hasta ahora, se han resistido a la diferenciación funcional, a excepción de su patrón distinto de activación⁸².

CDK reguladores. Al controlar el nivel de actividad CDK, reguladores CDK también puede controlar el bucle del ciclo celular. Estos incluyen activadores, principalmente las ciclinas, e inhibidores, conocidos genéricamente como CKIs (CDK inhibidores de quinasas). CDK también son reguladas por la fosforilación: deben ser fosforiladas en un residuo de treonina (**T172** en CDK4 y **T160** en CDK2) -situados en su bucle T- para la actividad catalítica adecuada.⁸³ Esto se lleva a cabo por el complejo ciclina-CDK7-H (también conocida como CAK; CDK-que activa la cinasa o también llamada quinasa), una serina / treonina quinasa que también está implicada en la transcripción y la reparación del ADN, fosforilación inhibitoria de treonina adyacentes y los residuos de tirosina (T14/Y15 en CDK1) está mediada por quinasas de doble especificidad (como WEE1 y MYT1)^{84,85}. Esta inhibición se alivia cuando la fosfatasa CDC25 (CDC25A, CDC25B y CDC25C) desfosforiliza estos residuos, lo que desencadena la entrada en mitosis⁸⁶.

CKI's. CKI's son de dos tipos. Los cuatro miembros de la familia de INK4 - INK4a (también conocido como P16), INK4B (también conocido como P15), INK4C (también conocido como P18) y INK4D (también conocido como P19) - ejercen su actividad inhibitoria al unirse a la CDK4 y CDK6 quinasas y la prevención de su asociación con las ciclinas de tipo D. Aunque las proteínas INK4 son bioquímicamente indistinguibles entre sí *in vitro*, la generación de ratones dirigida de genes que son deficientes para cada una de estas proteínas ha revelado importantes diferencias funcionales⁸⁷. Los tres miembros de la WAF familia de KIP - WAF1 (también conocido como p21),

Kip1 (también conocido como P27) y KIP2 (también conocido como P57) - forman complejos heterotriméricos con el G1 / S CDK⁸⁸. Sin embargo, en cantidades estequiométricas, sólo inhiben la actividad quinasa de los complejos CDK2-ciclina E. CKI's se inducen en respuesta a diferentes procesos celulares. Por ejemplo, WAF1 es uno de los efectores de P53, un supresor de tumores que es importante en el puesto de control de daños del ADN - un proceso crucial para el cáncer humano.⁸⁹

Los sustratos de CDK. Los sustratos primarios CDK4/6 y CDK2 en el desarrollo de G1 son los miembros de la familia de la proteína retinoblastoma - RB, P107⁹⁰ y P130.^{91,92} regulan la expresión de las P130, P107 y E2F-4 en células humanas.⁹³ Estas moléculas “cercenan” los sitios para una serie de proteínas que deben regularse herméticamente a lo largo del ciclo celular. Por ejemplo, las proteínas de RB envuelven a la familia E2F de la transcripción, para asegurar que ellos permanezcan inactivos durante fase M y G0. Además, los complejos de RB-E2F participan en la represión activa de algunos promotores: un mecanismo que involucra a otras familias de proteínas, como las histonas **deacetilasa** y los remodelares **cromosomáticos**, complejos **SWI/SNF**.^{94,95} Hasta ahora, más de 100 son las proteínas de RB que han sido identificadas⁹⁶, pero la relevancia fisiológica de la mayoría de estas interacciones no se ha establecido. RB también puede regularse por acetilación, por medio de las histonas acetilasa asociadas a **P300/CBP**⁹⁷. Estos acetilasas están bajo el comando del ciclo celular y previenen la fosforilación de RB por CDK2-cyclin E.⁹⁸

Ciclinas tipo-D. Las ciclinas del tipo-D son integradores importantes de la señalización mitogénica pues su síntesis es uno de los puntos finales y principales de las vías **RAS/RAF/MAPK**⁹⁹. Si la disponibilidad de suficientes cantidades de ciclinas tipo-D hace que las células se vuelvan independientes de estímulos mitogénicos. Para las células que carecen de ciclinas D1, éstas pueden proliferar indicando que esta molécula no es terminantemente necesaria para G1.¹⁰⁰ Las tres ciclinas tipo D, sin embargo, es evidente que la sobreexpresión ciclina D1 facilita el paso en G1 y promueve la proliferación de la célula. Ciclina D1. Además la ciclina D1 es esencial para formar tumores superficiales oncogénicos.¹⁰¹

3.5. Mutaciones en el ciclo celular

El análisis molecular de tumores humanos ha mostrado que reguladores del ciclo celular frecuentemente deforman en neoplasia humana (ver figura 4), este análisis subraya como

importante el mantenimiento del ciclo celular en la prevención del cáncer humano. Las alteraciones incluyen la sobreexpresión de ciclinas (principalmente D1 y E1) y CDK's (principalmente CDK4 y CDK6), así como la pérdida de CKI (principalmente INK4A, INK4B y KIP1) y expresión de RB. Los cambios asociados a tumores en la expresión de estos reguladores frecuentemente son el resultado de las alteraciones del cromosoma (la amplificación de ciclina D1 o CDK4, permutación de CDK6 y supresión de proteínas INK4 o RB) o inactivación epigenética (la metilación de INK4 o promotores RB) las mutaciones en CDK4 y CDK6.¹⁰²

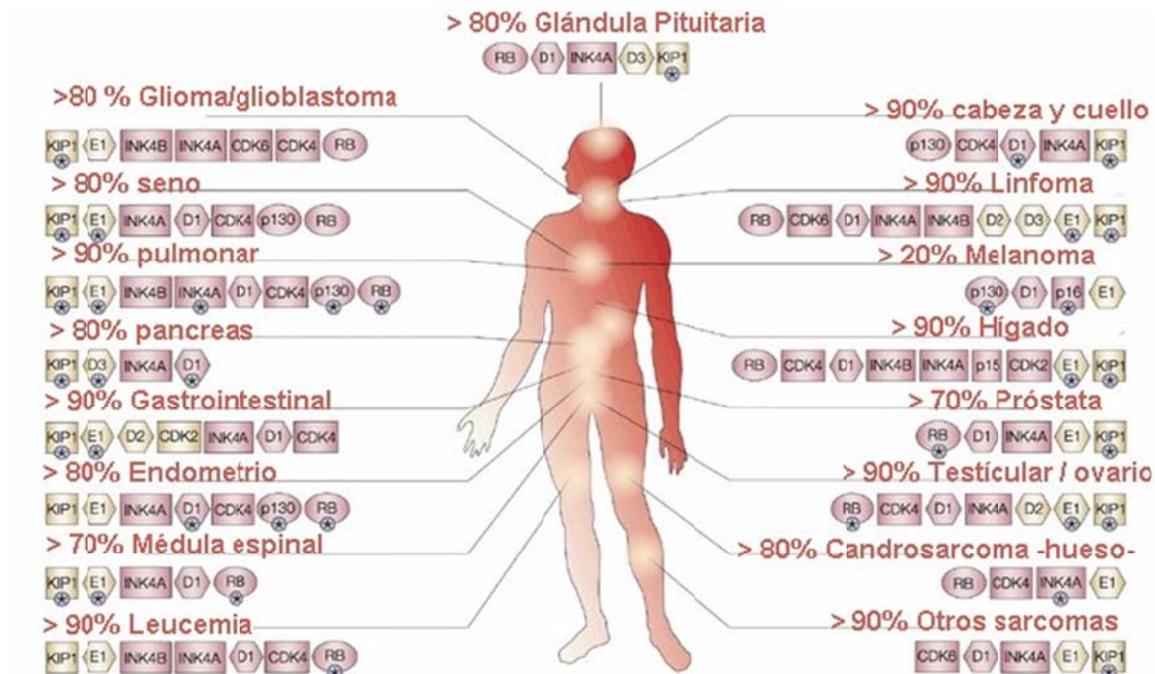


Fig. 4.- La mutación de reguladores en G1 o S en el cáncer humano. Se han considerado sólo alteraciones que ocurren en más de 10% de los tumores. Los números representan el porcentaje de tumores con las alteraciones en cualquiera de los reguladores del ciclo-celular listados. Los sitios de especificidad genética o la alteración que causan tumores se ha definido en color rosa. Las alteraciones sin ninguna explicación mecánica se ha mantenido en amarillo. Las alteraciones pertinentes para la prognosis del tumor se indica por los asteriscos.¹⁰³

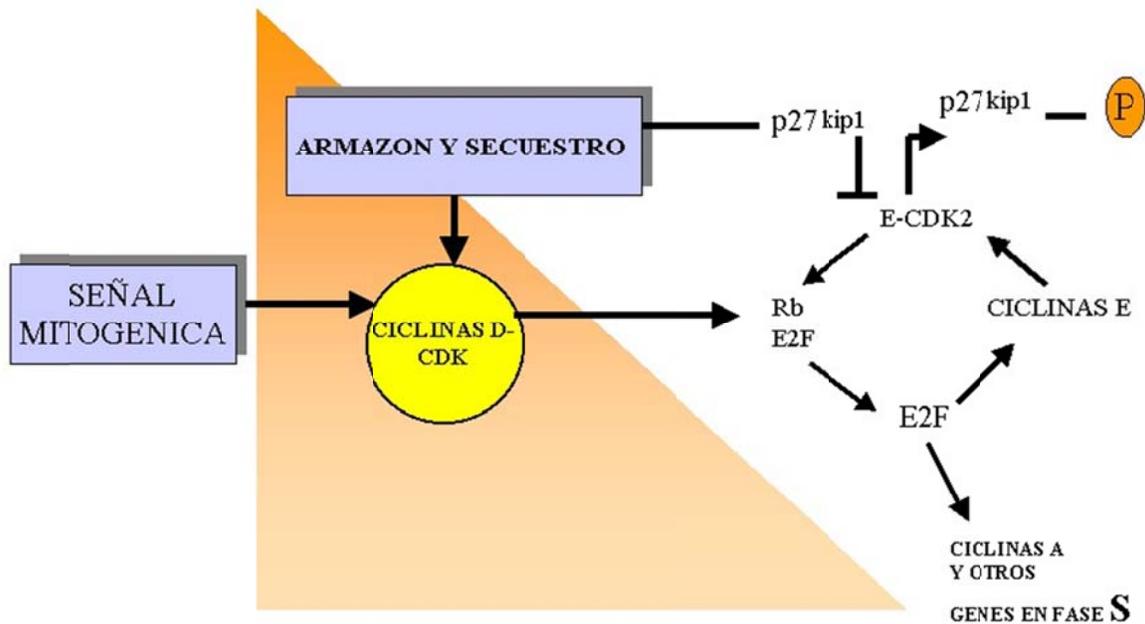


Fig. 5. Punto de control de restricción y tránsito G1-S.

Los avances recientes en biología molecular permiten agrupar a los genes del cáncer en varias categorías de acuerdo a sus funciones conocidas. Una visión simplificada reduce a dos, los tipos fundamentales de genes relacionados con la aparición del proceso tumoral: **oncogenes** y **genes supresores**.¹⁰⁴

Oncogenes. Su función normal es la regulación de las rutas de señalización de la proliferación celular, denominándose proto-oncogenes. Tras su alteración se activan de forma constitutiva, manteniendo la señal mitogénica permanentemente activa. Las funciones de cada grupo se pueden resumir siguiendo el esquema de funcionamiento de los genes normales de los que derivan, involucrados en la regulación de la transmisión de señales.¹⁰⁵ El diseño de nuevos antitumorales se basa precisamente en el bloqueo selectivo de su función mediante moléculas que interrumpan esta cascada de señales en cada uno de sus puntos conocidos. Los niveles de señalización y mensajeros primarios, fundamentalmente factores de crecimiento y hormonas.

Genes supresores. Son genes cuya función primordial es frenar la proliferación. Su función se realiza dentro del contexto de la regulación del ciclo celular, siendo la pérdida de su función durante el proceso de **carcinogénesis**, la que contribuye a la aparición de tumores al perderse el control sobre el freno de la proliferación. Se conocen una decena de genes supresores como retinoblastoma

(Rb), P53, los genes de la neurofibromatosis tipo 1 y 2 (NF1, NF2), el gen de la [poliposis adenomatosa colónica](#) (APC),¹⁰⁶ el gen del síndrome de von Hippel-Lindau (VHL) y del tumor de Wilms (WT-1). Los genes mejor caracterizados son el gen del Rb y P53.¹⁰⁷

En el caso de Rb, su regulación se produce mediante un proceso de fosforilación/desfosforilación actuando como modulador de la función del factor de transcripción E2F-DP. La fosforilación de Rb está claramente asociada con su inactivación como proteína supresora de la proliferación. Cuando está hipofosforilada, en las fases G0 y G1 temprana, la proteína Rb secuestra al factor E2F impidiendo su actividad. Tras la fosforilación, que se produce en la fase media de G1 y se mantiene a lo largo de las fases S, G2 y gran parte de la M, Rb libera al factor E2F,¹⁰⁸ permitiéndose su actividad [transcripcional](#). La [desfosforilación](#) se produce en la salida de la fase M y entrada en la fase G0, secuestrándose de nuevo al factor E2F.¹⁰⁹

En conclusión parcial, observamos que la falla en los interruptores del ciclo celular, con frecuencia deriva en cáncer, es considerado como una enfermedad del ciclo celular. Aunque muchos mecanismos específicos de regulación del ciclo celular han sido estudiados en profundidad *in vitro*, aún no está claro como los diversos procesos celulares están desregulados con la división celular en el cáncer humano. Una visión integrada de los estudios bioquímicos y el análisis de las mutaciones del cáncer, sin duda, ayudará a explotar este conocimiento en los enfoques terapéuticos. La investigación futura exigirá explicar aspectos cruciales de la regulación del ciclo celular *in vivo*, como las vías de síntesis y proteólisis de proteínas esenciales, de control posteriores a la traducción y, sobre todo, la especificidad funcional o redundancia entre células familiares. Del mismo modo, explicar cómo las células coordinan el crecimiento celular y la proliferación celular, y cómo decidir si o no activar ciclo a ciclo la reparación celular, es un desafío aún mayor. En última instancia, es observable en la literatura referida que el diseño de fármacos contra el cáncer específico debe provenir de enfoques multidisciplinarios que combinen, entre otras estrategias: [patología molecular](#)¹¹⁰, para identificar todas las mutaciones/alteraciones presentes en los tumores humanos, [genómica funcional](#)¹¹¹, para seleccionar los objetivos más importantes, [estructurales](#) y [biología computacional](#)¹¹², para predecir la estructura de las proteínas y las interacciones de inhibidores; [la química combinatoria asistida por ordenador](#)¹¹³, para el diseño de inhibidores y modelos animales con un valor muy predecible, para aumentar las posibilidades de éxito de los candidatos de la droga principal en la clínica.

3.6. Puntos de control

La E2F en G1/S, familia de factores de transcripción, determina si una célula se divide por el control de la expresión de los reguladores clave del ciclo celular. Las E2F's individuales se pueden dividir en subgrupos distintos que actúan en oposición directa entre sí para promover tanto la proliferación celular o en ciclo celular, la diferenciación terminal de salida.¹¹⁴ ¿Cuál es la base molecular de estos interruptores de control? y ¿cuáles son sus consecuencias biológicas?

El ciclo celular en mamíferos es un proceso altamente regulado que está influido por señales tanto positivas como negativas de regulación del crecimiento durante la etapa G1. Estas señales actúan en el control de la actividad transcripcional de un factor celular llamado E2F. La activación de E2F es suficiente para que la participación sea irreversible en las células al someterse a la replicación del ADN, por lo que E2F es crucial en el control de la proliferación celular en células normales y tumorales¹¹⁵.

En la última década, la actividad de E2F se ha demostrado que surgen de la acción concertada de una familia de proteínas que tienen distintas propiedades biológicas de los demás. La forma E2F fue identificada y relacionada con el control del ciclo celular y el cómo la actividad del E2F individual está influenciada por su interacción con los miembros de la familia de proteínas de retinoblastoma.¹¹⁶ Da lugar a papeles opuestos, tanto en la activación o inhibición de la proliferación celular.

E2F fue descubierta originalmente como una actividad celular que se requiere para la región 1A (E1A), la transformación de las proteínas de los adenovirus para mediar la activación transcripcional del promotor viral E2; E2F controla la transcripción de genes celulares que son esenciales para la división celular.¹¹⁷ Estos reguladores del ciclo celular codifican por ejemplo, a la ciclina E, ciclina A, Cdc2, Cdc25A, la proteína retinoblastoma (pRB) y E2F1), enzimas que participan en la biosíntesis de nucleótidos y en los principales componentes de la maquinaria de replicación del ADN (Cdc6, ORC1 y en proteínas de mantenimiento minicromosoma (MCM)).

En una elegante serie de experimentos en la década de 1990, Joe Nevins y colegas deducen cómo E2F está regulado en las células normales, determinando el mecanismo de activación por E2F-E1A.¹¹⁸ Factores de transcripción E2F desempeñan un papel crítico en el control de la progresión

del ciclo celular, regulando la expresión de genes implicados en la replicación del ADN, la reparación del ADN, mitosis y el destino celular.¹¹⁹

La asociación del factor E2F de transcripción con la pRb y proteínas p107 parecen regular la actividad de E2F y, a su vez, afectan a la progresión del ciclo celular. Esto los llevó a mostrar que E2F es inhibida por su asociación con pRB, una proteína conocida E1A-asociada y que estimula E1A a la entrada del ciclo celular por el pRB y la inducción de la liberación de E2F transcripcionalmente activa.¹²⁰ Al mismo tiempo, La Thangue identificó una actividad celular llamada factor de diferenciación de transcripción regulada 1 (DRTF1), durante la diferenciación de carcinoma embrionario F9 en células madre¹²¹. El sitio de unión al ADN de DRTF1 resultó ser el mismo que el de E2F, y DRTF1 también interactuó con pRB. Ahora está claro que DRTF1 y E2F son el mismo factor. Es importante destacar que la afinidad de DTRF1 en microsecuenciación condujo a la identificación de un componente clave de la llamada proteína DRTF1/E2F llamada DRTF proteína 1 (DP1)¹²².

pRb fue el primer supresor tumoral en ser identificado, y está ausente o mutado en al menos un tercio de todos los tumores humanos¹²³. En las células no transformadas, la capacidad de pRb para unirse a E2F está regulada por la fosforilación de su ciclo celular dependiente. pRB es hiperfosforilado durante G0 y G1 temprana, y se une e inhibe a E2F.

Factores de crecimiento mitogénico inducen a la activación secuencial de los complejos quinasa dependiente de del ciclo celular Cdk4/Cdk6-ciclina D y Cdk2-ciclina E, que luego de fosforilar pRB provoca la liberación de E2F. La activación resultante de los genes E2F durante el final de G1 parece ser suficiente para que las células inicien la replicación del ADN.

Ocho genes humanos han sido identificados como componentes de la actividad transcripcional E2F¹²⁴. Sobre la base de la homología de secuencia y propiedades funcionales, estos genes se han dividido en dos grupos distintos: los E2F's (E2F1 - E2F6), y las DP's (DP1 y DP2). Los productos proteicos de estos dos grupos heterodimerizan para dar lugar a la actividad funcional E2F, y todas las combinaciones posibles de los complejos de E2F-DP existen *in vivo*¹²⁵. La completa secuencia del genoma humano no ha detectado a genes E2F adicionales DP. Así, el reto ahora es comprender el papel específico de los complejos individuales E2F-DP.

La activación de E2F. El miembro fundador de esta subclase, E2F1, se clonó en virtud de su capacidad para unirse PRB^{126,127}. E2F1 se demostró que se unen al ADN, de forma DP-dependiente, y el complejo resultante es un potente activador transcripcional de E2F promotor¹²⁸. Posteriormente, dos grupos aislados ADN complementario de codificación de E2F2 y E2F3 humano¹²⁹. Estos dos E2F son altamente homólogos a E2F1 - especialmente en los ámbitos que son responsables de unión al ADN, dimerización DP y PRB vinculante - y manifestaciones similares de unión al ADN y las propiedades de transactivación. Estudios han demostrado que el lugar E2F3 expresa dos distintas transcripciones¹³⁰.

La transcripción codifica las especies originales de E2F3 original, ahora designado E2F3A. La transcripción segundo, llamado E2F3B, se transcribe a partir de un promotor reconocido previamente en el primer intrón del E2F3A, y su producto es idéntico a la proteína E2F3A excepto que carece del dominio amino-terminal¹³¹.

Las propiedades de E2F3B aún no se han descrito completamente. E2F1, E2F2 y E2F3a podría contribuir a la represión de los genes E2F-respuesta mediante PRB. Sin embargo, la determinación de la sobreexpresión y modelos de ratón mutante indican que el papel fundamental de estos tres E2F's es la activación de genes que son esenciales para la proliferación celular y la inducción de apoptosis. En consecuencia, nos referimos a este subgrupo como el E2F activos.

Rol en el desarrollo normal. Cepas mutantes de ratón se han utilizado para investigar el papel de la activación en E2Fs en el desarrollo normal¹³². E2F1 y E2f3 en ratones mutantes mostraron problemas de desarrollo completamente diferentes¹³³. Con una proporción significativa del E2f3^{-/-}, los ratones mueren en el útero y la mayoría de los sobrevivientes adultos mueren prematuramente de insuficiencia cardíaca congestiva. Por ejemplo, la neurogénesis es un proceso altamente regulado por el cual los precursores neurales se dividen y diferencian, dando lugar a las células que producen el sistema nervioso. El retinoblastoma (Rb) supresor de tumores es un regulador clave de ciclo celular, junto con otros han demostrado jugar una serie de papeles en el desarrollo neurológico, incluyendo la proliferación, supervivencia y más recientemente, la migración neuronal. La familia E2F de factores de transcripción se compone de E2Fs 1 a 8, sin embargo, E2F1, E2F2 y E2F3, la E2Fs llamadas activas, son la clave, objetivos de la interacción Rb- mejor conocido por su papel en la promoción de la progresión del ciclo celular. Ambos E2F1 y E2F3 son candidatos probables implicados en Rb- que median la regulación de la neurogénesis. E2F1 y E2F3 son funcionalmente relevantes en la proliferación de precursores neurales, células de salida del ciclo, laminar y

patrones. Cada parte también interviene en la Rb requisito para la supervivencia neuronal. La migración neuronal, sin embargo, está específicamente mediada a través de E2F3, más allá de su papel en la regulación del ciclo celular.¹³⁴

Por el contrario, E2F1^{-/-} ratones son viables y fértiles, pero tienen diferentes tejidos específicos anormales,¹³⁵ estos incluyen un exceso de células T, que resulta de un defecto en la selección negativa, y el desarrollo de la atrofia testicular entre los 9 y 12 meses de edad. Por último, y lo más sorprendente, los ratones con deficiencia de E2F1 desarrollar un amplio espectro de tumores que se presentan entre 8 y 18 meses de edad. Tres posibles mecanismos han sido propuestos para las propiedades de supresión de tumores de E2F1. Inicialmente, esto se pensó que era debido a la capacidad de E2F1 para participar en la represión de los genes E2F mediante la negociación de pRB¹³⁶. Sin embargo, la ausencia de tumores en ratones que son deficientes para E2F4, el E2F principal *in vivo*, planteó sus dudas acerca de este modelo¹³⁷. En la actualidad, muchos investigadores creen que E2F1 actúa como un supresor del tumor a través de su capacidad de inducir apoptosis.¹³⁸ Sin embargo, otros estudios indican que E2F1 también podrían estar implicados en la vía ADN respuesta a daños^{139,140}.

Lo más desconcertante es E2F1, se ha informado que asociado con NBS1 y la recombinación Mre11/complejo de reparación. Los autores proponen que E2F1 es necesario para el objetivo del complejo Mre11 cerca de los orígenes de replicación del ADN para suprimir el despido de estos orígenes cuando el ADN está dañado¹⁴¹.

Una cuestión clave es preguntarnos si el E2Fs tiene diferentes funciones específicas o que se superponen. El campo ha comenzado a abordar esta cuestión mediante la generación de cepas de ratones mutantes que carecen de las combinaciones de los genes E2F1 y E2F2, cooperan en la regulación de la proliferación celular y la diferenciación hematopoyética y también en la supresión de tumores¹⁴². Así como sus funciones se superponen en la inducción de la proliferación y la apoptosis, E2F1, E2F2 y E2F3 parecen tener funciones fundamentales y se superponen en el desarrollo¹⁴³. Por lo tanto, la supresión del tumor parece ser una propiedad específica de E2F1 y E2F2, pero no E2F3.

Las E2F's represivas. La subclase segunda de la familia E2F es E2F4 y E2F5. Estos fueron identificados originalmente por el clonado en virtud de su asociación con p107 y p130¹⁴⁴. En consonancia con esta observación, E2F4 y E2F5 están regulados de manera diferente desde el E2Fs

activo *in vivo*. En primer lugar, niveles significativos de E2F4 y E2F5, se detectan en reposo (G0) a las células, mientras que E2F1, E2F2 y E2F3a se restringe fundamentalmente en células en división cativa¹⁴⁵. En segundo lugar, se unen a las proteínas E2F subgrupos diferentes de bolsillo *in vivo*¹⁴⁶. Considerando que la activación de E2Fs están específicamente reguladas por el pRB, E2F5 está regulado principalmente por p130 y E2F4 asociados con cada una de las proteínas en diferentes puntos del ciclo celular. Como E2F4 se expresa en niveles más altos que los demás miembros de la familia E2F, representa al menos la mitad de la pRb, p107 y p130-E2F actividad asociada *in vivo*.

Regulación por localización subcelular. En contraste con la activación de E2Fs, E2F4 y E2F5 estos son pobres activadores transcripcionales en ensayos de sobreexpresión, y no pueden conducir a las células en reposo a volver a entrar en ciclo celular¹⁴⁷. La actividad diferencial de los dos subgrupos E2F resulta de las diferencias en su localización subcelular: E2F1, E2F2 y E2F3 son constitutivamente nucleares, mientras que E2F4 y E2F5 son predominantemente citoplasmática¹⁴⁸. Estudios de mutagénesis han identificado la base subyacente de esta diferencia. El E2Fs activa una señal de base canónica de localización nuclear (NLS) en su dominio amino-terminal que es suficiente para mediar su localización nuclear¹⁴⁹.

Por el contrario, E2F4 posee señales hidrofóbicas de exportación nuclear (NES) y su localización citoplasmática depende del factor de exportación nuclear CRM1¹⁵⁰. El DP-endógeno E2F4 y E2F5 DP-complejos son consistentemente detectado en el citoplasma, que indica que E2F4 y E2F5 no puede activar genes E2F *in vivo*, debido a su localización citoplasmática. Significativamente, la asociación con el pRB o p130 es suficiente para inducir la localización nuclear de estos E2Fs *in vivo*¹⁵¹. De hecho, en las células G0/G1, E2F4 y E2F5 se encuentra para la mayoría de los complejos nucleares E2F-DP-proteína. En estos complejos asociados con HDACs *in vivo*¹⁵², E2F4 y E2F5 se cree que son cruciales para la mediación de la represión transcripcional de los genes E2F. La mutación de los sitios E2F vinculantes, con conocidos promotores E2F-sensibles (tales como B-myb, cdc2 y E2F1) conduce a la transcripción de estos promotores en G0/G1¹⁵³. En ensayos *in vivo* se demuestra que la viruta en niveles significativos de E2F4, p107 y p130 ocupan los promotores de muchos genes E2F durante las etapas del ciclo celular¹⁵⁴. A medida que avanzan las células a través del ciclo, los niveles de los complejos E2F4-DP-p107/p130 que se asocian con disminución de los promotores, parece que se sustituye por el E2Fs activador. De manera significativa, la pérdida de los complejos asociados promotor E2F4 se correlaciona con la disociación de los complejos E2F4-DP-proteína y las exportaciones nucleares de los complejos libres E2F4-DP. Por último, *in vivo* se muestran que los sitios E2F de la B-myb, cdc2 ciclina A2 y los promotores están ocupados

principalmente durante G0/G1¹⁵⁵. Algunos grupos han interpretado esto como evidencia de que estos genes están regulados exclusivamente por la asociación / disociación de los complejos de represión E2F. Sin embargo, como los bajos niveles asociados activan E2Fs, se detectan en la viruta y la pérdida de E2F3 en gran medida perjudica la inducción del ciclo celular dependiente de estos objetivos genes, se concluye que la activación de la transcripción también tiene una función importante en la regulación de estos genes.

Inducción de la salida del ciclo celular y la diferenciación terminal. Análisis de MEFs que se derivan de E2F de proteínas mutantes de ratón han proporcionado una visión bastante buena de las funciones biológicas de la represión de los complejos E2F. MEFs que son mutantes para E2f4 y E2f5 o p107 y p130 tienen defectos en su capacidad para salir del ciclo celular en respuesta a diversas señales de detención del crecimiento, incluyendo la sobreexpresión de p16 y contacto inhibidor¹⁵⁶. Esto se correlaciona con la expresión inapropiada de un subconjunto de genes de respuesta a E2F¹⁵⁷. Sin embargo, estas células mutantes todas pueden responder adecuadamente a las señales estimuladoras del crecimiento y no hay ningún cambio detectable en su capacidad proliferativa¹⁵⁸. Por lo tanto, la pérdida de los complejos de represión E2F-DP afecta sólo la represión de los genes de respuesta a E2F y por lo tanto la capacidad para salir del ciclo celular. Los complejos E2F4/E2F5-DP también parecen ser cruciales para la regulación de la diferenciación. La sobreexpresión de E2F4 es suficiente para la diferenciación de las neuronas¹⁵⁹. Por otra parte, los defectos del desarrollo en el E2f4, E2f5 y p107; p130 cepas de ratones doble mutantes parecen ser el resultado de la diferenciación celular defectuosa de diversos linajes¹⁶⁰. Por ejemplo, el defecto primario en el E2f4^{-/-} en ratones es la anemia fetal, que resulta de la maduración aberrante la última etapa de la eritrocitosis¹³⁹. La transferencia adoptiva en los ensayos de progenitoras *in vitro* muestran que el defecto no está en la producción de las células precursoras, sino en su diferenciación terminal. Por el contrario, la p107^{-/-}; p130^{-/-} en ratones tienen un defecto en el desarrollo de los huesos largos que parece ser el resultado de un condrocito defectuoso¹⁶². Los condrocitos no salen del ciclo celular en la etapa de desarrollo correcta, y al someterse a varias rondas de división celular inapropiada antes de que finalmente inicie la diferenciación. Estos estudios establecen un vínculo claro entre el E2Fs represivas y la regulación de la salida del ciclo celular y la diferenciación terminal. Pero todavía hay preguntas que siguen sin resolverse. En primer lugar, ¿cuáles son los papeles relativos de los miembros de la familia pRb en la regulación de la represión? considerando que p107 y p130 se han detectado en asociación con diversos promotores E2F-sensible, pRB es notablemente ausente. Es interesante especular que esto podría implicar la asociación diferencial de las diversas enzimas de modificación de histonas. Por ejemplo, la detención temporal en G0/G1

podría ser mediada a través de la asociación de p107/p130 y sus HDACs asociados, mientras que la liberación permanente del ciclo celular podría ser forzada a través de la unión de la propagación PRB-SUV39H1-HP1 compleja y seguida del efecto silenciador. En segundo lugar, ¿cuál es el papel de los complejos de proteínas E2F represivas en la diferenciación terminal? ¿Son necesarios simplemente para hacer cumplir una detención del ciclo celular que es esencial para la diferenciación, o tienen una función más directa? Varios estudios proporcionan apoyo a este último modelo. Por ejemplo, el CCAAT factores adipogénica / potenciador de las proteínas de unión (C/EBP) y proliferativa peroxisoma activados por los receptores Y (PPAR-Y) se ha demostrado que se unen a E2F y provocan diversas respuestas biológicas¹⁶¹. Por otra parte, PRB también interactúa con varios factores de transcripción específicos de tejido, incluyendo C/EBP y un factor de transcripción llamado factor de osteoblastos vinculante básico 1 (Cbfa1)¹⁶². En esta situación, el PRB parece potenciar la actividad transcripcional de estos factores y por lo tanto promover el proceso de diferenciación.

E2F6 es el miembro más recientemente identificado de la familia E2F y sus propiedades biológicas, sólo ahora están comenzando a emerger. Los residuos que son cruciales para la unión al ADN y las actividades de la dimerización E2Fs se conservan en E2F6, pero carece de las secuencias carboxi-terminal que son responsables tanto de la unión a proteínas y la transactivación¹⁶³. Los estudios demostraron que la sobreexpresión E2F6 puede reprimir la respuesta de los genes E2F¹⁶⁴. Se ha observado que la "represión de dominio" de E2F6 une RING1 y YY1 unión a proteínas (RYBP), un componente de los mamíferos Polycomb (PcG)¹⁶⁵. En consonancia con esta observación, los socios de E2F6 con numerosas proteínas PcG conocidos *in vivo*, incluyendo la oncoproteína Bmi-1. Esto sugiere que las propiedades transcripcionalmente represivas de E2F6 están mediados por su capacidad de reclutar el complejo PcG.

Están presentes muchas de las proteínas PcG E2F6-asociadas de control de la expresión del desarrollo de los genes Hox, y en consecuencia la formación de la axial esqueleto¹⁶⁶. Además, Bmi-1 está implicada en la regulación de la senescencia y tumorigenicidad. De hecho, Bmi-1 fue identificado originalmente como un sitio de inserción común en la leucemia murina, Moloney virus (MoMLV) induce linfomas de células B en ratones transgénicos E-Myc¹⁶⁷. La actividad transformadora de Bmi-1 parece depender de su capacidad de reprimir la p16^{INK4a} y los genes supresores de tumores p19^{ARF}, que se formulan desde el INK4¹⁶⁸. En general, se infiere a que Bmi-1 media la represión directa de la transcripción de INK4 a través de su participación en el complejo PcG. Sin embargo, no está claro si el Bmi-1 contiene asociados PcG con este locus. Como p19^{ARF}

es un conocido gen E2F de respuesta, es tentador especular que los actos E2F6 como el componente de secuencia específica de unión al ADN de la Bmi-1 contienen complejos PcG. Modelos de ratones mutantes E2f6 serán cruciales en el establecimiento del cómo E2F6 contribuye a la regulación de los patrones de desarrollo y senescencia por el complejo PcG.

Conclusiones parciales. En la actualidad existe considerable evidencia de que en los mamíferos los subgrupos E2F (E2F1, E2F2 y E2F3, E2F4 y E2F5) actúan en la oposición entre sí para mediar la activación o la represión de los genes E2F-respuesta y de ese modo promover ya sea la entrada del ciclo celular o su detención. Los estudios realizados en *Drosophila melanogaster* brindan gran apoyo a este modelo "push-me-pull-you". *Drosophila* tiene sólo dos proteínas E2F: dE2F1, un potente activador transcripcional y dE2F2, que reprime la transcripción de E2F-dependiente¹⁶⁹. Sorprendentemente, los defectos que resultan de la pérdida dE2f1 son casi completamente suprimidos por la mutación de dE2f2, lo que indica que estas dos proteínas antagonizan entre sí *in vivo*¹⁷¹. En células de mamíferos, el equilibrio entre la represión y la activación de E2Fs parece ser controlada principalmente por el estado de fosforilación de las proteínas asociadas en respuesta a la detención del crecimiento proliferativo. Sin embargo, dos cuestiones importantes por resolver. En primer lugar, no está claro cómo diferenciar las señales de interfaz con la regulación de estos subgrupos E2F. ¿Utilizan la misma maquinaria del ciclo celular al inhibir la fosforilación de las proteínas de poket y fomentan la salida del ciclo celular, o los cambios adicionales necesarios para cumplir detención permanente del ciclo celular? En segundo lugar, todavía tenemos que entender cómo E2F6 encaja en este cuadro. A falta de datos el circuito no está completo, no está claro si E2F6 regula todos o incluso un subconjunto específico de los genes conocidos E2F-respuesta y si esto sucede en cada ciclo celular o se limita a una fase determinada de desarrollo. Por último, tenemos que establecer cómo influye en la actividad E2F6 y la regulación de los miembros de la familia, y para determinar las consecuencias biológicas de su recurso.

3.7. Fase S

3.7.1. Replicación de ADN

Naturaleza helicoidal. El documento de investigación biológica más famosos de 1953 - y, posiblemente, de todos los tiempos – fue el de James Watson y Francis Crick donde reportan la descripción de la estructura del ADN¹⁷⁰. Esta doble hélice de bases apareadas en una estructura, explicó cómo la replicación del ADN podría ocurrir de manera tan precisa y, según los autores, con

cautela, declararon: "No escapa a nuestra atención que el apareamiento específico que hemos postulado sugiere inmediatamente un posible mecanismo de copia del material genético". Sin embargo, fue otro documento, también publicado en 1953, pero ahora en gran parte olvidado, que sentó las bases para el modelo del ciclo celular como la conocemos hoy en día.

En 1944 Mac McCarty demostró por primera vez que el ADN es el material de la herencia, la materia llamada de la vida. Hasta entonces, los biólogos pensaban que los genes, las unidades de la herencia, estaban hechas de proteínas¹⁷¹.

En la década de 1950, la idea de que los cromosomas están hechos de ADN se convino en general. De hecho, Hewson Swift comentó que "el ADN se ha demostrado que poseen interesantes características que han llevado a varios trabajos como para considerarlo un componente esencial de la genética"¹⁷². Sin embargo, el número de moléculas por cromosoma y la naturaleza de su régimen siguió siendo un misterio.

Swift trató esta cuestión en 1950¹⁷³, con un estudio para calcular la cantidad de ADN por núcleo en los tejidos vegetales. Pregunta si, como se había encontrado a partir de estudios sobre los tejidos de los animales, todas las células vegetales contienen la misma cantidad de ADN (con los gametos contienen la mitad de ese valor), o si no hay patrones cuantitativos tales. Swift hizo mediciones fotométricas en el maíz Feulgen teñido y los núcleos de Tradescantia para demostrar que "el ADN se produce en unidades bien características de la raza o especie". También concluyó que existe una duplicación de este número en la mitosis y una reducción en la meiosis.

Esta duplicación del ADN se estudió con más detalle por Alma Howard y Stephen Pelc en 1953¹⁷³. El uso de ³H-timidina como marcador biológico no se introdujo hasta 1957 (por J. Herbert Taylor y sus colegas)¹⁷⁴, por lo que Howard y Pelc tuvieron que conformar con ³²P -una etiqueta insatisfactoria, ya que iluminó todos los compuestos que contienen fósforo-. Por casualidad, sin embargo, los autores encontraron que con la extracción con ácido clorhídrico a 60 °C eliminaban todas las etiquetas de fósforo no-ADN, lo que les permite seguir los cambios en los niveles celulares de ADN. Howard y los estudios de autorradiografía Pelc puso de manifiesto que la síntesis de ADN sólo se produce dentro de un determinado período de tiempo limitado - [el medio de la interfase](#) - al principio del proceso de división celular. Este descubrimiento en última instancia condujo a la división del ciclo celular eucariota S, G1, G2, M y fases. El mecanismo detrás de la síntesis de ADN se desenredó cinco años más tarde por Matthew Meselson y Franklin Stahl¹⁷⁵.

Propusieron que una etiqueta radioisotópica que aumenta la densidad del ADN podría permitirles el uso de técnicas de sedimentación para estudiar la distribución del ADN. Para ello, desarrollaron un método para detectar pequeñas diferencias en la densidad de las macromoléculas. Los autores utilizan la sedimentación de gradiente de densidad en seguimiento de la distribución del ^{15}N isótopo pesado del nitrógeno entre las moléculas de ADN después de una ^{15}N -etiquetados en crecimiento exponencial de la bacteria *escherichi*, fue transferido a un medio de cultivo que contiene el isótopo ^{14}N nitrógeno ordinario.

Meselson y Stahl encontraron que cada molécula de ADN consiste en dos subunidades, dos de los cuales contenían la misma cantidad de nitrógeno. Se descubrió entonces que, una vez después de la adición de ^{14}N , todas las moléculas de ADN contenidas eran la mitad de la cantidad original de la etiqueta, y concluyó que, "Después de la replicación, cada molécula hija ha recibido una subunidad parental". Tomando los dos resultados juntos, se declaró además que "el hecho resulta en una duplicación de replicación molecular".

Meselson y Stahl resumieron sus resultados: "exactamente de acuerdo con las expectativas del modelo de Watson y Crick de la duplicación del ADN", con la advertencia siguiente: "debe hacer hincapié en que no se ha demostrado que las subunidades moleculares que se encuentran en el presente experimento son cadenas de polinucleótidos única o incluso que las moléculas de ADN estudiados corresponden a las moléculas de ADN de una sola propuesta por Watson y Crick". En el transcurso del tiempo se ha demostrado, sin embargo, que sus predicciones resultaron ser correctas.

Origen de replicación. Un origen de replicación es el lugar del cromosoma donde se inicia la replicación de la cadena de ADN. Ya hemos dicho que un principio de la teoría celular, es que todas las células vivas deben replicar su ADN una vez y sólo una vez antes de dividir, y deberán hacerlo con una precisión dura para garantizar que su herencia genética se mantiene intacta. Los estudios clásicos en sistemas bacterianos y virales nos han educado en la idea de que la replicación del ADN consiste en complejos de la ADN polimerasa, que se mantienen bidireccionalmente desde un punto fijo (el origen de replicación). Las células eucariotas poseen normalmente varios cromosomas grandes, lineales, la réplica de la que es probable plantea grandes problemas logísticos adicionales y topológicos, pero el ADN y los componentes de proteína implicada en la determinación de los pasos de la replicación del ADN eucariótico, han sido definidos poco a poco en las últimas tres décadas. Los primeros trabajos de Stinchcomb, Struhl y Davis, junto con estudios posteriores por Brewer y Fangman y por Huberman y colegas utilizando experimentos plásmidos manejables, los condujo a

la identificación de la replicación autónoma (ARS) de secuencias¹⁷⁶. Estos son elementos cortos de ADN que son capaces de dirigir la replicación de las moléculas de ADN ligadas y que, por tanto, revela las propiedades esperadas de los orígenes de replicación. El pensamiento actual es que el origen de numerosas posiciones a intervalos de aproximadamente 30 kilobases sirven para orquestrar la replicación completa del genoma de la levadura. Los orígenes varían en su eficacia y se dividen en clases que son activos en diferentes puntos de la fase S, lo que indica que aún queda mucho por aprender sobre cómo la replicación de los cromosomas eucarióticos se organizan.

La caracterización de los orígenes de replicación de levadura proporcionan los reactivos necesarios para identificar las proteínas celulares que se unen a estos sitios. Un complejo de seis proteínas, conocidas como ORC o complejo de reconocimiento del origen, fue demostrado por Bell y Stillman, al obligar a los orígenes de replicación de la levadura en una forma dependiente de ATP¹⁷⁷, proporcionando una plataforma esencial sobre cómo se basa la replicación del ADN. Diffley Cocker presentó pruebas de que un complejo multiproteico pre-replicativo monta sobre los orígenes de replicación de la levadura en la fase G1 del ciclo¹⁷⁸, y ahora sabemos que esto incluye junto con el ORC genéticamente definidos componentes Cdc6 y el MCM6 (implicadas en el mantenimiento minicromosoma). Este complejo incluye factores de replicación de licencias, que sirven para garantizar que la replicación exista sólo una vez por ciclo celular. El inicio de la replicación es disparado en la fase S por la activación de CDK, después de que las proteínas se asocian para comenzar la fase de elongación de la síntesis de ADN.

Aunque los orígenes de replicación de ADN de mamíferos siguen estando sin concluir, no hay razón para creer que el paradigma de los orígenes pre-programados no será verdad en los eucariontes superiores. Parece probable que los enfoques genómicos y post-genómicos llevarán al progreso en la definición de la ubicación y las propiedades de los orígenes de replicación en el sistema eucariota, y que una mayor caracterización de los componentes proteicos de los aparatos de reproducción, con el tiempo, ofrecerán una imagen más completa de los mecanismos fundamentales que permiten la replicación del ADN precisa y ordenada en organismos eucariotas, actualmente se desarrollan moléculas de ADN circular con un origen de replicación condicional, su procedimiento de preparación y su utilización es vital en terapia génica. La invención de una nueva molécula de ADN con replicación condicional, utilizable en terapia génica o para la producción de proteínas recombinantes ya es una realidad¹⁷⁹.

Para obtener ideas sobre la regulación de los inicios de la replicación, sistemáticamente se asigna replicación origen a lo largo del 1% del genoma humano en células HeLa. Hasta 2008 se han identificado 283 orígenes, 10 veces más de lo que se conocían. Origen es la densidad que se correlaciona fuertemente con los paisajes genómicos, con racimos de pocos espaciados orígenes en las regiones ricas en GC y no orígenes en las grandes regiones GC- pobres. Origen, son secuencias evolutivamente conservadas y la mitad de ellos mapea dentro o cerca de las islas CpG. La mayoría de los orígenes se superponen a elementos reguladores de la transcripción, proporcionando una prueba más de una conexión con la regulación génica. Por otra parte, se identificó c-Jun y c-Fos como importantes reguladores del origen de selección. La mitad de los sitios de inicio de replicación identificados no tienen una configuración de la cromatina abierta, mostrando la ausencia de un vínculo directo con la regulación génica. Mapas de orígenes sugieren que una relativamente estricta programación origen, regula la replicación del genoma humano¹⁸⁰.

Pausa impregnante RAD9. La detención de G2 es seguida del daño en el ADN, por lo que los científicos buscaron en una levadura mutante en ciernes, defectos para esta detención. Al contar el número de brotes presentes en una microcolonia, 10 horas después de la irradiación, los investigadores demostraron que la mayoría de las células fueron detenidas luego de los daños al ADN. Las células que se dividen seguidas a la presencia del daño, una gran proporción de ellas murieron¹⁸¹. La fase de una célula se detiene en cuando se encuentra con agentes perjudiciales. Células haploides nativas G1 no tienen cromátida hermana, ni un cromosoma homólogo, por lo que son más sensibles al daño del ADN de la fase S y G2, utilizan la paridad de ADN para reparar roturas de doble cadena. Como tal, estas células G1 detenidas mueren después de la irradiación. Si la función principal de *RAD9* es la de mediar esta detención como punto de control, en lugar de reparar el daño en el ADN directamente, *RAD9* todavía debe tener la capacidad para reparar - dado el tiempo suficiente, (ver <http://www.yeastgenome.org/cgi-bin/locus.fpl?locus=RAD9>).

Cuando las células humanas incurrir en daños en el ADN, dos respuestas fundamentales puede seguir, detención del ciclo celular o apoptosis. En humanos *RAD9* (*hRAD9*) la función de p53 está presente en ambos procesos, pero la relación mecanicista entre sus actividades se desconoce; p53 media el control en G1 por la regulación transcripcional de p21. Se ha reportado que *hRAD9* y p53, también pueden regular a p21 a nivel transcripcional, se demostró que la sobreexpresión de *hRAD9* lleva a un aumento p21 ARN, se demostró que *hRAD9* puede controlar la transcripción de genes. Se sugiere que *hRAD9* y p53 co-regulan a p21 directamente en la progresión del ciclo celular por mecanismos molecular similares.

hRAD9 se identificó originalmente como un homólogo estructural de la levadura *Schizosaccharomyces pombe* RAD9 y es capaz de complementar parcialmente la radio sensibilidad, la sensibilidad hidroxiaurea y control de defectos de RAD9; además, hRAD9 también funciona como un mediador de muerte celular. El gen supresor tumoral P53 juega un papel fundamental en el control del ciclo celular, la apoptosis y la estabilidad genética¹⁸². p53 actúa como una secuencia específica de unión al ADN y activa la transcripción por unión de secuencias distintas de ADN. P53 es un regulador negativo de la progresión del ciclo celular y los controles de transición de G1a la fase S del ciclo celular. P53 es necesaria para la respuesta del ciclo celular al daño del ADN causado por la exposición a la radiación¹⁸³. P53 de tipo nativo controla estos procesos mediante el control de la transcripción de genes, mediante su unión a sitios consenso de ADN en las regiones promotoras¹⁸⁴.

P21 es un inhibidor universal de las ciclinas/CDK y funciona como un freno para la progresión del ciclo celular mediante la inhibición de las ciclinas y las quinasas dependientes de ciclinas, como CDK4 y CDK6¹⁸⁵. P21 es necesario para la detención del ciclo celular mediada por P53, en la radiación inducida para causar daños¹⁸⁶. Debido a que P21 es un factor clave en el control del ciclo celular, la regulación de P21 es un paso crítico para la respuesta del ciclo celular al daño del ADN y otros tipos de estrés ambiental.

En síntesis, hRAD9 y p53 tienen un papel importante en el control del ciclo celular y la apoptosis, lo que sugiere que estas dos proteínas podrían funcionar coordinadamente. Estos resultados proporcionan evidencia de que hRAD9 y p53 co-regulan a p21 para controlar la progresión del ciclo celular de G1 a S. Usando la tecnología de micromatrices de ADN, se ha demostrado que hRAD9 puede regular la expresión de otros genes, además de p21. Esto sugiere que la modulación de la transcripción génica podría ser un mecanismo por el cual hRAD9 controla múltiples procesos celulares.

E2F y RB. El E2F (un heterodímero de E2F y proteínas DP) de la familia de factores de transcripción, son reguladores importantes de la transición G1 / S del ciclo celular, debido a que E2F puede activar la expresión de los genes en fase S, necesarias para la concesión de replicación de ADN¹¹⁹. También ya hemos dicho que E2F es un represor actuando con un miembro del retinoblastoma (RB). E2F-RB complejos ADN-vinculados reprimen la transcripción al ocluir el dominio de transactivación de E2F y mediante la asociación de la histona deacetilasa (HDAC) que

altera la actividad de la estructura de la cromatina¹⁸⁷. La fosforilación de RB resultante en la transcripción de genes activos E2F impulsa a las células a la fase S¹¹⁹.

Los estudios de células de mamíferos han sugerido que E2F y RB también regulan negativamente la fase S, pero su papel exacto en el control de la replicación del ADN todavía no se ha dilucidado. Del mismo modo, los estados de fosforilación RB son importantes para la finalización de la fase S en forma independiente del gen E2F¹⁸⁸.

3.7.2. Reparación de ADN

Un axioma fundamental de la herencia genética es el requisito de estabilidad genética excepcional sobre muchas generaciones de células y organismos. Sin embargo, las células tienen que lidiar con ambientes intra y extracelulares que constantemente desafían la estabilidad química del genoma. Además, aunque la normalidad en las transacciones metabólicas de ADN como la replicación, la recombinación y la reparación son generalmente de gran precisión, hay límites a la fidelidad de estos procesos, dándose el modo de inestabilidad genómica. La evolución darwiniana clásica es, por supuesto, estrictamente dependiente de las muchas fuentes de variabilidad genética que se presentan en las poblaciones de las células germinales, así que la noción de "estabilidad genética excepcional" es relativa.

A pesar de la inestabilidad genética (es decir, las mutaciones) en la línea germinal, se proporciona el escenario en el que la historia de la evolución biológica se desarrolla constantemente, las consecuencias de las mutaciones en las células somáticas - como resultado de daño en el ADN causado por la exposición a agentes ambientales - suelen ser nocivas, como el cáncer en el ser humano. ¿Cómo son las células en los organismos de mamíferos protegidos contra las consecuencias perjudiciales de estas mutaciones? Las respuestas a esta pregunta se derivan en parte de nuestra comprensión del fenómeno de la reparación del ADN en células humanas normales, así como de una enfermedad hereditaria humana llamada xeroderma pigmentosum (XP), que se caracteriza por la reparación del ADN defectuoso y un riesgo notablemente mayor de cáncer de piel que está asociado con la exposición a un carcinógeno ambiental en particular, la radiación ultravioleta.

El daño y la reparación del ADN. Un simple nucleótido (un punto) mutado, suele ser generado por la replicación del ADN que ha adquirido algún tipo de base dañada¹⁸⁹. El daño de base, a su vez, se deriva de diversos mecanismos intracelulares (daño base espontáneo), así como agentes extracelulares (daño base del medio ambiente) que alteran la química y/o la secuencia de las bases nitrogenadas en ADN¹⁹⁰. T. Lindahl estima que en conjunto, las diversas fuentes conocidas de daños base espontáneos que es alrededor de 25.000 bases alteradas para el genoma humano por célula al día, de los 3×10^9 bases en el genoma. Con respecto al daño del ADN del medio ambiente, la radiación ultravioleta es una fuente potente que nos expone en todas partes y el daño del ADN se manifiesta más en la piel. Otra fuente son los carcinógenos químicos, que causan daño al ADN en las células que son accesibles para ellos (sobre todo el tracto aerodigestivo) después de su ingestión, inhalación o su entrada en el cuerpo por medio de otras vías¹⁹².

Existe la real posibilidad de que las mutaciones causadas por el daño base se realicen mediante la replicación del ADN defectuoso a través de estas lesiones¹⁹¹. Pero el daño base también puede dar lugar a la replicación del ADN permanentemente detenido y/o en la transcripción, dando lugar a células muertas¹⁹². De hecho, la carga de daño base de origen natural y fuentes relacionadas con el ambiente sería incompatible con la vida a menos que las células estén dotadas de mecanismos específicos para la reparación de daños en el ADN y las mutaciones puedan ser mantenidas a niveles razonables. En los últimos años hemos sido testigos de avances impresionantes en nuestra comprensión de los muchos mecanismos por los cuales las células mitigan las consecuencias potencialmente letales y mutagénicas de daño en el ADN. Una de las principales respuestas biológicas al daño del ADN es la reparación del ADN - por vías bioquímicas- por ejemplo, la presencia de uracilo en el ADN y bases **mismatched** se restauran a su estado nativo¹⁹³. Por lo tanto, uno puede ver la carga mutacional en un momento dado, tanto en la línea germinal y en células somáticas como el resultado de un equilibrio dinámico entre el grado de daño en el ADN, la eficiencia de reparación del ADN (y otras vías celulares que regulan y modulan la reparación del ADN), y en células en división, la proximidad física de la replicación del ADN dañado avanzan a los sitios por delante del daño.

Reparación por excisión del nucleótido dañado. La reparación de la excisión de nucleótido (NER) es uno de varios mecanismos de reparación del ADN por el cual las bases dañadas se eliminan del genoma¹⁹³. El proceso incluye la extirpación de dichas bases, como parte de un fragmento de oligonucleótidos, a diferencia de la reparación por escisión de bases (BER)¹⁹⁴, por el que el daño o bases inapropiadas son extirpadas como base libre o de reparación de genes (MMR)¹⁹⁵, por la que se

extirpa mispaired bases de nucleótidos individuales. Mientras NER en las células humanas es un proceso bioquímico complejo que requiere varias proteínas¹⁹⁶. Las proteínas humanas necesarias para el NER se montan ordenadas, de forma escalonada en los sitios de daño base que son sustratos de la NER^{197,198}. Este conjunto genera un complejo multiproteico grande (algunas veces referido como la escisión de nucleótidos reparosoma)¹⁹⁹. Los estudios en la levadura, un modelo informativo de muchos aspectos de la NER en humanos, indican que algunos de estos complejos podría ser preensamblados en las células, deliberadamente, no expuestos a daños en el ADN²⁰⁰. Sin embargo, las conclusiones de estos estudios han demostrado controversia²⁰¹. El complejo de reparación es una versátil "máquina NER" que pueden reconocer muchos tipos de daño base que a menudo tienen poca o ninguna semejanza estructural o química, una incisión (nick) de ADN a distancias precisas a cada lado del daño base exclusivamente en la dañada cadena de ADN, y fragmentos de oligonucleótidos especiales que incluyen el daño base (ver Figura 5). In vitro los tres eventos bioquímicos han sido reproducidos con el uso de proteínas purificadas NER humanos o la levadura²⁰².

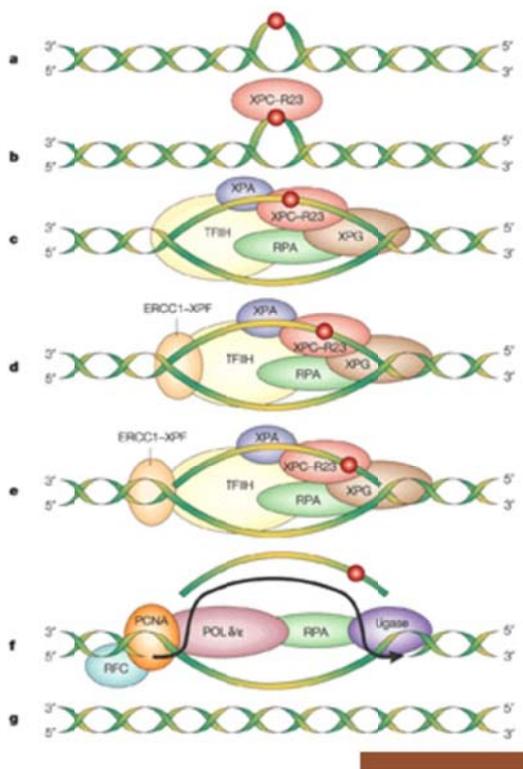


Fig. 5. Las características esenciales de reparación por excisión de nucleótidos

Los primeros pasos de NER en ADN transcripcionalmente en silencio. Los tres eventos que son específicos de NER se entienden con bastante detalle^{203,204}: el reconocimiento del daño, la incisión bimodal de ADN y la extirpación de los fragmentos de oligonucleótidos. La capacidad de la maquinaria NER a reconocer muchos tipos de daño base y discriminar estos del ADN en buen estado, así como el ADN de posibles tipos de daño base que no son sustratos de la NER, ha planteado un reto formidable. Este problema aún no se ha resuelto completamente. Sin embargo, se sabe que varias subunidades de la máquina multiproteica NER se requieren específicamente para este proceso²⁰⁵. Estos incluyen una proteína llamada XPC²⁰⁶, que se encuentra mutado en personas con xeroderma pigmentoso genéticos de complementación GRUPO C (XP-C)²⁰⁷, una segunda proteína XP, XPA y un complejo de tres proteínas, conocidas colectivamente como la replicación de la proteína A (RPA)²⁰⁸. Proteico purificado XPC se une preferentemente a ADN que contiene varios tipos de daño de base que son sustratos de NER (ver Figura 5). Sin embargo, los determinantes moleculares precisas que promueven esta unión no se conocen. También hay evidencia de estudios *in vitro* que la unión de proteínas en el ADN dañado XPC es limitante para el proceso de NER, lo que indica que esta unión es una de las primeras, si no el evento inicial, bioquímicos en NER²⁰⁹.

El genoma humano contiene dos ortólogos relacionados pero no idénticos del gen RAD23 levadura NER. Las proteínas codificadas por los genes humanos están llamados HHRAD23A y HHRAD23B (por homólogo humano de RAD23)²¹⁰. Cuando purificada a partir de células humanas, XPC es un complejo con HHRAD23B²¹¹. *In vitro*, la tasa neta de matrícula puede proceder en ausencia de HHRAD23B, pero la eficiencia de la reacción *in vitro* es mejorado mucho gracias a su presencia²¹³. Una tercera proteína llamada centrin2/caltractin1, presente en el centrosoma de varios organismos, ha sido identificada recientemente en el complejo XPC/HHRAD23B y se muestra para ayudar a la estabilización de la proteína por XPC HHRAD23²¹². Esta asociación plantea interesantes posibilidades para las relaciones normativas entre NER y la división celular.

XPA es una metaloproteína que también se une preferentemente a muchos tipos de ADN dañado *in vitro* y el RPA (antes llamado cadena simple unión a proteínas) se une con avidez a una sola cadena de ADN. Los tipos de daño de base que promueven la NER generando algo de anulación de los dúplex de ADN, promoviendo así la unión de la RPA. XPA y el RPA se cree que se unen al ADN después de la unión de XPC-HHRAD23. Un modelo con el apoyo de experimentos bioquímicos indica que el reconocimiento de todos los tipos de daño base en NER requiere dos elementos fundamentales: la interrupción de la base normal de Watson y Crick, y la química alterada en el

apartado de daños, que suele implicar a las bases²¹³. Una discusión detallada del reconocimiento de daños de la base durante el NER está fuera del alcance de esta revisión tutorial, sigue siendo un reto importante para explorar.

El reconocimiento específico de los sitios de sustrato para la NER es seguido por el ensamble gradual del resto de la maquinaria de NER, que incluye al menos los polipéptidos que se muestran en la figura 5. Entre ellos está uno llamado núcleo subcomplejo factor de transcripción IIIH (TFIIH), compuesto por seis subunidades²¹⁴.

Estas seis subunidades (junto con las proteínas adicionales) constituyen uno de los varios ARN polimerasa II BASALES factores de transcripción, que son necesarios para la iniciación de la transcripción por la maquinaria de transcripción RNA polimerasa II²⁰². Sigue siendo una pregunta intrigante evolutiva en cuanto a cómo este factor de transcripción basal particular, se convirtió en parte del complejo multiproteico NER. En el centro de este proceso de reparación están las dos helicasas del ADN: *XPB* y *XPD*, subunidades de *TFIIH*, que se cree que favorecen esta función durante la transcripción y el NER²¹⁵. Durante la transcripción, en el proceso de desenrollado (formación de burbujas) facilita la iniciación de nuevos transcritos de ARN mensajero²¹⁶. Por el contrario, la corrección de ADN durante la NER por *TFIIH* genera uniones discretas entre doble cadena y una sola cadena de ADN en los bordes de las estructuras de burbuja²¹⁷. Estas uniones son fundamentales para la incisión correcta de ADN durante la NER.

Otras tres subunidades del complejo NER son integradas por dos endonucleasas que cortan las uniones de doble cadena y una sola cadena de ADN con la polaridad definida. La actividad endonucleasa de *XPG* corta el ADN dañado cadena 3' a los sitios de base dañados, mientras que la actividad endonucleasa de la proteína ERCC1-heterodimérica *XPF* corta la cadena dañada 5'. La distancia entre estas incisiones en la cadena de ADN dañado es de 30 nucleótidos. La base dañada siempre se encuentra más cerca de la incisión de 3' que a la incisión de 5'. Sin embargo, la distancia exacta entre las incisiones varía de un tipo de daño base a otro, así como la ubicación exacta de la base dañada con respecto a cada incisión.²¹⁸ La presencia de incisiones de ADN complementarias bases dañadas genera un fragmento de oligonucleótidos que se separa del ADN. El mecanismo exacto de esta escisión no se ha establecido. Es casi seguro que no es un proceso pasivo, como base simple de vinculación una distancia de 27-30 nucleótidos se oponen a ello. También es probable que la escisión de oligonucleótidos es temporal, y posiblemente de manera mecánica, ligada a la reparación de síntesis de ADN, de modo que la formación de grandes lagunas de cadena simple que

podrían ser susceptibles al ataque de nucleasas, lo que efectivamente corta el genoma, es evitar la excisión durante el oligonucleótido (ver Figura 6)¹⁹⁸.

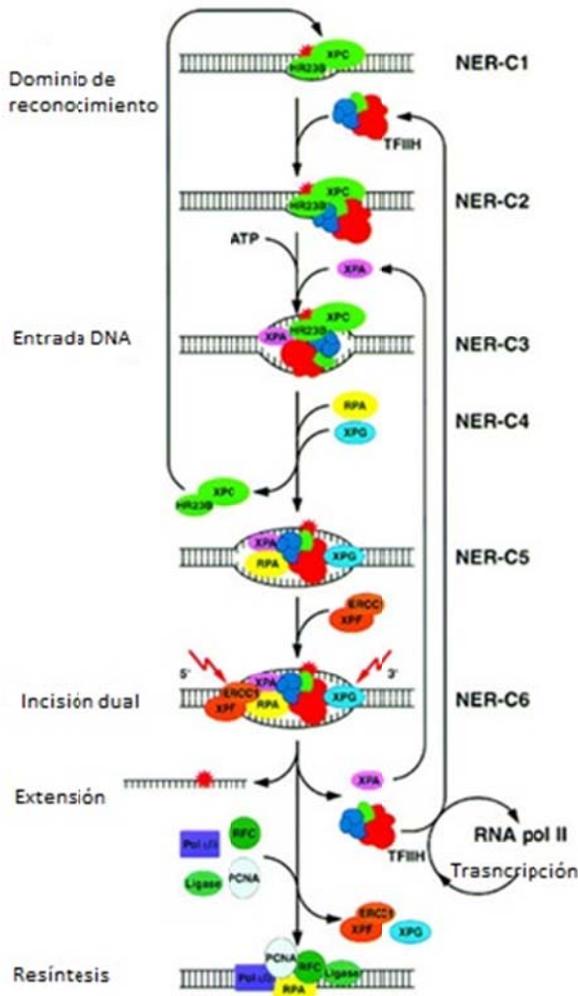


Fig. 6. Algoritmo NER.

3.8. GAP 2

Es la tercera fase del ciclo celular, preparación para mitosis o fase M. En G2 se da la ruptura de la membrana nuclear, la condensación de la cromatina y la reorganización del citoesqueleto. Primero precisaremos algunos conceptos. El citoplasma formado por el citosol y citoesqueleto, tiene como función albergar a los orgánulos celulares y contribuir al movimiento de los mismos. Además contiene una compleja red de estructura mecánica de microtúbulos que constituyen el citoesqueleto. El citosol o hialoplasma es el medio acuoso (85% agua) del citoplasma donde ocurren muchos procesos metabólicos que se dan en las células, se divide en ectoplasma (región

exterior) y endoplasma (región interna). El citoesqueleto, estructura tridimensional interna de la célula, mantiene a otras estructuras unidas entre sí, y a otras estructuras celulares por diversas proteínas accesorias; además de responder a movimientos mecánicos, da forma a la célula y transportan sustancias.

3.8.1. *Ruptura de la membrana nuclear.*

El núcleo separa los contenidos del citoplasma con una estructura de membranas nucleares, donde el núcleo se comporta como un sistema independiente bioquímicamente hablando. La comunicación núcleo y citoplasma es a través del **complejo de poro nuclear**, controlando selectivamente el paso de RNA's y proteínas. El núcleo se forma por un sistema de doble membranas concéntricas -interna y exterior-. La membrana nuclear exterior es continua con el **E-R**. Además, la membrana nuclear exterior es funcionalmente similar a las membranas E-R y delimita la superficie citoplásmica.

La envoltura nuclear consiste en dos membranas recorridas por los complejos de poro nuclear. En la mitosis el poro complejo nuclear se desmantela y se dispersan las membranas. El mecanismo de dispersión es controvertido: un punto de vista es que se alimentan de las membranas en el retículo endoplasmático. Con el uso de extractos de *xenopus*, los núcleos han sido ensamblados y posteriormente inducidos a la interrupción por la adición de extracto de metafase. Con ayuda de la emisión de campo de microscopía electrónica de barrido se estudia el desmontaje. Sorprendentemente, el retículo endoplasmático, formado por túbulos y membranas de la superficie nuclear, después de la adición de los extractos de la metafase, se observaron vesículas. Los inhibidores de los microtúbulos se desaceleraron, pero no evitaron la remoción de la membrana, mientras que **Brefeldin A**, que inhibe la formación de vesículas, detiene el desmontaje de membrana, lo que sugiere que es necesaria la vesiculación. Las estructuras que parecían capullos recubiertos observaron brotes, fueron etiquetados como **beta-COP**. Se ha demostrado que los complejos nucleares del poro se desmantelan y el poro se mantiene cerrado con anterioridad a la ruptura de membrana, lo que sugiere que la ruptura es un proceso activo más que un resultado de la ampliación de los poros nucleares **APN**. (NE, la envoltura nuclear; el INM, la membrana nuclear interna; **ONM**, la membrana nuclear externa; **NPC**, complejo poro nuclear; **ER**, el retículo endoplásmico).²¹⁹ Las membranas nucleares son bicapas fosfolípidas que sólo son permeables a las moléculas no polares pequeñas e impermeables impidiendo el paso a otras moléculas. Las membranas nucleares internas y exteriores se unen en el complejo de poro nuclear²²⁰. Mirando por debajo de las membranas nucleares encontramos las láminas nucleares, constituidas por proteínas

láminas. La lámina nuclear es de unos 10 nm de espesor estructural²²¹ formadas por una masa nuclear entre los 60 y 80 KDa – kb, kiloDalton-, pertenece a la familia de filamentos intermedios²²². Se piensa que la lámina nuclear sirve como un sitio de atadura de la cromatina, además de proporcionar el apoyo estructural al núcleo²²³. Las nuevas ideas se apoyan en modelos basados en que los cromosomas y la cromatina crean una interfase en torno al ambiente nuclear que regula la actividad del gen, no sólo durante el ciclo celular, también sirve para producir la estructura funcional que se llama interfase nuclear.²²⁴

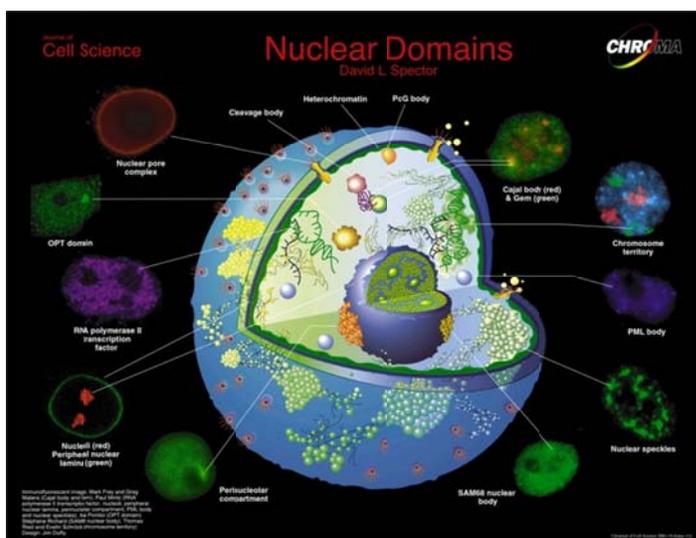


Fig. 7. Dominios nucleares²²⁵

3.8.2. Condensación de la cromatina.

En 1991, Haaf y Schmid afirman la existencia de un orden de patrones que organizan el núcleo de la célula²²⁶. Se ha propuesto que repetitivas secuencias actúan como centro estructural de la extensión y condensación de la cromatina²²⁷. Por lo tanto, la compartimentación de la cromatina podría proporcionar un marco estructural para explicar el eficiente tratamiento de sucesos nucleares²²⁸. En la base de esta hipótesis, la naturaleza específica de la compartimentación podría reflejar el estado fisiológico de una célula²²⁹. Sin embargo, cabe destacar que un principio de validez universal del cromosoma no existe²²⁸.

La idea de la organización territorial de los cromosomas fue primero propuesta por Rabl C. en 1885. Rabl predijo que los cromosomas conservan la integridad estructural, y especula sobre la identidad genética de todo el ciclo celular, postuló que el territorio de cada cromosoma ocuparía una región concreta del núcleo, manteniendo su propia coherencia, y evita mezclarse con los demás territorios.

Ahora, como resultado del desarrollo y los avances técnicos de los métodos *in situ*, los cromosomas individuales o regiones cromosómicas pueden ser visualizados directamente en el interior del núcleo y sus posiciones pueden ser seguidas en todo el ciclo celular. Por medio de hibridaciones *in situ* de ADN del cromosoma específico; inmunofluorescencia y microscopía electrónica, es posible su reconstrucción en tres dimensiones, y además debido a alta resolución en autorradiografía *in situ* que se han empleado con éxito para estudiar la distribución espacial y funcional de la organización del núcleo en la interfase²²⁸. Cremer y colegas en 1993 propusieron un modelo de predicción para la superficie de los territorios cromosómicos y un espacio formado entre ellos proporciona una red similar en tres dimensiones nucleares para la expresión de genes, ARNm y el transporte, llamado el compartimento dominio intercromosómicas (ICD)²³⁰.

3.8.3. Reorganización del citoesqueleto

Salida G2 la banda preprofase PPB. El citoesqueleto tiene la apariencia de un gel por su estado más o menos viscoso, su constitución recae básicamente en tres tipos de proteínas: los filamentos de actina, los microtúbulos y los filamentos intermedios. Estos polímeros favorecen el desarrollo de estructuras geométricas perfectas, permiten sufrir cambios: deformaciones y reorganizaciones. El ensamblaje y la reorganización de los filamentos intermedios está ligada a la actina y los microtúbulos a la plectina.

El citoesqueleto tiene un papel fundamental en la mitosis, que es la etapa del ciclo celular en donde los cromosomas duplicados se separan físicamente y forman dos nuevos núcleos, y en la citocinesis durante la partición de una célula en dos. Ambos procesos son llevados a cabo por elementos del citoesqueleto y existen diferencias importantes entre células animales y de plantas. Las plantas no tienen centrosomas y tampoco centriolos. En plantas la estructura del huso mitótico consiste de cientos de microtúbulos y de proteínas que se asocian a éstos.

Citocinesis es el fenómeno por el cual se reorganiza el citoesqueleto. Las células vegetales están rodeadas por muros que definen sus formas y fijan sus posiciones con los tejidos. En consecuencia, el establecimiento de un marco celular de la planta durante el desarrollo depende en gran medida de las posiciones en que nuevos muros se forman durante la citocinesis. Los experimentos con diversos enfoques sobre la base de los estudios clásicos arrojan luz sobre los mecanismos que subyacen el control espacial de la citocinesis.

Hace más de 100 años, los biólogos de plantas reconocieron que la orientación de la división para la mayoría de las células se podría predecir por sus formas. En 1863, Hofmeister observó que las paredes de células nuevas se forman en un plano perpendicular al eje principal de la expansión de células - es decir, perpendicular al eje longitudinal de la célula madre²³¹. En 1888, Herrera formuló la regla de que el eje de la división para la mayoría de las células vegetales se corresponde con la trayectoria más corta que reducirá a la mitad el volumen de los padres células. La evidencia experimental apoya la idea de una relación directa entre la forma celular y el plano de la división, que proviene de estudios en los que las formas se han alterado mediante la aplicación de una fuerza de compresión, células esféricas en grupos multicelulares, o aislada por la suspensión de células individuales en medios semi-sólidos²³², se dividen en las orientaciones al azar. Sin embargo, cuando se comprime en formas ovaladas, las células se vuelven muy sesgadas hacia la división en el plano perpendicular, al eje mayor del óvalo.

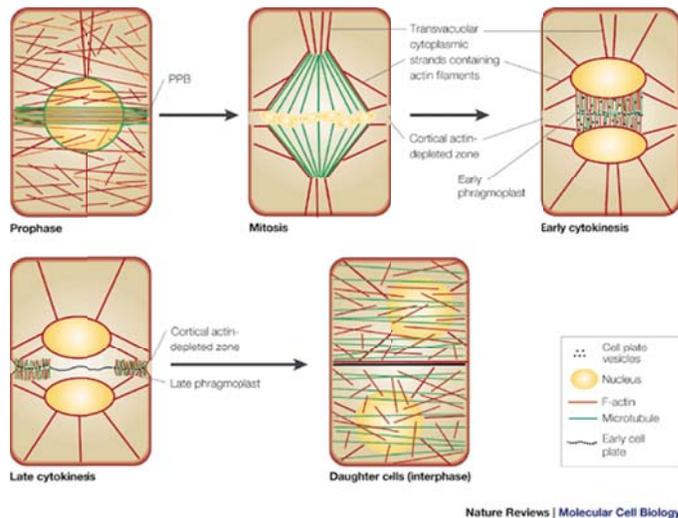


Fig. 8. Reorganización del citoesqueleto.

Los filamentos de actina se distribuyen por toda la corteza celular durante la profase, pero algunos están claramente alineados con los microtúbulos del PPB. Cuando los PPB microtúbulos se desmontan a la entrada en mitosis, el componente de la actina del PPB también desaparece, dejando tras de sí una zona de actina empobrecido en la corteza de la célula que persiste y marca el lugar de la división a lo largo de la mitosis y la citocinesis. Después de la terminación de la mitosis, microtúbulos y filamentos de actina se inician entre los núcleos hijos, que guía el movimiento de las vesículas de Golgi-derivados que contienen materiales de la pared celular de la placa celular. A medida que avanza la citocinesis, se expande centrífugamente hasta que se fusiona con la

membrana plasmática de los padres y la pared celular en el lugar de la división cortical anteriormente ocupado por PPB.

En el inicio de la mitosis, los microtúbulos corticales en la mayoría de las células vegetales se condensan en un estrecho anillo alrededor del núcleo, **la banda preprofase (PPB)**²³³. Que determina el plano de división celular en el futuro. Junto con los **microtúbulos** y **filamentos citoplásmicos** se mueven en el plano de división celular para crear un dominio citoplasma - enriquecido en esta ubicación, la formación de PPB se acompaña de un aumento dramático en la densidad de los microtúbulos perinuclear, que después se reorganizan en el huso mitótico. El PPB en vegetales desaparece por completo durante la cariocinesis, que está mediada por un huso mitótico cuyos polos, en ausencia de centrosomas, no son tan bien enfocados como en las células animales y carece de los microtúbulos astrales. Después de la anafase, se desintegra el huso y una estructura microtubular involucrada en la generación de una pared celular, la placa celular entre los dos núcleos hijos recién formado durante la citocinesis. Inicialmente, se coloca en el centro de la célula en división y tiene la forma de un pequeño cilindro. Sus componentes principales son dos conjuntos opuestos de microtúbulos paralelos que se alinean a lo largo del eje del cilindro y la superposición en un plano central, donde se inicia la formación del chasis de la célula. La formación citoplasmática es lenta durante la citocinesis. En la telofase, la envoltura nuclear se reforma, se descondensan los cromosomas, el huso mitótico se rompe y se forma el **fragmoplasto**.²³⁴

3.9. Fase M

3.9.1. La nanomáquina citoesquelética.



Las células eucariontes dependen de los polímeros citoesqueléticos y los motores moleculares para establecer sus formas asimétricas, transportar a los componentes intracelulares y manejar su motilidad. Los biólogos celulares y biofísicos se están acercando experimentalmente a la

comprensión de la base molecular del movimiento celular y a explicar qué defectos en las proteínas causan las enfermedades. La mayoría de la maquinaria molecular para motilidad ha evolucionado desde el eucarionte primitivo, comprender un juego limitado de principios generales que puede explicar la **motilidad** de la mayoría de las células.

Tres **polímeros citoesqueléticos**²³⁵ - los filamentos de actina (microfilamento), **tubulina** (microtúbulo) y **filamentos intermedios** (ver Tabla 1) – participan para mantener la integridad física de células eucariontes; y junto con los motores moleculares, permiten a las células el movimiento. Aunque la motilidad celular como campo de investigación y aplicación en materia de salud es relativamente muy reciente, su empleo se ha extendido como resultado de modelos sobre los mecanismos moleculares, la participación citoesquelética y moléculas de motilidad en muchos aspectos de la función celular, incluso embriología, aprendizaje y memoria, la expansión del cáncer y la patogénesis microbiana. El ensamble cuidadosamente regulado de los polímeros del citoesqueleto y la acción de los motores asociados, es principalmente responsable de establecer la arquitectura celular y así la estructura del tejido.

PROTEINA	CLASE	TIPO CELULAR	MASA MOLECULAR
Actina	microfilamento	mayoría	43 kDa
Tubulina (α y β)	microtúbulo	mayoría	50 kDa (α), 52 kDa (β)
Queratinas ácidas	FI (tipo I)	epitelial	40 - 60 kDa
Queratinas básicas y neutras	FI (tipo II)	epitelial	50 - 70 kDa
Vimentina	FI (tipo III)	mesenquimal	53 kDa
Desmina	FI (tipo III)	muscular	52 kDa
Periferina	FI (tipo III)	algunas neuronas	
Proteína Glial Ácida Fibrilar (GFAP)	FI (tipo III)	glial / astrocitos	51 kDa
Neurofilamentos (NF) L, M, H	FI (tipo IV)	mayoría neuronas	68 - 130 kDa
Intermedina (α)	FI (tipo IV)	algunas neuronas	66 kDa
Láminas nucleares A, B, C	FI (tipo V)	mayoría	65 - 75 kDa
Neslina	FI (tipo VI)	stem cells (SNC)	500 - 600 kDa

FI: filamento intermedio
SNC: sistema nervioso central

Tabla 1. Componentes del citoesqueleto.

FARMACO	ORIGEN	FUNCIÓN	ACCION CELULAR
Colchicina	alcaloide <i>Colchicum autumnale</i> ; azafrán	antimitótico	inhibe la polimerización de la tubulina en microtúbulos
Taxol	<i>Taxus brevifolia</i> ; tejo	antileucémico y antitumoral	promueve el ensamblaje y la estabilización de los microtúbulos
Citocalasina	metabolito <i>Zygosporium mansonii</i> (hongo)	investigación	bloquea la formación de microfilamentos e interfiere en la polimerización (ext +)
Latrunculina	toxina <i>Latrunculia magnifica</i> (esponja)	investigación (macrólido)	rompe la organización de los microfilamentos
Faloidina	toxina <i>Amanita phalloides</i>	investigación	unión lateral específica a microfilamentos estabilizando la polimerización

Tabla 2.- Principales fármacos de acción sobre los microfilamentos y microtúbulos.

Este apartado pretende introducirnos al fascinante mundo del movimiento mecánico celular. Se explica cómo ensamblaje y desmontaje de microtúbulos transportan algunas moléculas intracelulares, cromosomas y organelos.²³⁶ Las células de locomoción son caracterizadas por una polaridad anterior-posterior externa e interior pronunciada, se cree que esta posición es de importancia estratégica para el movimiento celular direccional y [polaridad de la célula](#),²³⁷ además los motores moleculares que actúan recíprocamente con los filamentos actina y microtúbulos para generar la tensión en el citoesqueleto, así como para mover cargas tan grandes como los núcleos y tan pequeñas como las moléculas de ARN.²³⁸ Surgen preguntas del cómo las células usan polímeros citoesqueléticos y [motores moleculares](#) para generar la asimetría o, interactividad con la dinámica del aparato de Golgi.^{239,240,241} Se aprovecha para intentar contestar esta pregunta, que los organismos infecciosos pueden secuestrar el sistema de motilidad para sus propios propósitos;²⁴² sobre la segregación de cromosomas durante la mitosis y citocinesis.²⁴³

Cuando estudiamos ingeniería observamos una extraordinaria similitud con la geometría de campos magnéticos con limaduras y los [polímeros citoesqueléticos](#), además de los motores que congregan las máquinas complejas temporalmente, para llevar a cabo los procesos vitales con una alta precisión. Las máquinas usadas para la locomoción celular, el transporte intracelular, mitosis y citocinesis consisten en millones de moléculas que se mantienen unidas por relativos enlaces débiles, enlaces no covalentes unen y permite a estas máquinas desmontar y reciclarse.

Las investigaciones citan mutaciones de ankyrin (parte del esqueleto de la membrana) que causa un tipo de arritmia cardíaca,²⁴⁴ titin en cardiopatías^{245,246} y en miosin-II en los defectos congénitos del cerebro,²⁴⁷ además de otras enfermedades como las de riñón, y diabetes.^{248,249,250}

Sin duda la investigación de la división celular crece porque las posibilidades de aplicación gracias al conocimiento de sus mecanismos pudieran llevar a mejoras en el tratamiento de enfermedades como el cáncer, [Alzheimer](#)^{251,252,253} y por supuesto la nanomáquina que es responsable para el huso mitótico y citocinesis.^{254,255} Pero para entender este camino de enorme esfuerzo y talento hemos agrupado algunos hitos que dieron forma camino a la Biotecnología, ver tabla 3.

Tabla 3. El camino a la Biotecnología.

<p>Decimosexto siglo 1590 El microscopio se inventa por Zacharias Janssen, un fabricante del espectáculo holandés Decimoséptimo siglo 1663 La primeras células son descritas por Robert Hooke 1675 Antony Leeuwenhoek, un relojero holandés, descubre las bacterias. 1796 Científico británico Edward Jenner inocula a un niño para protegerlo de la viruela, el nacimiento de la vacuna de la viruela Decimonoveno siglo 1800 Karl Friedrich Burdach acuña el término “biology” denota el estudio de la morfología humana, la fisiología y psicología. 1833–4 Anselme Payen y Jean-François Persoz aíslan el diastase (amilasa) en la forma de polvo de la malta cebada y postula la importancia central de enzimas en la biología 1838 Gerardus Johannes Mulder acuña el término “proteína” 1854 Louis Pasteur descubre la fermentación microbiana 1855 Coli Escherichia (E.coli) la bacteria se descubre; ésta se vuelve el caballo de trabajo durante los días modernos de la genética de diseño 1863 Gregor Mendel descubre los rasgos hereditarios más tarde determina “los genes” 1864 Ernst Félix Emmanuel Hoppe-Seyler realiza la primera cristalización de una proteína, la hemoglobina, 1866 Ernst Heinrich Haeckel supone que el núcleo de una célula transmite la información hereditaria 1871 Johann Friedrich Miescher aísla una sustancia de los núcleos de las células de la sangre que él llama “nuclein,” qué viene mas tarde a ser llamado ácido nucleico o ADN 1875 Eduard Strasburger describe los procesos mitóticos con precisión en la división celular</p>	<p>1877 Wilhelm Friedrich Kühne propone el término “enzima” (significando “levadura”) y distingue las enzimas de los microorganismos que las producen 1878 Carl de Laval inventa la primer centrífuga 1888 Heinrich Wilhelm Gottfried Waldeyer nombra el cromosoma 1880–90 Walthor Flemming, Eduard Strasburger, Edouard, Beneden y otros elucidan la esencia de los hechos de división celular y enfatizan la importancia de la igualdad cualitativa y cuantitativa de cromosoma en la distribución en células hijas 1890 Emil Adolfo Von Behring descubre los anticuerpos 1892 Dmitri Iosifovich Ivanovski descubre el virus, agente de enfermedad, más pequeño que las bacterias 1893 Wilhelm Ostwald demuestra que las enzimas son los catalizadores 1897 John Jacob Abel y Alberto C. Crawford aíslan la primer hormona, la epinefrina, después nombrada por Jokichl, Takamine. Vigésimo siglo 1900 Hugo DeVries (Holanda), Jarl Correns (Alemania), y Von de Erich Tschermak-Seysenegg (Austria) demandan haber descubierto independientemente (verificado) Los principios de Gregor Mendel, marcando el principio, de las genéticas modernas 1902 Emil Fischer y Franz Hofmeister demuestran que esas proteínas son los polipéptidos 1903 Carl Neuberg usa por primera vez el término “bioquímica” 1906 C.W.Woodworth y William Ernest Castle introducen la Drosophila como un nuevo material experimental para los estudios genéticos Mikhail Semenovitch Tsvett usa primero la técnica de cromatografía mientras los pigmentos de la planta se separan de su nombre</p>	<p>1908 Archibald Edward Garrod reconoce que los productos de un gen son las proteínas 1911 El primer virus causante de cáncer lo descubre Francis Peyton Rous 1912 Alexis Carrel desarrolla la técnica del cultivo de tejido in vitro El Señor William Henry Bragg y Señor William Lawrence Bragg desarrollan la técnica de cristalografía de Radiografía, que se usará después en ella elucidación 3-D de las estructuras de proteínas y los ácidos nucleicos 1913 Alfred Henry Sturtevant desarrolla el primer trazo genético usando las frecuencias crossover como los dimensiones de distancias relativas 1914 Se usan bacterias para tratar el alcantarillado la primera vez para en Manchester, Inglaterra 1915 Frederick Twort descubre un virus capaz de infectar y que destruye las bacterias 1917 Félix Hubert D’Herelle, independientemente de Fredelerick Twort, descubre un virus capaz de infectar y destruir bacterias, él llama un bacteriophage 1920 La hormona de crecimiento humana se descubre por Evans 1925 Theodor Svedberg inventa la ultra centrífuga y él determina las proporciones de la sedimentación de proteínas 1928 El señor Alejandro Fleming descubre la acción antibacteriana de la penicilina 1932 M.Kroll y Ernst August Friedrich Ruska construyen el primer microscopio electrónico 1937 George William Marshall Findlay y F.O. MacCullum descubren el interferón 1938 el término “biología molecular” es acuñado</p>
<p>1941 Selman Abraham Waksman acuña el término “antibiótico” para describir compuestos producidos por los microorganismos, bacteria de muerte. El término “ingeniería genética” es usado por el microbiólogo dinamarqués A.Jost en una conferencia sobre la sexualidad, reproducción en la levadura, en el Instituto Técnico en Lwow, Polonia, 1944 Oswald Avery, Colin MacLeod, y Maclyn McCart demuestran que la transformación bacteriana es causa del ADN 1945 Brand informa del primer análisis del aminoácido completo de una proteína,</p>	<p>1956 Joe-Hin Tjio y Johan Alberto Levan revisan la estimación de Walthor Flemming 1898 de la cuenta de cromosomas humanos de 24 pares, hasta 23 Arthur Kornberg descubre la polimerasa I, de ADN que lleva a la comprensión de la replicación de ADN 1957 Mahlon Bush Hoagland, Paul Charles Zamecnik, y M.L.Stephenson aíslan el ARNm y postula su función 1958 Francis Harry Compton Crick enuncia el dogma central de la genética molecular, es decir, los flujos de información de ADN a ARN a la proteína</p>	<p>1975 Una conferencia internacional se emplaza en Asilomar, CA, instando las pautas estrictas para regular la recombinación. La investigación de ADN da los primeros anticuerpos monoclonal. Southern demuestra el eficiente método de hibridación DNA-DNA. 1977 Genentech (San Francisco Sur CA), La primer compañía de la ingeniería genética se funda para usar la recombinación de ADN para producir importantes medicamentos –drogas- Las primeras recombinaciones en el ADN</p>

<p>beta-lactoglobulina, por métodos químicos y microbiológicos.</p> <p>1946 El primer ejemplo de recombinación genética se registra, combinando el material genético de diferentes virus para formar un nuevo tipo de virus</p> <p>1947 Bárbara McClintock descubre el elemento transposable o “gen saltador” en maíz.</p> <p>1948 Benjamín Minge Duggar descubre el aureomicina, el primer antibiótico tetraciclina</p> <p>1949 Linus Carl con muestras de Pauling muestra las propiedades electroforesis diferentes para hemoglobina normal; esto demuestra que mutaciones genéticas conllevan cambios químico específicos en las moléculas de la proteína.</p> <p>1950 Inseminación artificial de ganado, se usa el semen helado y es substancialmente cumplido</p> <p>1952 Alfred Day Hershey y Martha Chase demuestran, en base a su investigación bacteriofago, deducen que el ADN solo lleva la información genética.</p> <p>1953 James Dewey Watson y Francis Harry Compton Crick describen la estructura molecular del ADN con precisión</p> <p>1953-4 Vincent du Vigneaud lleva a cabo en laboratorio la primera síntesis de oxitocina de hormonas péptidos y vasopresina</p> <p>1955 Severo Ochoa y M. Grunberg-Manago descubren la fosforilación del polinucleótido y con éxito sintetizan ARN</p>	<p>1961 François Jacob y Jacques Lucien postulan la función del mensajero RNA</p> <p>1965 Genes que llevan la resistencia a los antibióticos en las bacterias se encuentra para residir en los cromosomas en superpequeños llamados “plásmidos”</p> <p>1966 El código genético se descifra, mientras se demuestra así que una sucesión de tres nucleótidos consistiendo en un codón cada uno determina los 20 aminoácidos</p> <p>1969 Una enzima se sintetiza por primera vez in vitro</p> <p>1970 La primera síntesis completa de un gen es cumplida</p> <p>Howard Martin Temin y David Baltimore independientemente descubran los virus: retrovirus—RNA capaz de transcripción inversa, es decir, la síntesis de ADN de una plantilla de ARN</p> <p>La primera enzima de restricción se aísla</p> <p>1972 La composición de ADN de humanos se descubre, 99% similar al de chimpancés y gorilas.</p> <p>1973 Stanley Norman Cohen y Herbert Wayne Boyer demuestran que esas enzimas de la restricción pueden usarse para transferir los genes de una especie a otra; Se implantan los plásmidos de ADN con éxito en las células de E.coli, demostrando la posibilidad así de clonar los genes extranjeros en las células bacterianas</p>	<p>molecular incorporan ADN mamífero, se introduce en las bacterias</p> <p>Se desarrollan los procedimientos para una rápida secuenciación de las secciones largas de ADN –Genoma–</p> <p>La viruela se erradica mundialmente</p> <p>1978 Somatostatin es producida con el método de recombinación de ADN</p> <p>1979 La primera hormona de crecimiento humana se sintetiza</p> <p>1980 La Corte Suprema americana aprueba el principio de las formas de vida genéticamente diseñadas, para patente</p> <p>1981 La Anemia de la célula “Sickle” se vuelve la primera enfermedad genética en ser diagnosticada directamente a nivel del gen, por análisis de restricción enzimática de ADN</p> <p>El primer animal transgenico, un ratón</p> <p>1982 Un nuevo síndrome severo es caracterizado, el deterioro del sistema inmunológico, se reconoce y dado el nombre de Síndrome de inmunodeficiencia Adquirida (AIDS más conocido como SIDA)</p> <p>La primera proteína genéticamente diseñada, Humulin®, es aceptada para el tratamiento de diabetes</p> <p>1983 Kary B. Mullis inventa un método, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), un método por clonar rápida y fácilmente</p> <p>El primer cromosoma artificial se sintetiza</p> <p>1984 El genoma entero del virus de HIV se clona y se secuencia.</p>
---	---	---

<p>1985 Tomando las huellas dactilares genético se introduce en las salas del tribunal americano.</p> <p>Las plantas genéticamente diseñadas resistente a los insectos, los virus se prueban en campo .</p> <p>1987 La primera prueba en campo de una bacteria genéticamente alterada que inhibe la formación de escarcha en la cosecha de las plantas de fresa y patata en California</p> <p>1988 Congreso aprueba el fondo del Proyecto Genoma.</p> <p>1989 El gen responsable para la fibrosis cística es descubierto</p> <p>1990 Un esfuerzo internacional por trazar todos los genes en el cuerpo humano se lanza bajo el patrocinio del Proyecto de Genoma Humano.</p> <p>El primer gen experimental federalmente aprobado para el tratamiento de la terapia es un asunto humano con éxito realizado</p> <p>La primera vaca de lechería transgénica se crea</p> <p>1994 El primer gen de cáncer de pecho se descubre</p> <p>1995 El primer trasplante de médula de hueso mandril humano se realiza en un paciente con SIDA</p> <p>1996 Un gen asociado con la enfermedad de Parkinson se descubre</p> <p>1997 Es clonando un animal, una oveja, se</p>	<p>1998 La secuencia del genoma de un animal, -C. elegans, es completada</p> <p>Primer cultivo <i>in vitro</i> células madre embrionarias humanas</p> <p>1999 La secuencia del genoma de Drosophila se completa</p> <p>Vigésimo primer siglo</p> <p>2000 Se producen cerdos clonados de las células de cerdo.</p> <p>El primer proyecto de la sucesión del genoma humano es completado</p> <p>2001 El Proyecto de Genoma Humano estima que el genoma contiene aproximadamente 30,000 genes proteína-codificada.</p> <p>5 de diciembre del 2002</p> <p>Inicia el comparativo del genoma del ratón y el humano.</p> <p>25 Abril 2002</p> <div data-bbox="630 1612 880 1822" data-label="Image"> </div> <p>Tecnología de Microarreglos de ADN que pueden descubrir la presencia o la expresión de</p>	<div data-bbox="1002 1138 1344 1411" data-label="Image"> </div> <p>25 Julio 2002</p> <p>Proteger el vasto número de compuestos químicos para hallar un poco que pueda volverse las drogas del futuro, es la tarea de los laboratorios clínicos del siglo XXI, esta tecnología desafía el ensayo, muchos ensayos, gran velocidad y bajo costo.²⁵⁶</p> <p>24 de Abril 2003</p> <p>Datos útiles extraídos de la sucesión del genoma humano es un desafío mayor pero Lisa Melton examina los pasos hacia el genotipo personal.²⁵⁷</p> <p>17 de julio del 2003</p> <p>Una nueva escala de estudios de expresión de genes en los gusanos nos permite vislumbrar la bioquímica compleja el rango de vida - lifespan-.²⁵⁸</p> <p>8 de julio del 2010</p> <p>VRC01 en contacto con gp120 principalmente, a través de las regiones V -</p>
--	---	---

informa por científicos escocés	miles de genes simultáneamente son una herramienta importante en la interpretación de la masa de información genética que sale de los programas de secuenciación del genoma.	derivados de genes alterados sustancialmente a partir de sus precursores genómicos, facilita la neutralización del VIH -1 por anticuerpos humanos naturales ²⁵⁹
---------------------------------	--	--

3.10. *Mitosis*

La mitosis es una serie ordenada de eventos fundamentalmente mecánicos en que se mueven copias idénticas del genoma a dos lugares discretos dentro de la célula en división (ver figura 10). Las vías para coordinar los microtúbulos base-MT (huso mitótico) y base-Actina (anillo contráctil) durante la mitosis y citocinesis, ya la investigación científica las revela²⁶⁰ y en las ciencias de la salud aplica este conocimiento para combatir las enfermedades.

En la división celular, la estructura citoesquelética formada por microtúbulos organiza dentro de un huso bipolar los cromosomas, polarización que segrega los cromosomas reproducidos en dos células. La exactitud de la segregación se basa en la atadura de todos los cromosomas antes de que la anafase inicie, en la atadura de la segregación ocurren dos mecanismos, uno de búsqueda y otro de captura al encoger y crecer los microtúbulos que emanan del centrómero, éste último actúa como separadores recíprocamente con los cromosomas condensados.²⁶¹ Algunos microtúbulos alcanzan una región llamada *proteínaceous* especializada y localizada en el centrómero al azar (cinetocoro, *Fibra-K*), se reclutan progresivamente otros microtúbulos fijando el cromosoma eficazmente al polo del huso. La acción similar entre la *Fibra-K* hermana y el polo opuesto lleva a la biorientación del cromosoma con microtúbulos que no participan en formación de *K-Fibras* o actúan recíprocamente como brazos del cromosoma. Cuando todos los eventos tienen lugar cada cromosoma de la célula en división se sujeta simultáneamente a fuerzas polares que actúan en la cinetocoros con la fuerza antipolo.²⁶² La combinación de estos resultados de fuerzas en movimiento de los cromosomas, contribuye su *biorientación* y su alineación en la metafase. En la mayoría de las células, una vía favorablemente de transducción señalada, llamada 'punto de chequeo' del huso, supervisa estos eventos e impide a las células entrar en la anafase, y a los cromosomas segregar y emigrar hacia los polos opuestos prematuramente.²⁶³

El estudio de la Mitosis data de 1880,²⁶⁴ (ver tabla 3), durante este tiempo las especulaciones sobre las fuerzas polares de eyección han planteado: son generadas simplemente por el impacto del crecimiento de microtúbulos en los cromosomas, los microtúbulos amitóticos son muy inestables y

la cromatina mitótica es muy elástica, apoyados en investigación con micropipetas.²⁶⁵ Otra posibilidad que ha sido considerada y ahora muy aceptada, es que los motores moleculares que se localizan a lo largo de los brazos del cromosoma podrían generar estas fuerzas. Durante los últimos años, esta idea se ha reforzado con la identificación de algunas proteínas como kinesin (KLPs) asociadas con los brazos del cromosoma. Iniciando el siglo XXI un buen candidato para un motor de eyección polar fue identificado. Este motor es *Xenopus* (human Kid, kinesin-like DNA binding protein) asociado con los cromosomas durante la mitosis.²⁶⁶

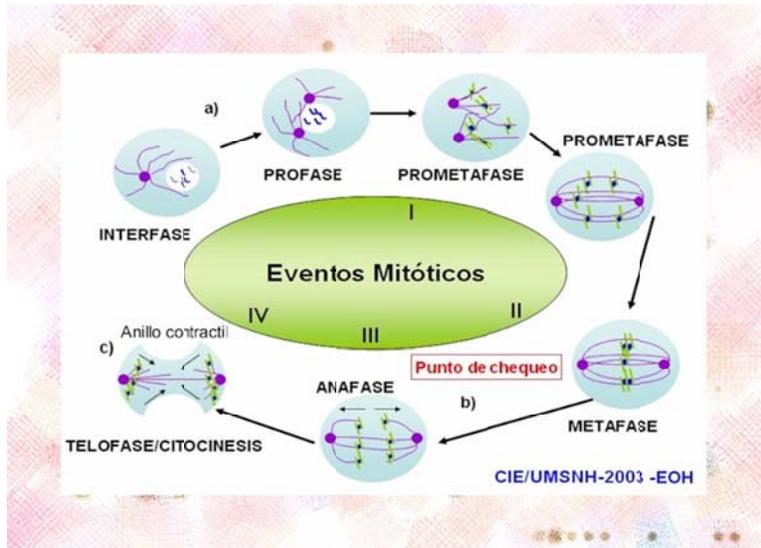


Fig. 10. Eventos Mitóticos

En figura 9, *Xkid* no se requiere para la reunión del huso pero es esencial para la alineación del cromosoma, mueve los brazos de los cromosomas hacia el ecuador del huso, empezando en las fases tempranas de la mitosis y continuando hasta metafase. Juega un papel en la alineación del cromosoma, *Xkid* debe degradarse a través de una senda ubiquitin-dependiente para permitir la migración de cromátidos a los polos durante la anafase.

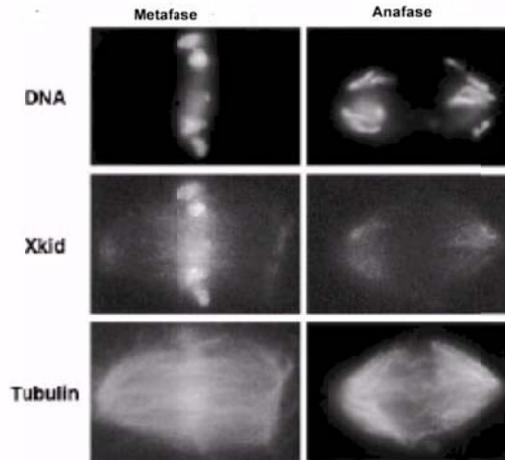


Fig. 9. Fuerzas de eyección polares.²⁶⁸

3.10.1. Motores moleculares

Debido a sus propiedades intrínsecas, los motores moleculares han sido considerados los candidatos ideales por generar las fuerzas involucradas en los movimientos del cromosoma durante la mitosis. De hecho, durante los últimos años, se han encontrado varios motores moleculares que localizan a los cromosomas y median las clases diferentes de interacciones cromosoma–microtúbulo que se perfiló anteriormente.²⁶⁷

En la luz de recientes resultados,²⁶⁹ nosotros repasamos el conocimiento actual de los papeles jugados por los motores cromosoma-asociados durante la mitosis. Interesantemente, algunos de ellos no funcionan convencionalmente, es decir, por la carga de tranlocación a lo largo del microtúbulo, pero los papeles relacionaron a la atadura del microtúbulo, reunión del huso y la actividad de punto de control de huso.

Las fluctuaciones de los motores actina cerebral²⁶⁸ y cromatina-asociados llevan a la alineación del cromosoma a la metafase. Las fluctuaciones No-equilibradas abstractas como éstas, pueden manejar el transporte vectorial a lo largo de una estructura anisótropa en un medio isothermal torciendo el efecto de ruido termal ($k_B T$). Se llaman a menudo a estos mecanismos basados en este principio, mecanismo **Browniano ratchet** y se han invocado como una posible explicación para el funcionamiento de motores biomoleculares y bombas.²⁶⁹ No pretendiendo hacer una profunda discusión termodinámica y cinética para el funcionamiento Browniano ratchet microscópico,

podemos asegurar que la mitosis bajo las condiciones pertinente a la biología es un movimiento Browniano.²⁷⁰ Además Winds sugiere que bombas moleculares como las Na, K-ATPasa y los motores moleculares como la quinesina –kinesin-²⁷¹ y miosina –myosin-²⁷² puedan compartir un mecanismo subyacente común. Timothy C. Lestón, explica la correlación en la flexibilidad de movimientos de proteínas a lo largo de una exhaustiva vida en la investigación científica en este importante campo, además da algunos ejemplos de motores moleculares (http://elston.med.unc.edu/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=48&Itemid=61, se recomienda apreciable lector, revisar este fascinante trabajo-^{273,274,275,276,277,278,279,280,281,282,283,284,285}

Las fuerzas de eyección polares son investigadas en laboratorios altamente tecnificados, se generan por microtúbulos que actúan recíprocamente con los brazos del cromosoma (ver imágenes microscópicas 3D en <http://www.wadsworth.org/databank/cells.htm>).^{286,287,288} La proporción de estos microtúbulos es inconstante entre las especies y cosas correlativas con la eficacia de alineación del cromosoma y estabilización en el plano metafase.^{289,290} Esta observación apoya la idea de que la fuerza de eyección polar juega un papel importante en la alineación del cromosoma en el plano metafase y errores a partir de puntos de control generan enfermedades como el cáncer.²⁹¹

Punto de control del huso, supervisa el cumplimiento de requisitos específicos antes de que la célula pueda entrar en la anafase. Estos requisitos incluyen la atadura de microtúbulos a cada cinetocoro, la formación de las K-fibras y el establecimiento de tensión entre el cinetocoro de los defectos en cualquiera de estos eventos previenen el punto de control del huso de volverse inactivos y así impiden a las células entrar en la anafase.

Los recientes datos sugieren que algunos motores del cinetocoro pueden cumplir las funciones de punto de control. La microinyección celular de anticuerpos dirigidos contra el dominio CENP-E no daña la alineación del cromosoma pero inhibe la transición a la anafase, implicando que además de su función estabilizadora las interacciones del cinetocoro–microtubular, “CENP-E” está envuelto en el mando de abordaje de la anafase.²⁹² Este freno requiere BUBR1, un componente de la maquinaria del punto de control. CENP-E actúa recíproca y directamente con BUBR1 – BUB1 un gen de levadura exigido para asegurar la progresión correcta de la reunión del huso mitótico, son dos las proteínas quinasas relacionadas en humanos BUB1 y BUBR1. Se localizan en el cinetocoro durante la anafase, en las cuales se especula el papel de retardo de la anafase hasta que todos los cromosomas logren la atadura correcta del huso bipolar- pero no se requiere para la localización del

cinetocoro de BUBR1 o Mad2, otro componente de punto de control de huso esencial.²⁹³ Así, CENP-E no se requiere para la activación de punto de control de huso y probablemente actúa bajo el flujo de la maquinaria de punto de control de huso, bajo el mando de BUBR1, y puede exigir imponer el punto de control del huso en alto. Es posible que, en estos extractos, CENP-E cumple funciones de punto de control diferentes que se llevan a cabo por motores distintos en las células somáticas. La reciente identificación de CENP-E en *Drosophila* presta el apoyo a esta idea.²⁹⁴

Se pensaba inicialmente que Dynein, era el primer motor en ser encontrado en cinetocoro, era un primer candidato para las fuerzas polares generadoras que mueve el microtúbulo hacia los extremos enfocados a los polos del huso. De hecho, Dynein puede controlar el movimiento de cromosoma en la corriente dominante que ocurre inmediatamente después de la primera interacción entre un microtubulo y un cinetocoro.²⁹⁵ La importancia de este evento es el papel extenso que este motor juega en la alineación del cromosoma en plano metafase, sin embargo, incierto. De hecho, ni la inhibición de “Rough Deal” (Vara) ni de Z-blanco 10 (Zw10), las proteínas conservadas que Dynein designa al cinetocoro daña la alineación del cromosoma.^{296,297} Dynein parece ser principalmente activa durante la anafase en el punto que realmente se requiere para el movimiento del cromosoma a los polos.²⁹⁸

La exactitud de la segregación de los cromosomas descansa en la eficiencia de los motores moleculares asociados. Las fuerzas ejercidas sobre los cromosomas y las moléculas importantes ya descritas en líneas atrás. Dynein y Xkid son los únicos motores en actividad convencional, manejando cromosomas como actividad convencional, es decir, manejando cromosomas como carga a lo largo del microtúbulo. Alternativamente, los movimientos durante la mitosis pueden ser principalmente impulsados por la dinámica microtubular, que parece ser regulada por los motores ya identificados. En el cinetocoro, CENP-E y Xkcm1/MCAK pueden funcionar cooperativamente. Es factible que estas actividades combinadas puedan ser suficientes para generar una corriente polar de movimiento durante la mitosis.

Aunque especulativo a estas alturas del desarrollo científico, podríamos pensar que un mecanismo similar podría permanecer oculto a las herramientas tecnológicas del laboratorio del umbral del siglo XXI, a nivel de los brazos del cromosoma. Motores moleculares acoplados a factores que promueven el crecimiento microtubular podrían estar contribuyendo a las fuerzas de eyección polar y migración de cromosomas hacia el plano metafase. Un trabajo con una mayor integración multidisciplinar, requiere la caracterización de todos los motores interactuando y los modos de

regulación que permiten los movimientos coordinados de los cromosomas a lo largo del curso de la mitosis.

Los hechos expuestos en los reporte de investigación ya referidos mantienen la idea de que motores cinetocoros descansan en un aspecto mecánico del control del huso, esto abre nuevas líneas de investigación en el campo de motores moleculares.

Los puntos de control y señalización, el objetivo y el estímulo de actividad ya son en alguna manera identificados. Los motores moleculares están emergiendo como el eslabón perdido entre los estímulos y las vías de señalización. Sin embargo, los motores involucrados y sus modos exactos de acción, actividad y la imposición de silencio al punto de control del huso todavía tienen que ser caracterizados totalmente. Como conclusión nos surgen muchas preguntas irresolutas acerca de las contribuciones respectivas de tensión y atadura de **Fibras-K** en la actividad de punto de control. Sin duda un aspecto orientador es el hecho de que los motores cinetocoros moleculares son importantes para el extenso y complejo proceso mitótico.

El desarrollo del **huso mitótico** y el anillo contráctil, la “selección natural” ha diseñado con precisión fascinante, movimientos mecánicos generados por un conjunto de proteínas citoesqueléticas. Estas máquinas ya se mencionó que segregan los cromosomas y dividen la célula con una enorme exactitud. También mencionamos como corrientes de investigación científicas actuales se centran en los mecanismos, regulación morfogénesis del huso, motilidad de cromosomas y la citocinesis, dando énfasis en cómo los dinámicos conjuntos de polímeros del citoesqueleto y los motores moleculares cooperan para generar las fuerzas que guían la célula a través de la mitosis y citocinesis.

Durante el siglo décimo, el descubrimiento de la reproducción celular, por división, iluminaron el mismo origen celular y se volvieron estos conocimientos; la piedra angular de la teoría celular. En este escenario aparecen los esfingolípidos, son componentes ubicuos de membranas eucariontes y se requieren particularmente en la membrana del plasma. Clásicamente se ha considerado juegan un papel estructural en las membranas, para la vía metabólica, además, se reconoce ahora como un sistema de señalización importante. Metabolitos derivados del rompimiento del complejo esfingolípido o algunas veces por la síntesis novo, son favorablemente moléculas bioactivas que se implican como segundos mensajeros que median diversas funciones celulares. El metabolito más estudiado es la ceramidasa, un componente central de la vía esfingolípida. Ceramidasa no sólo es un

ladrillo para la síntesis del esfingolípido, se cita además un papel de mensajero en stress en muchos sistemas biológicos, incluso en respuesta al golpe de calor o vías apoptosis, senescencia celular, el ciclo celular y diferenciación.²⁹⁹ Ver [MCRI Molecular Motors Group Publications](http://www.mcrl.ac.uk/Research+Groups/) <http://www.mcrl.ac.uk/Research+Groups/>

Terminología

Aberración cromática, ADN reparación, ADN replicación, APC, ARS, VER, Biomecánica, Biorientación, Brefeldin A, Browniano ratchet, BUB1, CDC 2, Cdc 28, Cdc genes, CDC53, Cdc8, CDK, CDK2, CDK4, CDK6, CDK8, célula, Célula somática, Centrómero, Centrosomas, CEWP-E, Ciclina E, Ciclinas, Ciclo celular, Cinetocoro, Circuito genético, Citocinesis, Citoesqueleto, Citoplasma, Cromatina, DTRF1, Dynein, El huso, Endosimbiosis, ER, Esp1, Fase M, Fibra K, Fotosistema, Fragnoplasto, G0, Gap1, Gap2, Gen, Hereditas, Hidrotérmicas, Hrad9, ICD, IGF-1R, Ingeniería genética, INK, INM, Mad-2, MAPK, MCM, MCRI, Metafase, Microscopía, Microtúbulos, Mitocondria, Mitosis, MMR, Motores moleculares, MPF, mRNA, NER, NF1,NF2, NPC, ONM, P120, P300, p53, PcG, Polaridad celular, Polímero citoesquelético, PPB, Protoplasma, Puntos de chequeo, RAD23, RAD9, Radiación ultravioleta, RAF, RAS, RB, Regulación genética, Robert Brown, Robert Hooke, RPA, Scc1, SCF, Sistema dinámico, Subuniverso, T160, T172, Tensión superficial, TFIIH, Theodor Schwann, Tubulina, Ubiquitín, Urey y Malmero, WAF, Walter Flemming, Xenopus, Xkid, XP.

Referencias

- 1 Norbert Krau, Lobo-Dieter Schubert, Olaf Klukas, Petra Fromme, Hor Tobias Witt y Wolfram Saenger. Photosystem I at 4 Å resolution represents the first structural model of a joint photosynthetic reaction centre and core antenna system. *Nature Structural Biology* **3**, 965 - 973 (1996) Recuperado 3 de julio de 2010, de <http://www.nature.com/nsmb/journal/v3/n11/abs/nsb1196-965.html>
- 2 Institut für Geschichte der Naturwissenschaften - Universität Hamburg . Biografía de Matthias Jakob Schleiden Recuperado 3 de julio de 2010, de <http://www.math.uni-hamburg.de/math/ign/hh/biogr/schleid.htm>
- 3 Zofia Borowska & David Mauzerall Photoreduction of carbon dioxide by aqueous ferrous ion: An alternative to the strongly reducing atmosphere for the chemical origin of life *PNAS* **85**(18): 6577-6580 (1988) Recuperado 3 de julio de 2010, de <http://www.pnas.org/content/85/18/6577.abstract?sid=7baede0b-ff7a-4513-bc5c-f837b896ac7a>
- 4 Anthony Poole Mi nombre es LUCA – El último Ancestro Universal Común. Recuperado 3 de julio de 2010, de <http://www.actionbioscience.org/esp/nuevas-fronteras/poolepaper.html>
- 5 J. Peter Gogarten, W. Ford Doolittle & Jeffrey G. Lawrence. Prokaryotic Evolution in Light of Gene Transfer. *Molecular Biology and Evolution* **19**:2226-2238 (2002) Recuperado 3 de julio de 2010, de <http://mbe.oxfordjournals.org/cgi/content/abstract/19/12/2226>
- 6 Martin, W. Proc. R. A briefly argued case that mitochondria and plastids are descendants of endosymbionts, but that the nuclear compartment is not *Soc. Lond. B* **266**, 1387-1395 (1999) c <http://rspb.royalsocietypublishing.org/content/266/1426/1387.abstract>
- 7 Biografía, Oparin, Alexander Ivánovich. Recuperado 3 de julio de 2010, de http://www.nodo50.org/ciencia_popular/articulos/Oparin.htm
- 8 Buckminster Fuller, Letter on Tensegrity from Buckminster Fuller, 1999, New York: Macmillan Publishing, 1976, p.30 <http://www.angelfire.com/mt/marksomers/147.html>
- 9 David B. Fogel. Evolutionary computation: toward a new philosophy of machine intelligence. New Jersey: IEEE press (2006) Recuperado 3 de julio de 2010, de [http://books.google.com.mx/books?id=1SQadczM9oC&pg=PA56&dq=Mayr,+E.+The+Growth+of+the+Biological+Thought+\(Belknap,+Cambridge,+MA,+1982\)&hl=es&ei=SLB5TIPIFYT78AaMmumqBg&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=7&ved=0CFAQ6AEwBg#v=onepage&q=Mayr%2C%20E.%20The%20Growth%20of%20the%20Biological%20Thought%20\(Belknap%2C%20Cambridge%2C%20MA%2C%201982\)&f=false](http://books.google.com.mx/books?id=1SQadczM9oC&pg=PA56&dq=Mayr,+E.+The+Growth+of+the+Biological+Thought+(Belknap,+Cambridge,+MA,+1982)&hl=es&ei=SLB5TIPIFYT78AaMmumqBg&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=7&ved=0CFAQ6AEwBg#v=onepage&q=Mayr%2C%20E.%20The%20Growth%20of%20the%20Biological%20Thought%20(Belknap%2C%20Cambridge%2C%20MA%2C%201982)&f=false)
- 10 Spallanzani, L. Opuscoli di Fisica Animale e Vegetabile (Società Tipografica, Modena, 1776) Recuperado 3 de julio de 2010, de [http://books.google.com.mx/books?id=zU5JAAAAYAAJ&pg=PR3&dq=Spallanzani,+L.+Opuscoli+di+Fisica+a+Animale+e+Vegetabile+\(Societ%C3%A0+Tipografica,+Modena,+1776\).&hl=es&ei=HbF5TJXnAsKC8gbOvJD1Bg&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=2&ved=0CC4Q6AEwAQ#v=onepage&q&f=false](http://books.google.com.mx/books?id=zU5JAAAAYAAJ&pg=PR3&dq=Spallanzani,+L.+Opuscoli+di+Fisica+a+Animale+e+Vegetabile+(Societ%C3%A0+Tipografica,+Modena,+1776).&hl=es&ei=HbF5TJXnAsKC8gbOvJD1Bg&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=2&ved=0CC4Q6AEwAQ#v=onepage&q&f=false)
- 11 Pasteur, L. A. *Ann. Sci. Nat. (part. zool.)* **16**, 5–98 (1861) Recuperado 3 de julio de 2010, de <http://www.nlm.nih.gov/hmd/pdf/louis.pdf>
- 12 Mayr, E. *The Growth of the Biological Thought* (Belknap, Cambridge, MA, 1982) Recuperado 3 de julio de 2010, de

[http://books.google.com.mx/books?hl=es&lr=&id=pHThtE2R0UQC&oi=fnd&pg=PA1&dq=Mayr,+E.+The+Growth+of+the+Biological+Thought+\(Belknap,+Cambridge,+MA,+1982&ots=KvX4TFBjYD&sig=a4p87TEtBSWDFUKkA4T-tbakhtI#v=onepage&q&f=false](http://books.google.com.mx/books?hl=es&lr=&id=pHThtE2R0UQC&oi=fnd&pg=PA1&dq=Mayr,+E.+The+Growth+of+the+Biological+Thought+(Belknap,+Cambridge,+MA,+1982&ots=KvX4TFBjYD&sig=a4p87TEtBSWDFUKkA4T-tbakhtI#v=onepage&q&f=false)

13 Fontana, F. *Traité sur le Vénin de la Vipère sur les Poisons Américains sur le Laurier-cerise et sur Quelques Autres Poisons Végétaux* (Firenze, 1781) Recuperado 3 de julio de 2010, de <http://www.abebooks.fr/Trait%C3%A9-venin-vip%C3%A8re-poisons-am%C3%A9ricains-laurier-cerise/700440897/bd>

14 Brownian movement in clarkia pollen: a reprise of the first observations: *The Microscope*, 40 (4): 235-241, 1992. Recuperado 3 de julio de 2010, de <http://www.sciences.demon.co.uk/wbbrowna.htm>

15 Schleiden, M. J. *Arch. Anat. Physiol. Wiss. Med.* 13, 137–176 (1838) Recuperado 3 de julio de 2010, de http://books.google.com.mx/books?id=X7N4_i7vrTUC&pg=PA128&dq=Matthias+Jakob+Schleiden&hl=es&ei=nrN5TJDgJIH_8AacoInMDg&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=5&ved=0CDoQ6AEwBA#v=onepage&q=Matthias%20Jakob%20Schleiden&f=false

16 Theodor Schwann Recuperado 3 de julio de 2010, de <http://home.tiscalinet.ch/biografien/biografien/schwann.htm>

17 Pray, L. *Discovery of DNA structure and function: Watson and Crick. Nature Education* 1(1) (2008) Recuperado 3 de julio de 2010, de <http://www.nature.com/scitable/topicpage/discovery-of-dna-structure-and-function-watson-397>

18 Escrito por Robert J. Richards. *The romantic conception of life: science and philosophy in the age of Goethe*. Chicago: University of Chicago Press (1992) Recuperado 3 de julio de 2010, de http://books.google.com.mx/books?id=X7N4_i7vrTUC&pg=PA128&dq=Matthias+Jakob+Schleiden&hl=es&ei=FLV5TJKkNYO78gbJqoyyBw&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=5&ved=0CDoQ6AEwBA#v=onepage&q=Matthias%20Jakob%20Schleiden&f=false

19 Roy Porter. *The Cambridge illustrated history of medicine*. Cambridge: Cambridge University Press (1996) Recuperado 3 de julio de 2010, de http://books.google.com.mx/books?id=VsyYXczSmhgC&pg=PA180&dq=Rudolf+Virchow&hl=es&ei=Krd5TJfmA8KC8gax35D4Bg&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=2&ved=0CC4Q6AEwATgo#v=onepage&q=Rudolf%20Virchow&f=false

20 Lynn K. Nyhart. *Biology takes form: animal morphology and the German universities, 1800-1900*. Chicago: University of Chicago Press (1995) Recuperado 3 de julio de 2010, de <http://books.google.com.mx/books?id=DrrO0qw0R2sC&pg=PA299&dq=Wilhelm+Waldeyer&cd=6#v=onepage&q=Wilhelm%20Waldeyer&f=false>

21 Mazzarello Paolo, *A unifying concept: the history of cell theory*, *Nature Cell Biology* 1, 1999, e13-e15. Recuperado 3 de julio de 2010 http://azolla.fc.ul.pt/aulas/CompIBiologiaCelular/docs/Cell_Theory.pdf

22 Dante R. Chialvo *Physiology: Unhealthy surprises* *Nature* 419, 263 (2002) Recuperado 3 de julio de 2010, de <http://www.nature.com/nature/journal/v419/n6904/full/419263a.html>

23 Albert Goldbeter, *Computational approaches to cellular rhythms*, *Nature* 420, 238 - 245 (2002) Recuperado 3 de julio de 2010, de <http://www.nature.com/nature/journal/v420/n6912/abs/nature01259.html>

24 William C. Wimsatt, *Using False Models to Elaborate Constraints on Processes: Blending Inheritance in Organic and Cultural Evolution*, *Philosophy of Science*, 69 ,pp. S12-S24 (2002) Recuperado 3 de julio de 2010, de <http://www.journals.uchicago.edu/doi/abs/10.1086/341764?journalCode=phos>

-
- 25 Jeff Hasty, David Mcmillen & J.J. Collins, Engineered gene circuits, *Nature* 420, 224 - 230 (2002) Recuperado 3 de julio de 2010, de <http://www.nature.com/nature/journal/v420/n6912/full/nature01257.html>
- 26 Guy Karlebach and Ron Shamir. Modelling and analysis of gene regulatory networks. *Nature reviews molecular cell biology* 9: 770-780 (2008) Recuperado 3 de julio de 2010, de <http://www.aposys.eu/aposys/Publications/Publications2008-pdf/Karlebach.pdf>
- 27 John E. Lewis & Leon Glass. Nonlinear Dynamics and Symbolic Dynamics of Neural Network. *Neural Computation* 4,621-642 (1992) Recuperado 3 de julio de 2010, de http://www.medicine.mcgill.ca/physio/glasslab/pub_pdf/lewis_glass_neuralcomputation_1992.pdf
- 28 Guarente, L. & Kenyon, C. Genetic pathways that regulate ageing in model organisms. *Nature* 408, 255-262 (2000) Recuperado 3 de julio de 2010, de <http://www.nature.com/nature/journal/v408/n6809/full/408255a0.html>
- 29 Laurent Seroude. Differential Gene Expression and Aging. *TheScientificWorldJOURNAL* 2:618.631 (2002) Recuperado 3 de julio de 2010, de <http://seroudelab.biology.queensu.ca/pdf/seroude.pdf>
- 30 Martin Holzenberger, Joëlle Dupont, Bertrand Ducos, Patricia Leneuve, Alain Gëloën, Patrick C. Even, Pascale Cervera y Yves Le Bouc. IGF-1 receptor regulates lifespan and resistance to oxidative stress in mice, *Nature* 421, 182 - 187 (2003) Recuperado 3 de julio de 2010, de <http://adsabs.harvard.edu/abs/2003Natur.421..182H>
- 31 Erich A. Nigg and Jordan W. Raff. Centrioles, Centrosomes, and Cilia in Health and Disease. *CELL* 139(4): 663-678 (2009)) Recuperado 3 de julio de 2010, de <http://www.cell.com/retrieve/pii/S0092867409013622>
- 32 R. Bruce Nicklast & P. Arana. Evolution and the meaning of metaphase. *Journal of Cell Science* 102, 681-690 (1992) Recuperado 3 de julio de 2010, de <http://jcs.biologists.org/cgi/reprint/102/4/681.pdf>
- 33 Autoradiographic analysis of the cell cycle: Howard and Pelc to the present day. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med* 49(2):227-35 (1986) Recuperado 3 de julio de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3510992>
- 34 James R. Goldenring, James E. Casanova, Robert J. DeLorenzo. Tubulin-Associated Calmodulin-Dependent Kinase: Evidence for an Endogenous Complex of Tubulin with a Calcium-Calmodulin-Dependent Kinase. DOI: 10.1111/j.1471-4159.1984.tb06094.x (1984) Recuperado 3 de julio de 2010, de <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1471-4159.1984.tb06094.x/abstract>
- 35 William A. Wells. Microtubules get dynamic. *J Cell Biol.* 2006 February 27; 172(5): 643 (2006) Recuperado 3 de julio de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2063695/>
- 36 Oakley, B. R. et al. γ -tubulin is a component of the spindle pole body that is essential for microtubule function in *Aspergillus nidulans*. *Cell* 61, 1289-1301 (1990) Recuperado 3 de julio de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2194669?dopt=Abstract>
- 37 Oakley BR. (2004) Tubulins in *Aspergillus nidulans*. *Fungal Genet Biol.* 41(4):420-7. Recuperado 3 de julio de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14998525>
- 38 Hartwell , LH, Culotti , J. y Reid Genetic Control of the Cell-Division Cycle in Yeast, I. Detection of Mutants. *Proc . Natl Acad. SCI. EE.UU.* 66(2): 352-359 (1970) Recuperado 3 de julio de 2010, de <http://www.pnas.org/content/66/2/352.full.pdf+html?sid=f7dd3dff-2a28-4608-813e-c05f1556d41f>

-
- 39 Winterberg F. On the disruption of cell multiplication by oscillating electric fields. *Z Naturforsch C*.65(3-4):307-8 (2010) Recuperado 3 de julio de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20469653>
- 40 Rao, P. N. & Johnson, R. T. Mammalian cell fusion: studies on the regulation of DNA synthesis and mitosis. *Nature* 225, 159-164 (1970) [Recuperado 3 de julio de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5409962?dopt=Abstract>
- 41 Masui, Y. The elusive cytostatic factor in the animal egg. *Nature Rev. Mol. Cell Biol.* 1, 228-232 (2001) Recuperado 3 de julio de 2010, de http://www.nature.com/nrm/journal/v1/n3/full/nrm1200_228a.html
- 42 Julie D.R. Reimann, Ellen Freed, Jerry Y. Hsu, Edgar R. Kramer, Jan-Michael Peters, Peter K. Jackson. Emi1 Is a Mitotic Regulator that Interacts with Cdc20 and Inhibits the Anaphase Promoting Complex. *Cell* 105(5) pp. 645 – 655 (2001) Recuperado 3 de julio de 2010, de <http://www.cell.com/retrieve/pii/S0092867401003610>
- 43 Pardee, A. B. A restriction point for control of normal animal cell proliferation. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 71, 1286-1290 (1974) Recuperado 3 de julio de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4524638?dopt=Abstract>
- 44 Nurse, P. Genetic control of cell size at cell division in yeast. *Nature* 256, 547-551 (1975) Recuperado 3 de julio de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1165770?dopt=Abstract>
- 45 Clarke, L. & Carbon, J. Isolation of a yeast centromere and construction of functional small circular chromosomes. *Nature* 287, 504-509 (1980) Recuperado 3 de julio de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6999364?dopt=Abstract>
- 46 Evans, T., Rosenthal, E. T., Youngblom, J., Distel, D. & Hunt, T. Cyclin: a protein specified by maternal mRNA in sea urchin eggs that is destroyed at each cleavage division. *Cell* 33, 389-396 (1983) Recuperado 3 de julio de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6134587?dopt=Abstract>
- 47 Murray, A. W. & Kirschner, M. W. Cyclin synthesis drives the early embryonic cell cycle. *Nature* 339, 275-280 (1989) Recuperado 3 de julio de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2566917?dopt=Abstract>
- 48 Huberman, J. A. et al. The in vivo replication origin of the yeast 2 μ plasmid. *Cell* 51, 473-481 (1987) Recuperado 3 de julio de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3311385?dopt=Abstract>
- 49 Brümmer A, Salazar C, Zinzalla V, Alberghina L, Höfer T. Mathematical modelling of DNA replication reveals a trade-off between coherence of origin activation and robustness against rereplication. *PLoS Comput Biol.* 13;6(5) (2010) Recuperado 3 de julio de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2869307/?tool=pubmed>
- 50 Weinert, A. & T. Hartwell, L. H. RAD9 gen controla la respuesta del ciclo celular al daño del ADN en *Saccharomyces cerevisiae*. *Ciencia* 241, 317-322. (1988) Recuperado 3 de julio de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3291120?dopt=Abstract>
- 51 Lieberman HB, Hopkins KM, Nass M, Demetrick D, Davey S (Jan 1997). «A human homolog of the *Schizosaccharomyces pombe* rad9+ checkpoint control gene». *Proc Natl Acad Sci U S A* 93 (24): pp. 13890–5 (1996) Recuperado 3 de julio de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC19459/?tool=pmcentrez>
- 52 Whyte, P. et al. Association between an oncogene and an anti-oncogene: the adenovirus E1A proteins bind to the retinoblastoma gene product. *Nature* 334, 124-129 (1988) Recuperado 3 de julio de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2968522?dopt=Abstract>

-
- ⁵³ Baker, S. J. et al. Chromosome 17 deletions and p53 gene mutations in colorectal carcinomas. *Science* 244, 217-221 (1989) [Recuperado 3 de julio de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2649981?dopt=Abstract>
- ⁵⁴ Alexander Loewer, Eric Batchelor, Giorgio Gaglia, and Galit Lahav. Basal Dynamics of p53 Reveal Transcriptionally Attenuated Pulses in Cycling Cells. *Cell*, 142(1): 89-100 (2010) Recuperado 3 de julio de 2010, de [http://www.cell.com/abstract/S0092-8674\(10\)00567-2](http://www.cell.com/abstract/S0092-8674(10)00567-2)
- ⁵⁵ Edgar, B. A. & O'Farrell, P. H. Genetic control of cell division patterns in the *Drosophila* embryo. *Cell* 57, 177-187 (1989) Recuperado 3 de julio de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2702688?dopt=Abstract>
- ⁵⁶ Hoyt, M. A., Totis, L. & Roberts, B. T. *S. cerevisiae* genes required for cell cycle arrest in response to loss of microtubule function. *Cell* 66, 507-517 (1991) Recuperado 3 de julio de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1651171?dopt=Abstract>
- ⁵⁷ Li, R. & Murray, A. W. Feedback control of mitosis in budding yeast. *Cell* 66, 519-531 (1991) Recuperado 3 de julio de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1651172?dopt=Abstract>
- ⁵⁸ Matsuhime, H., Roussel, M. R., Ashum, R. A. & Sherr, C. J. Colony stimulating factor 1 regulates novel cyclins during G1 phase of the cell cycle. *Cell* 17, 701-713 (1991) Recuperado 3 de julio de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1827757?dopt=Abstract> [consulta: 3 de julio de 2010]
- ⁵⁹ Xiong, Y., Connolly, T., Futcher, B. & Beach, D. Human D-type cyclin. *Cell* 65, 891-899 (1991) Recuperado 3 de julio de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1827756?dopt=Abstract>
- ⁶⁰ Koff, A. et al. Human cyclin E, a new cyclin that interacts with two members of the CDC2 gene family. *Cell* 66, 1217-1228 (1991) Recuperado 3 de julio de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1833068?dopt=Abstract>
- ⁶¹ Greene DM, Hsu DW, Peras CJ. Control de los niveles de ciclina C durante el desarrollo de *Dictyostelium*. *PLoS ONE*. (5): e10543. (2010) Recuperado 3 de julio de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20479885>
- ⁶² Motokura, T. et al. A novel cyclin encoded by a bcl-1 linked candidate oncogene. *Nature* 350, 512-515 (1991) Recuperado 3 de julio de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1826542?dopt=Abstract>
- ⁶³ Glotzer, M., Murray, A. W. & Kirschner, M. W. Cyclin is degraded by the ubiquitin pathway. *Nature* 349, 132-138 (1991) Recuperado 3 de julio de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1846030?dopt=Abstract>
- ⁶⁴ Holger Richly, Michael Rape, Sigurd Braun, Sebastian Rumpf, Carsten Hoege & Stefan Jentsch. A Series of Ubiquitin Binding Factors Connects CDC48/p97 to Substrate Multiubiquitylation and Proteasomal Targeting. *Cell*, Volume 120, Issue 1, 73-84 (2005) Recuperado 3 de julio de 2010, de [http://www.cell.com/abstract/S0092-8674\(04\)01086-4](http://www.cell.com/abstract/S0092-8674(04)01086-4)
- ⁶⁵ Xiong, Y. et al. p21 is a universal inhibitor of cyclin kinases. *Nature* 366, 701-704 (1993) Recuperado 3 de julio de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8259214?dopt=Abstract>
- ⁶⁶ Joan Seoane, Hong-Van Le, Lijian Shen, Stewart A Anderson, Joan Massagué. Integration of Smad and Forkhead Pathways in the Control of Neuroepithelial and Glioblastoma Cell Proliferation *Cell* 117(2) pp. 211 – 223 (2004) Recuperado 3 de julio de 2010, de <http://www.cell.com/retrieve/pii/S0092867404002983>

-
- ⁶⁷ Schwob, E. et al. The B-type cyclin kinase inhibitor p40SIC1 controls the G1 to S transition in *S. cerevisiae*. *Cell* 79, 233-244 (1994) Recuperado 3 de julio de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7954792?dopt=Abstract>
- ⁶⁸ Wei Li, Liru You, Jonathan Cooper, Gaia Schiavon, Angela Pepe-Caprio, Lu Zhou, Ryohei Ishii, Marco Giovannini, C. Oliver Hanemann, Stephen B. Long et al. Merlin/NF2 Suppresses Tumorigenesis by Inhibiting the E3 Ubiquitin Ligase CRL4DCAF1 in the Nucleus. *Cell* 140(4) pp. 477 – 490 (2010) Recuperado 3 de julio de 2010, de <http://www.cell.com/retrieve/pii/S0092867410000644>
- ⁶⁹ Uhlmann, F., Lottspeich, F. & Nasmyth, K. la separación de cromátidas K. Hermana de inicio anafase es promovido por corte de la subunidad cohesina Scc1. *Naturaleza* 400, 37-42 (1999) Recuperado 3 de julio de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10403247?dopt=Abstract>
- ⁷⁰ Frank Stegmeier, Rosella Visintin, Angelika Amon. Separase, Polo Kinase, the Kinetochore Protein Slk19, and Spo12 Function in a Network that Controls Cdc14 Localization during Early Anaphase. *Cell* 108(2) pp. 207 – 220 (2002) Recuperado 3 de julio de 2010, de <http://www.cell.com/retrieve/pii/S0092867402006189>
- ⁷¹ Noboru Ishiyama, Seung-Hye Lee, Shuang Liu, Guang-Yao Li, Matthew J. Smith, Louis F. Reichardt, Mitsuhiro Ikura. Dynamic and Static Interactions between p120 Catenin and E-Cadherin Regulate the Stability of Cell-Cell Adhesion. *Cell* 141(1) pp. 117 – 128 (2010) Recuperado 3 de julio de 2010, de <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.017>
- ⁷² Jarno Drost, Reuven Agami. Transformation Locked in a Loop. *Cell* 139(4) pp. 654 – 656 (2009) Recuperado 3 de julio de 2010, de <http://www.cell.com/retrieve/pii/S0092867409013610>
- ⁷³ Nikola Pavletich, Study of CDK eukaryotic cell division machinery. Cornell University (2007) Recuperado 3 de julio de 2010, de http://www.chess.cornell.edu/Research/Highlights/Eukaryotic_1999.htm
- ⁷⁴ Ma Yan, Steven Fieanillo, Candice Negro, Xi Liu, Ziqiang Yuan, Vincent A. Memoli, David J. Robbins, HeATHER A. Bentley, Gregoria Tsongalis J., Eugene DemedioneNKO, Sarah J. Peemantle, & Eugene Dmitrovsky. Transgenic cyclin E triggers dysplasia and multiple pulmonary adenocarcinomas. *PNAS* 6(104): 4089-4094 (2007) Recuperado 3 de julio de 2010, de <http://www.pnas.org/content/104/10/4089.full?sid=31634e3c-df43-4d67-bd73-471f3a50b03f>
- ⁷⁵ Christine M. Doucet, Jessica A. Talamas, Martin W. Hetzer. Cell Cycle-Dependent Differences in Nuclear Pore Complex Assembly in Metazoa. *Cell* 141(6): 1030-1041 (2010) Recuperado 3 de julio de 2010, de <http://www.cell.com/retrieve/pii/S0092867410004903>
- ⁷⁶ Sherr, C. J. & Roberts, J. M. CDK inhibitors: positive and negative regulators of G1-phase progression. *Genes Dev.* 13, 1501-1512 (1999) Recuperado 3 de julio de 2010, de <http://genesdev.cshlp.org/content/13/12/1501>
- ⁷⁷ COOPER, S. The continuum model and G1-control of the mammalian division cycle. *Prog. Cell Cycle Res.* 4, 27-39. (2000) Recuperado 3 de julio de 2010, de <http://www-personal.umich.edu/~cooper/Clin-Onc-L.pdf>
- ⁷⁸ Malumbres, M. & Barbacid, M. To cycle or not to cycle: a critical decision in cancer. *Nature Rev Cancer* 1, 222-231 (2001) Recuperado 3 de julio de 2010, de <http://www.nature.com/nrc/journal/v1/n3/abs/nrc1201-222a.html>
- ⁷⁹ David R. Shaffer, Agnes Viale, Ryota Ishiwata, Margaret Leversha, Semra Olgac, Katia Manova, Jaya Satagopan, Howard Scher & Andrew Koff. Evidence for a p27 tumor suppressive function independent of its

role regulating cell proliferation in the prostate. PNAS 4(102): 210-215 (2005) Recuperado 3 de julio de 2010, de <http://www.pnas.org/content/102/1/210.full?sid=7ee36955-dedb-4093-a370-b3903ad03484>

⁸⁰ Nobumoto Watanabe, Harumi Arai, Jun-ichi Iwasaki, Masaaki Shiina, Kazuhiro Ogata, Tony Hunter & Hiroyuki Osada. Cyclin-dependent kinase (CDK) phosphorylation destabilizes somatic Wee1 via multiple pathways. PNAS August 16, 2005 vol. 102 no. 33 11663-11668] Recuperado 3 de julio de 2010, de <http://www.pnas.org/content/102/33/11663.full?sid=55328e5b-718a-4195-bb24-ac25e25daecf>

⁸¹ Tsutsui, T. et al. Targeted disruption of Cdk4 delays cell cycle entry with enhanced p27Kip1 activity. Mol. Cell. Biol. 19, 7011-7019 (1999) Recuperado 3 de julio de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC84696/pdf/mb007011.pdf>

⁸² Mangeng Cheng, Veronika Sexl, Charles J. Sherr & Martine F. Roussel. Assembly of cyclin D-dependent kinase and titration of p27Kip1 regulated by mitogen-activated protein kinase kinase (MEK1) PNAS February 3, 1998 vol. 95 no. 3 1091-1096 <http://www.pnas.org/content/95/3/1091.full?sid=413c50d1-1d45-459b-b02f-7557bedf6eb3>

⁸³ Hyeongmin Lee, Rongmin Chen, Yongjin Lee, Seunghee Yoo & Choogon Lee. Essential roles of CKI δ and CKI ϵ in the mammalian circadian clock. PNAS 106(50) 21359-21364 (2009) Recuperado 3 de julio de 2010, de <http://www.pnas.org/content/106/50/21359.full?sid=fb30aa75-c2a1-47a8-863a-6d4f8b45998a>]

⁸⁴ Kengo Okamoto & Noriyuki Sagata. Mechanism for inactivation of the mitotic inhibitory kinase Wee1 at M phase. PNAS 104 (10): 3753-3758 (2007) Recuperado 3 de julio de 2010, de <http://www.pnas.org/content/104/10/3753.full?sid=d025aa30-60c1-45df-90fc-39097571c6d6>

⁸⁵ Brent J. Passer et al. The p53-inducible TSAP6 gene product regulates apoptosis and the cell cycle and interacts with Nix and the Myt1 kinase. PNAS 100(5): 2284-2289 (2003) Recuperado 14 de julio de 2010, de <http://www.pnas.org/content/100/5/2284.full?sid=426532bd-38d9-41c0-a1eb-249588417f7f>

⁸⁶ Brian C. Duckworth, Jennifer S. Weaver & Joan V. Ruderman. G2 arrest in Xenopus oocytes depends on phosphorylation of cdc25 by protein kinase A. PNAS 99 (26): 16794-16799 (2002) Recuperado 14 de julio de 2010, de <http://www.pnas.org/content/99/26/16794.full?sid=12647c50-e96d-4db0-bd48-f99bfffcd6b>

⁸⁷ Rocío Sotillo, Juan F. García, Sagrario Ortega, Javier Martín, Pierre Dubus, Mariano Barbacid & Marcos Malumbres. Invasive melanoma in Cdk4-targeted mice. PNAS 98(23): 13312-13317 (2001) Recuperado 14 de julio de 2010, de <http://www.pnas.org/content/98/23/13312.full?sid=055bf424-fe70-4939-ba0c-8a1d78fb2a60>

⁸⁸ Aristidis Moustakas & Dimitris Kardassis. Regulation of the human p21/WAF1/Cip1 promoter in hepatic cells by functional interactions between Sp1 and Smad family members. PNAS 95(12): 6733-6738 (1998) Recuperado 14 de julio de 2010, de <http://www.pnas.org/content/95/12/6733.full?sid=abdf8f85-d85e-4f76-a47b-677793d62c7d>

⁸⁹ Radu Marches, Robert Hsueh & Jonathan W. Uhr. Cancer dormancy and cell signaling: Induction of p21waf1 initiated by membrane IgM engagement increases survival of B lymphoma cells. PNAS 96(15): 8711-8715 (1999) Recuperado 14 de julio de 2010, de <http://www.pnas.org/content/96/15/8711.full?sid=603ea285-1681-4b8c-a58a-89b1aa2f6b9d>

90 RBL1: retinoblastoma-like 1 (p107), NCBI, Recuperado 14 de julio de 2010, de http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez/?db=gene&cmd=Retrieve&dopt=summary&list_uids=5933,

91 Morgan, D. O. Cyclin-dependent kinases: engines, clocks, and microprocessors. Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 13, 261-291 (1997) Recuperado 14 de julio de 2010, de <https://www.annualreviews.org/doi/pdf/10.1146/annurev.cellbio.13.1.261>

-
- 92 Adams, P. D. Regulation of the retinoblastoma tumor suppressor protein by cyclin/CDKs. *Biochim. Biophys. Acta* 1471, 123-133 (2001) Recuperado 14 de julio de 2010, de http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T23-42HNM0T-4&_user=10&_coverDate=03%2F21%2F2001&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_origin=search&_sort=d&_docanchor=&view=c&_searchStrId=1444281631&_rerunOrigin=google&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=0763887d3a20bcd95083bf2323c509bd&searchtype=a
- 93 Farkas T, Hansen K, Holm K, Lukas J, Bartek J. ,Distinct phosphorylation events regulate p130- and p107-mediated repression of E2F-4., *J Biol Chem.* 277(30):26741-52 (2002) Recuperado 14 de julio de 2010, de <http://www.jbc.org/content/277/30/26741.full>
- 94 J. William Harbour, and Douglas C. Dean Vol. 14, No. 19, pp. 2393-2409, (2000) Recuperado 14 de julio de 2010, de <http://genesdev.cshlp.org/content/14/19/2393.full>
- 95 Minori Koga, Hiroki Ishiguro, Saori Yazaki, Yasue Horiuchi, Makoto Arai, Kazuhiro Niizato, Shuji Iritani, Masanari Itokawa, Toshiya Inada, Nakao Iwata, Norio Ozaki, Hiroshi Ujike, Hiroshi Kunugi, Tsukasa Sasaki, Makoto Takahashi, Yuichiro Watanabe, Toshiyuki Someya, Akiyoshi Kakita, Hitoshi Takahashi, Hiroyuki Nawa, Christian Muchardt, Moshe Yaniv, and Tadao Arinami. Involvement of SMARCA2/BRM in the SWI/SNF chromatin-remodeling complex in schizophrenia *Hum. Mol. Genet* 18: 2483 – 2494 (2009) Recuperado 14 de julio de 2010, de <http://hmg.oxfordjournals.org/cgi/content/full/18/13/2483?maxtoshow=&hits=10&RESULTFORMAT=1&title=SWI&andorexacttitle=and&andorexacttitleabs=and&andorexactfulltext=and&searchid=1&FIRSTINDEX=0&sortspec=relevance&resourceType=HWCIT>
- 96 Joseph R. Nevins. The Rb/E2F pathway and cancer. *Human Molecular Genetics*, 10(7): 699-703 (2001) Recuperado 14 de julio de 2010, de <http://hmg.oxfordjournals.org/cgi/content/full/10/7/699?maxtoshow=&hits=10&RESULTFORMAT=1&title=RB&andorexacttitle=and&andorexacttitleabs=and&andorexactfulltext=and&searchid=1&FIRSTINDEX=0&sortspec=relevance&resourceType=HWCIT>
- 97 EP300: E1A binding protein (p300),NCBI, Recuperado 14 de julio de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/2033>
- 98 Chan, H. M., Krstic-Demonacos, M., Smith, L., Demonacos, C. & La Thangue, N. B. Acetylation control of the retinoblastoma tumour-suppressor protein. *Nature Cell Biol.* 3, 667-674 (2001) Recuperado 14 de julio de 2010, de http://www.nature.com/ncb/journal/v3/n7/full/ncb0701_667.html
- 99 Malumbres, M. & Pellicer, A. Ras pathways to cell cycle control and cell transformation. *Front. Biosci.* 3, D887-D912 (1998) Recuperado 14 de julio de 2010, de <http://www.bioscience.org/1998/v3/d/malumbre/list.htm>
- 100 Sicinski, P. et al. Cyclin D1 provides a link between development and oncogenesis in the retina and breast. *Cell* 82, 621-630 (1995) Recuperado 14 de julio de 2010, de <http://www.cell.com/retrieve/pii/0092867495900349>
- 101 Angeliki Malliri, Rob A. Van Der Kammen, Kristopher Clark, Maarten Van Der Valk, Mice deficient in the Rac activator Tiam1 are resistant to Ras-induced skin tumours, *Nature* 417, 867 - 871 (2002) Recuperado 14 de julio de 2010, de <http://www.nature.com/nature/journal/v417/n6891/full/nature00848.html>
- 102 CCND1: cyclin D1 (PRAD1: parathyroid adenomatosis 1),NCBI Recuperado 14 de julio de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/12443>

-
- 103 Charles J. Sherr, The Pezcoller Lecture: Cancer Cell Cycles Revisited, *Cancer Research* 60, 3689-3695, (2000) Recuperado 14 de julio de 2010, de <http://cancerres.aacrjournals.org/content/60/14/3689.full>
- 104 Kristin Roovers and Richard K. Assoian, Integrating the MAP kinase signal into the G1 phase cell cycle machinery, *BioEssays* 22:818-826 (2000) Recuperado 14 de julio de 2010, de [http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1521-1878\(200009\)22:9%3C818::AID-BIES7%3E3.0.CO;2-6/abstract](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1521-1878(200009)22:9%3C818::AID-BIES7%3E3.0.CO;2-6/abstract)
- 105 Leonard Guarente y Cynthia Kenyon , Genetic pathways that regulate ageing in model organisms, *Nature* 408, 255 - 262 (2000) Recuperado 14 de julio de 2010, de <http://www.nature.com/nature/journal/v408/n6809/abs/408255a0.html>
- 106 Hanna K. A. Mikkola, Jenny Klintman, Haidi Yang, Hanno Hock, Thorsten M. Schlaeger, Yuko Fujiwara, Stuart H. Orkin , Haematopoietic stem cells retain long-term repopulating activity and multipotency in the absence of stem-cell leukaemia SCL/tal-1 gene, *Nature* 421, 547 - 551 (2003) Recuperado 14 de julio de 2010, de <http://www.nature.com/nature/journal/v421/n6922/full/nature01345.html>
- 107 Christopher J. Bakkenist, Michael B. Kastan, DNA damage activates ATM through intermolecular autophosphorylation and dimer dissociation *Nature* 421, 499 - 506 (2003) Recuperado 14 de julio de 2010, de <http://www.stanford.edu/class/archive/cbio/cbio241/cbio241.1072/coursework/bakkenist2003.pdf>
- 108 Molly Duman-Scheel, Li Weng, Shijie Xin, Wei Du , Hedgehog regulates cell growth and proliferation by inducing Cyclin D and Cyclin E *Nature* 417, 299 - 304 (2002) Recuperado 14 de julio de 2010, de <http://www.scribd.com/doc/36110541/NPG-nature-vol-417-Issue-6886-May>
- 109 Natividad Gomez-Roman, Carla Grandori, Robert N. Eisenman, Robert J. White, Direct activation of RNA polymerase III transcription by c-Myc, *Nature* 421, 290 - 294 (2003) Recuperado 14 de julio de 2010, de http://eprints.gla.ac.uk/124/1/Gomez-Roman,N_2003_pdf.pdf
- 110 Jennifer A. Johnston, Muffie J. Dalton, Mark E. Gurney & Ron R. Kopito. Formation of high molecular weight complexes of mutant Cu,Zn-superoxide dismutase in a mouse model for familial amyotrophic lateral sclerosis. *PNAS* 97 (23): 12571-12576 (2000) Recuperado 15 de julio de 2010, de <http://www.pnas.org/content/97/23/12571.full?sid=65494555-5942-414c-97f1-0a80b807112f>
- 111 Michelle R. Rondon, Sandra J. Raffel, Robert M. Goodman & Jo Handelsman. Toward functional genomics in bacteria: Analysis of gene expression in *Escherichia coli* from a bacterial artificial chromosome library of *Bacillus cereus*. *PNAS* 96 (11): 6451-6455 (1999) Recuperado 15 de julio de 2010, de <http://www.pnas.org/content/96/11/6451.full?sid=8b5c3194-1692-42c0-9a75-1b56039b0538>
- 112 Paul M. Murphy, Jill M. Bolduc, Jasmine L. Gallaher, Barry L. Stoddard & David Baker. Alteration of enzyme specificity by computational loop remodeling and design. *PNAS* 106(23): 9215-9220 (2009) Recuperado 15 de julio de 2010, de <http://www.pnas.org/content/106/23/9215.full?sid=2b4c65cb-04a1-48fb-9bea-11afd38a58bd>
- 113 Ho Yu Au-Yeung, G. Dan Pantoş & Jeremy K. M. Sanders. Dynamic combinatorial synthesis of a catenane based on donor-acceptor interactions in water. *PNAS* 106(26): 10466-10470 (2009) Recuperado 15 de julio de 2010, de <http://www.pnas.org/content/106/26/10466.full?sid=b939988c-a3c1-4f9d-95a6-ddccb78d685a>
- 114 Jeffrey M. Trimarchi, Brian Fairchild, Raluca Verona, Ken Moberg, Nancy Andon & Jacqueline A. Lees. E2F-6, a member of the E2F family that can behave as a transcriptional repressor. *PNAS* 95(6): 2850-2855 (1998) Recuperado 15 de julio de 2010, de <http://www.pnas.org/content/95/6/2850.full?sid=1c932d21-c198-4e1a-a784-f5e7f2a31b17>

-
- ¹¹⁵ Hiroshi Tazawa, Naoto Tsuchiya, Masashi Izumiya & Hitoshi Nakagama. Tumor-suppressive miR-34a induces senescence-like growth arrest through modulation of the E2F pathway in human colon cancer cells. *PNAS* 104(39): 15472-15477 (2007) Recuperado 15 de julio de 2010, de <http://www.pnas.org/content/104/39/15472.full?sid=9299de00-b80b-41f8-a35c-c7fbab5fb881>
- ¹¹⁶ Sherr, C. J. & Roberts, J. M. CDK inhibitors: positive and negative regulators of G1-phase progression. *Genes Dev.* 13, 1501-1512 (1999) Recuperado 15 de julio de 2010, de <http://genesdev.cshlp.org/content/13/12/1501.full>
- ¹¹⁷ Dyson, N. The regulation of E2F by pRB-family proteins. *Genes Dev.* 12, 2245-2262 (1998) Recuperado 15 de julio de 2010, de <http://genesdev.cshlp.org/content/13/12/1501.full>, <http://genesdev.cshlp.org/content/12/15/2245.full>
- ¹¹⁸ J DeGregori, G Leone, K Ohtani, A Miron & J R Nevins. E2F-1 accumulation bypasses a G1 arrest resulting from the inhibition of G1 cyclin-dependent kinase activity. *Genes & Dev.* 9: 2873-2887 (1995) Recuperado 15 de julio de 2010, de <http://genesdev.cshlp.org/content/9/23/2873.abstract?sid=1260d3cd-0aa9-4983-a90d-85ad1af3d894>
- ¹¹⁹ Paloma H. Giangrande, Wencheng Zhu, Susanne Schlisio, Xin Sun, Seiichi Mori, Stefan aubatz & Joseph R. Nevins. A role for E2F6 in distinguishing G1/S- and G2/M-specific transcription. *Genes & Dev.* 18: 2941-2951 (2004) Recuperado 15 de julio de 2010, de <http://genesdev.cshlp.org/content/18/23/2941.full?sid=9aad4947-faa1-4837-84d0-8f4f5a134382>
- ¹²⁰ Giuseppe Russo, Alessandra Zamparelli, Candace M. Howard, Corrado Minimo, Cristiana Bellan, Giovanna Carillo, Luigi Califano, Lorenzo Leoncini, Antonio Giordano & Pier Paolo Claudio. Expression of Cell Cycle-Regulated Proteins pRB2/p130, p107, E2F4, p27, and pCNA in Salivary Gland Tumors: Prognostic and Diagnostic Implications *Clin . Cancer Res .* 11: 3265-3273 (2005) Recuperado 15 de julio de 2010, de <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/11/9/3265.full>
- ¹²¹ Q P Dou, P J Markell & A B Pardee. Thymidine kinase transcription is regulated at G1/S phase by a complex that contains retinoblastoma-like protein and a cdc2 kinase. *PNAS* 89(8): 3256-3260 (1992) Recuperado 15 de julio de 2010, de <http://www.pnas.org/content/89/8/3256.full.pdf+html>
- ¹²² Girling, R. et al. A new component of the transcription factor DRTF1/E2F. *Nature* 362, 83-87 (1993) Recuperado 15 de julio de 2010, de <http://www.nature.com/nature/journal/v362/n6415/abs/362083a0.html>
- ¹²³ Seth D. Berman, Tina L. Yuan, Emily S. Miller, Eunice Lee, Alicia Caron, and Jacqueline A. Lees. The retinoblastoma protein tumor suppressor is important for appropriate osteoblast differentiation and bone development. *Mol Cancer Res.* 6(9): 1440-1451 (2008) Recuperado 15 de julio de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2697052/>
- ¹²⁴ Helin, K. Regulation of cell proliferation by the E2F transcription factors. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 8, 28-35 (1998) Recuperado 15 de julio de 2010, de http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6VS0-45MFHPS-12&_user=10&_coverDate=02%2F28%2F1998&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_sort=d&_docanchor=&_view=c&_searchStrId=1402067895&_rerunOrigin=google&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=a96d956b51612a47aa10bf2e2b80cd32
- ¹²⁵ Trimarchi, J. M. et al. E2F-6, a member of the E2F family that can behave as a transcriptional repressor. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 95, 2850-2855 (1998) Recuperado 15 de julio de 2010, de <http://www.pnas.org/content/95/6/2850.full?sid=5a6b029d-f25c-4325-9480-e45fd48e6910>

-
- ¹²⁶ Helin, K. et al. A cDNA encoding a pRB-binding protein with properties of the transcription factor E2F. *Cell* 70, 337-350 (1992) Recuperado 15 de julio de 2010, de <http://www.cell.com/retrieve/pii/S009286749290107N>
- ¹²⁷ Elena Ramírez-Parra, Qi Xie, Maria Beatrice Boniotti, Crisanto Gutierrez. E2F-6, a member of the E2F family that can behave as a transcriptional repressor. *Nucleic Acids Research* 27(17): 3527-3533 <http://nar.oxfordjournals.org/cgi/content/full/27/17/3527>
- ¹²⁸ Krek, W., Livingston, D. M. & Shirodkar, S. Binding to DNA and the retinoblastoma gene product promoted by complex formation of different E2F family members. *Science* 262, 1557-1560 (1993) Recuperado 15 de julio de 2010, de <http://www.sciencemag.org/cgi/content/abstract/262/5139/1557>
- ¹²⁹ Ivey-Hoyle, M. et al. Cloning and characterization of E2F-2, a novel protein with the biochemical properties of transcription factor E2F. *Mol. Cell. Biol.* 13, 7802-7812 (1993) Recuperado 15 de julio de 2010, de <http://mcb.asm.org/cgi/content/abstract/13/12/7802>
- ¹³⁰ Leone, G. et al. Identification of a novel E2F3 product suggests a mechanism for determining specificity of repression by Rb proteins. *Mol. Cell. Biol.* 20, 3626-3632 (2000) Recuperado 15 de julio de 2010, de <http://mcb.asm.org/cgi/content/abstract/20/10/3626>
- ¹³¹ Esther P. Black, Timothy Hallstrom, Holly K. Dressman, Mike West & Joseph R. Nevins. Distinctions in the specificity of E2F function revealed by gene expression signatures. *PNAS* 102(44):15948-15953. (2005) Recuperado 15 de julio de 2010, de <http://www.pnas.org/content/102/44/15948.full?sid=afc1914a-23e9-4d87-a7f3-55b3c8764a2f>
- ¹³² PS Danielian, LB Friesenhahn, AM Faust, JC West, AM Caron, RT Bronson & JA Lees. E2f3a and E2f3b make overlapping but different contributions to total E2f3 activity. *Oncogene* 20; 27(51): 6561-6570 (2008) Recuperado 15 de julio de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2723773/>
- ¹³³ Timothy C. Hallstrom & Joseph R. Nevins. La especificidad en la activación y el control del factor de transcripción E2F apoptosis dependiente desis. *PNAS* 100(19):10848-10853 (2003) Recuperado 15 de julio de 2010, de <http://www.pnas.org/content/100/19/10848.full?sid=905d69d6-ca91-4ae1-9e96-6598875c9ea0>
- ¹³⁴ Kelly A. McClellan, Vladimir A. Ruzhynsky, David N. Douda, Jacqueline L. Vanderluit, Kerry L. Ferguson, Daniano Chen, Vara Bremner, David S. Park, Gustavo Sierra & Ruth S. Slack. *Molecular and Cellular Biology* 27(13): 4825-4843 (2007) Recuperado 15 de julio de 2010, de <http://mcb.asm.org/cgi/content/full/27/13/4825>
- ¹³⁵ Field, S. J. et al. E2F-1 functions in mice to promote apoptosis and suppress proliferation. *Cell* 85: 549-561 (1996). Recuperado 15 de julio de 2010, de <http://www.cell.com/retrieve/pii/S0092867400812556> [consulta: 18 de Julio de 2010]
- ¹³⁶ Yamasaki, L. et al. Tumor induction and tissue atrophy in mice lacking E2F-1. *Cell* 85:537-548 (1996) Recuperado 15 de julio de 2010, de <http://www.cell.com/retrieve/pii/S0092867400812544>
- ¹³⁷ Humbert, P. O. et al. E2F4 is essential for normal erythrocyte maturation and neonatal viability. *Mol. Cell* 6, 281-291 (2000) Recuperado 15 de julio de 2010, de [http://www.cell.com/molecular-cell/abstract/S1097-2765\(00\)00029-0](http://www.cell.com/molecular-cell/abstract/S1097-2765(00)00029-0) , <http://www.cell.com/molecular-cell/retrieve/pii/S1097276500000290>
- ¹³⁸ Peiqing Sun, Naoto Yoshizuka, Ligu New, Bettina A. Moser, Yilei Li, Rong Liao, Changchuan Xie, Jianming Chen, Qingdong Deng, Maria Yamout et al. PRAK Is Essential for ras-Induced Senescence and Tumor Suppression. *Cell* 128(2): 295 – 308 (2007) Recuperado 18 de julio de 2010, de <http://www.cell.com/retrieve/pii/S0092867407000049>

-
- ¹³⁹ Meng, R. D., Phillips, P. & El-Deiry, W. S. p53-independent increase in E2F-1 expression enhances the cytotoxic effects of etoposide and of adriamycin. *Int. J. Oncol.* **14**, 5-14 (1999) Recuperado 18 de julio de 2010, de <http://www.cellcycles.org/showabstract.php?pmid=9863003>
- ¹⁴⁰ Lin, W. C., Lin, F. T. & Nevins, J. R. Selective induction of E2F1 in response to DNA damage, mediated by ATM-dependent phosphorylation. *Genes Dev.* **15**, 1833-1844 (2001) Recuperado 18 de julio de 2010, de <http://genesdev.cshlp.org/content/15/14/1833/F6.expansion>
- ¹⁴¹ Maser, R. S. et al. Mre11 complex and DNA replication: linkage to E2F and sites of DNA synthesis. *Mol. Cell. Biol.* **21**, 6006-6016 (2001) Recuperado 18 de julio de 2010, de <http://mcb.asm.org/cgi/content/full/21/17/6006>
- ¹⁴² Zhu, J. W. et al. E2F1 and E2F2 determine thresholds for antigen-induced T-cell proliferation and suppress tumorigenesis. *Mol. Cell. Biol.* **21**, 8547-8564 (2001) Recuperado 18 de julio de 2010, de <http://mcb.asm.org/cgi/content/abstract/21/24/8547>
- ¹⁴³ Wu, L. et al. The E2F1-3 transcription factors are essential for cellular proliferation. *Nature* **414**, 457-462 (2001) Recuperado 18 de julio de 2010, de <http://www.nature.com/nature/journal/v414/n6862/abs/414457a0.html>
- ¹⁴⁴ Dyson, N. et al. Analysis of p107-associated proteins: p107 associates with a form of E2F that differs from pRB-associated E2F-1. *J. Virol.* **67**, 7641-7647 (1993) Recuperado 18 de julio de 2010, de <http://jvi.asm.org/cgi/reprint/67/12/7641.pdf>
- ¹⁴⁵ Ikeda, M. A., Jakoi, L. & Nevins, J. R. A unique role for the Rb protein in controlling E2F accumulation during cell growth and differentiation. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **93**, 3215-3220 (1996) Recuperado 18 de julio de 2010, de <http://www.pnas.org/content/93/8/3215.full.pdf+html?sid=766980d3-f0a7-414d-83c0-a3f3ff828c55>
- ¹⁴⁶ Moberg, K., Starz, M. A. & Lees, J. A. E2F-4 switches from p130 to p107 and pRB in response to cell-cycle re-entry. *Mol. Cell. Biol.* **16**, 1436-1449 (1996) Recuperado 18 de julio de 2010, de <http://mcb.asm.org/cgi/content/abstract/16/4/1436>
- ¹⁴⁷ Muller, H. et al. Induction of S-phase entry by E2F transcription factors depends on their nuclear localization. *Mol. Cell. Biol.* **17**, 5508-5520 (1997) Recuperado 18 de julio de 2010, de <http://mcb.asm.org/cgi/reprint/17/9/5508.pdf>
- ¹⁴⁸ Verona, R. et al. E2F activity is regulated by cell cycle-dependent changes in subcellular localization. *Mol. Cell. Biol.* **17**, 7268-7282 (1997) Recuperado 18 de julio de 2010, de <http://mcb.asm.org/cgi/reprint/17/12/7268.pdf> [consulta: 18 de Julio de 2010]
- ¹⁴⁹ Magae, J., Wu, C. L., Illenye, S., Harlow, E. & Heintz, N. H. Nuclear localization of DP and E2F transcription factors by heterodimeric partners and retinoblastoma protein family members. *J. Cell Sci.* **109**, 1717-1726 (1996) Recuperado 18 de julio de 2010, de <http://jcs.biologists.org/cgi/reprint/109/7/1717.pdf>
- ¹⁵⁰ Gaubatz, S., Lees, J. A., Lindeman, G. J. & Livingston, D. M. E2F4 is exported from the nucleus in a CRM1-dependent manner. *Mol. Cell. Biol.* **21**, 1384-1392 (2001) Recuperado 18 de julio de 2010, de <http://mcb.asm.org/cgi/content/abstract/21/4/1384>
- ¹⁵¹ van Amerongen, M. J., Diehl, F., Novoyatleva, T., Patra, C., Engel, F. B. E2F4 is required for cardiomyocyte proliferation. *Cardiovasc Res* **86**: 92-102 (2010) Recuperado 18 de julio de 2010, de <http://cardiovascres.oxfordjournals.org/content/86/1/92.full>

-
- ¹⁵² Iavarone, A. & Massague, J. E2F and histone deacetylase mediate transforming growth factor- β repression of cdc25A during keratinocyte cell cycle arrest. *Mol. Cell. Biol.* **19**, 916-922 (1999) Recuperado 18 de julio de 2010, de <http://mcb.asm.org/cgi/reprint/19/1/916.pdf>
- ¹⁵³ Hsiao, K. M., McMahon, S. L. & Farnham, P. J. Multiple DNA elements are required for the growth regulation of the mouse E2F1 promoter. *Genes Dev.* **8**, 1526-1537 (1994) Recuperado 18 de julio de 2010, <http://genesdev.cshlp.org/content/8/13/1526.full.pdf+html>
- ¹⁵⁴ Stefan Taubert, Chiara Gorrini, Scott R. Frank, Tiziana Parisi, Miriam Fuchs, Ho-Man Chan, David M. Livingston, & Bruno Amati. E2F-Dependent Histone Acetylation and Recruitment of the Tip60 Acetyltransferase Complex to Chromatin in Late G1 *Mol Cell Biol.* **24**(10): 4546–4556 (2004) Recuperado 18 de julio de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC400446/>
- ¹⁵⁵ Steven Catchpole, Fiona Tavner, Laurent Le Cam, Claude Sardet and Roger Watson. A B-myb promoter corepressor site facilitates in vivo occupation of the adjacent E2F site by p107/E2F and p130/E2F complexes. Downloaded from www.jbc.org by guest, on July 18, 2010 Recuperado 18 de julio de 2010, de <http://www.jbc.org/content/early/2002/07/29/jbc.M202960200.full.pdf>
- ¹⁵⁶ Bruce, J. L., Hurford, R. K. Jr, Classon, M., Koh, J. & Dyson, N. Requirements for cell cycle arrest by p16INK4a. *Mol. Cell* **6**, 737-742 (2000) Recuperado 18 de julio de 2010, de [http://www.cell.com/molecular-cell/abstract/S1097-2765\(00\)00072-1](http://www.cell.com/molecular-cell/abstract/S1097-2765(00)00072-1)
- ¹⁵⁷ Hurford, R. K. Jr, Cobrinik, D., Lee, M. H. & Dyson, N. pRB and p107/p130 are required for the regulated expression of different sets of E2F responsive genes. *Genes Dev.* **11**, 1447-1463 (1997) Recuperado 18 de julio de 2010, de <http://genesdev.cshlp.org/content/11/11/1447.full.pdf> [consulta: 18 de Julio de 2010]
- ¹⁵⁸ Rempel, R. E. et al. Loss of E2F4 activity leads to abnormal development of multiple cellular lineages. *Mol. Cell* **6**, 293-306 (2000) Recuperado 18 de julio de 2010, de <http://www.cell.com/molecular-cell/retrieve/pii/S1097276500000307>
- ¹⁵⁹ Persengiev, S. P., Kondova, I. I. & Kilpatrick, D. L. E2F4 actively promotes the initiation and maintenance of nerve growth factor-induced cell differentiation. *Mol. Cell. Biol.* **19**, 6048-6056 (1999) Recuperado 18 de julio de 2010, de <http://mcb.asm.org/cgi/content/full/19/9/6048>
- ¹⁶⁰ Cobrinik, D. et al. Shared role of the pRB-related p130 and p107 proteins in limb development. *Genes Dev.* **10**, 1633-1644 (1996) Recuperado 18 de julio de 2010, de <http://genesdev.cshlp.org/content/10/13/1633.full.pdf>
- ¹⁶¹ Porse, B. T. et al. E2F repression by C/EBP α is required for adipogenesis and granulopoiesis in vivo. *Cell* **107**, 247-258 (2001) Recuperado 18 de julio de 2010, de http://www.cell.com/searchresults?searchBy=fulltext&searchText=E2F+repression+by+C%2FEBP++is+required+for+adipogenesis+and+granulopoiesis+in+vivo.&submit_search=Search
- ¹⁶² Chen, P. L., Riley, D. J., Chen-Kiang, S. & Lee, W. H. Retinoblastoma protein directly interacts with and activates the transcription factor NF-IL6. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **93**, 465-469 (1996) Recuperado 18 de julio de 2010, de <http://www.pnas.org/content/93/1/465.full.pdf>
- ¹⁶³ Morkel, M., Wenkel, J., Bannister, A. J., Kouzarides, T. & Hagemeyer, C. An E2F-like repressor of transcription. *Nature* **390**, 567-568 (1997) Recuperado 18 de julio de 2010, de <http://www.nature.com/nature/journal/v390/n6660/full/390567a0.html>
- ¹⁶⁴ Gaubatz, S., Wood, J. G. & Livingston, D. M. Unusual proliferation arrest and transcriptional control properties of a newly discovered E2F family member, E2F-6. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **95**, 9190-9195

(1998) Recuperado 18 de julio de 2010, de <http://www.pnas.org/content/95/16/9190.full?sid=5d568861-69ed-41ec-b2b4-af87dd7fc33f>

¹⁶⁵ Trimarchi, J. M., Fairchild, B., Wen, J. & Lees, J. A. The E2F6 transcription factor is a component of the mammalian Bmi1-containing polycomb complex. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **98**, 1519-1524 (2001) Recuperado 18 de julio de 2010, de <http://www.pnas.org/content/98/4/1519.full?sid=6a327f19-0b55-496e-8ceb-53439964dd9a>

¹⁶⁶ Francis, N. J. & Kingston, R. E. Mechanisms of transcriptional memory. *Nature Rev. Mol. Cell Biol.* **2**, 409-421 (2001) Recuperado 18 de julio de 2010, de <http://www.hms.harvard.edu/dms/bbs/fac/Francis.html>

¹⁶⁷ Haupt, Y., Alexander, W. S., Barri, G., Klinken, S. P. & Adams, J. M. Novel zinc finger gene implicated as myc collaborator by retrovirally accelerated lymphomagenesis in ^μ-myc transgenic mice. *Cell* **65**, 753-763 (1991) Recuperado 18 de julio de 2010, de <http://www.cell.com/retrieve/pii/009286749190383A>

¹⁶⁸ Jacobs, J. J. et al. Bmi-1 collaborates with c-Myc in tumorigenesis by inhibiting c-Myc-induced apoptosis via INK4a/ARF. *Genes Dev.* **13**, 2678-2690 (1999) Recuperado 18 de julio de 2010, de <http://genesdev.cshlp.org/content/13/20/2678.abstract>

¹⁶⁹ Dynlacht, B. D., Brook, A., Dembski, M., Yenush, L. & Dyson, N. DNA-binding and trans-activation properties of Drosophila E2F and DP proteins. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **91**, 6359-6363 (1994) Recuperado 18 de julio de 2010, de <http://www.pnas.org/content/91/14/6359.full.pdf+html>

¹⁷⁰ Watson J.D. and Crick F.H.C A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid. *Nature* **171**, 737-738 (1953) Recuperado 18 de julio de 2010, de <http://www.nature.com/nature/dna50/archive.html>

¹⁷¹ Avery, O.T., MacLeod C.M. & McCarty, M. Los estudios sobre la naturaleza química de la sustancia favorecer la transformación de los tipos de neumococo *J. Exp. Med.* **79**, 137-159 (1944) Recuperado 18 de julio de 2010, de <http://www.nature.com/nature/dna50/macLeodmccarty.pdf>

¹⁷² Swift, H. The constancy of deoxyribose nucleic acid in plant nuclei. *Proc. Natl Acad. Sci USA* **36**, 643-654 (1950) Recuperado 18 de julio de 2010, de <http://www.pnas.org/content/36/11/643.full.pdf+html?sid=f676cf94-98ed-4b99-8d6d-e61c8ac8eadf>

¹⁷³ J. A. Bryant, Dennis Francis. *The Cell division cycle in plants*. Cambridge: University Cambridge Press (1985) Recuperado 18 de julio de 2010, http://books.google.com.mx/books?id=Mqk8AAAAIAAJ&pg=PA12&dq=Synthesis+of+deoxyribonucleic+acid+in+normal+and+irradiated+cells+and+its+relation+to+chromosome+breakage&hl=es&ei=Ar16TODQD4T48Aba3si2Bw&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=5&ved=0CEAQ6AEwBA#v=onepage&q=Synthesis%20of%20deoxyribonucleic%20acid%20in%20normal%20and%20irradiated%20cells%20and%20its%20relation%20to%20chromosome%20breakage&f=false

¹⁷⁴ Taylor, J. H., Woods, P. S. & Hughes, W. L. The organization and duplication of chromosomes as revealed by autoradiographic studies using tritium-labeled thymidine. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **43**, 122-128 (1957) Recuperado 18 de julio de 2010, de <http://www.pnas.org/content/43/1/122.full.pdf+html?sid=c755b9c8-f118-41cd-96b1-11e6b51a1773>

¹⁷⁵ Meselson, M. & Stahl, F. The replication of DNA in *Escherichia coli*. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **44**, 671-682 (1958) Recuperado 18 de julio de 2010, de http://www.associatepublisher.com/e/m/me/meselson-stahl_experiment.htm

¹⁷⁶ James F. Theis & Carol S. Newlon. The ARS309 chromosomal replicator of *Saccharomyces cerevisiae* depends on an exceptional ARS consensus sequence. *PNAS* September 30, 1997 vol. 94 no. 20 10786-10791

Recuperado 18 de julio de 2010, de <http://www.pnas.org/content/94/20/10786.full?sid=1489ef65-25cf-4b63-a5aa-4e74f5511c49>

¹⁷⁷ Anja-Katrin Bielinsky & Susan A. Gerbi. Where it all starts: eukaryotic origins of DNA replication. *Journal of Cell Science* 114, 643-651 (1992) Recuperado 18 de julio de 2010, de <http://jcs.biologists.org/cgi/reprint/114/4/643.pdf>

¹⁷⁸ Diffley, J. F. & Cocker, J. H. Protein-DNA interactions at a yeast replication origin. *Nature* **357**, 169-172 (1992) Recuperado 18 de julio de 2010, de <http://www.nature.com/nature/journal/v357/n6374/abs/357169a0.html>

¹⁷⁹ Crouzet, Joel y Soubrier, Fabienne. Molécula de ADN circular con un origen de replicación condicional, su procedimiento de preparación y su utilización en terapia génica. Oficina Española de Patentes y Marcas. Patente Prioridad: 15.09.1995 FR 95 10825 (2005) Recuperado 18 de julio de 2010, de http://www.espatentes.com/pdf/2233975_t3.pdf

¹⁸⁰ Jean-Charles Cadoret, Françoise Meisch, Vahideh Hassan-Zadeh, Isabelle Luyten, Claire Guillet, Laurent Duret, Hadi Quesneville & Marie-Noëlle Prioleau. Genome-wide studies highlight indirect links between human replication origins and gene regulation. *PNAS* October 14, 2008 vol. 105 no. 41 15837-15842 (2008) Recuperado 18 de julio de 2010, de <http://www.pnas.org/content/105/41/15837.full?sid=703cd7da-4cae-43e2-b49a-dc2cc34e5bd7>

¹⁸¹ Weinert, A. & T. Hartwell, L. H. The RAD9 gene controls the cell cycle response to DNA damage in *Saccharomyces cerevisiae*. *Science* **241**, 317-322 (1988) Recuperado 18 de julio de 2010, de <http://www.sciencemag.org/cgi/content/abstract/241/4863/317>

¹⁸² Arnold J. Levine. p53, the Cellular Gatekeeper for Growth and Division. *Cell* 88(3):323-331(1997) Recuperado 18 de julio de 2010, de http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6WSN-41FCWJ3-5&_user=10&_coverDate=02%2F07%2F1997&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_sort=d&_docanchor=&_view=c&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=cc3a6a95377284e947cf6eb9355e45d0

¹⁸³ Kastan, M. B., Zhan, Q., el Deiry, W. S., Carrier, F., Jacks, T., Walsh, W. V., Plunkett, B. S., Vogelstein, B. & Fornace, A. J., Jr. A mammalian cell cycle checkpoint pathway utilizing p53 and GADD45 is defective in ataxia-telangiectasia. *Cell* 71, 587-597. (1992) Recuperado 18 de julio de 2010, de <http://www.cell.com/retrieve/pii/0092867492905932>

¹⁸⁴ El-Deiry, W. S., Kern, S. E., Pietenpol, J. A., Kinzler, K. W. & Vogelstein, B. Definition of a consensus binding site for p53. *Nat. Genet.* 1, 45-49. (1992) Recuperado 18 de julio de 2010, de <http://www.nature.com/ng/journal/v1/n1/abs/ng0492-45.html>

¹⁸⁵ Momand, J., Zambetti, G. P., Olson, D. C., George, D. & Levine, A. J. The mdm-2 oncogene product forms a complex with the p53 protein and inhibits p53-mediated transactivation. *Cell* 69, 1237-1245 (1992) Recuperado 18 de julio de 2010, de <http://www.cell.com/retrieve/pii/009286749290644R>

¹⁸⁶ El-Deiry, W. S., Tokino, T., Waldman, T., Oliner, J. D., Velculescu, V. E., Burrell, M., Hill, D. E., Healy, E., Rees, J. L., Hamilton, S. R., et al. *Cancer Res.* 55, 2910-2919. (1995) Recuperado 18 de julio de 2010, de http://cancerres.aacrjournals.org/content/55/13/2910.abstract?ikey=56ca76f4d4f61d075b1a4a3caa61f22079b03401&keytype2=tf_ipsecsha

¹⁸⁷ Helin, K. et al. Heterodimerization of the transcription factors E2F-1 and DP-1 leads to cooperative transactivation. *Genes Dev.* 7, 1850-1861 (1993) Recuperado 18 de julio de 2010, de http://ukpmc.ac.uk/articles/PMC236445%3bjsessionid=EF5F5740E510DA343C1BC4BEA4E02623_jvm1

-
- ¹⁸⁸ Knudsen, K. E. et al. RB-Dependent S-phase response to DNA damage. *Mol. Cell. Biol.* 20, 7751-7763 (2000) Recuperado 18 de julio de 2010, de <http://mcb.asm.org/cgi/reprint/20/20/7751.pdf>
- ¹⁸⁹ Lindahl, T. Instability and decay of the primary structure of DNA. *Nature* 362, 709-715 (1993) Recuperado 18 de julio de 2010, de <http://www.nature.com/nature/journal/v362/n6422/abs/362709a0.html>
- ¹⁹⁰ Lindahl, T. & Wood, R. D. Quality control by DNA repair. *Science* 286, 1897-1905 (1999) Recuperado 18 de julio de 2010, de <http://www.sciencemag.org/cgi/content/abstract/286/5446/1897>
- ¹⁹¹ Kunkel, T. A. & Bebenek, K. DNA replication fidelity. *Annu. Rev. Biochem.* 69, 497-529 (2000) Recuperado 18 de julio de 2010, de <http://www.jbc.org/content/279/17/16895.full>
- ¹⁹² Friedberg, E. C., Walker, G. C. & Siede, W. DNA Repair and Mutagenesis. (ASM Press, Washington, 1995) Recuperado 18 de julio de 2010, de http://dgc.stanford.edu/SCOPE/SCOPE_52/SCOPE_52_1.3_19-22.pdf
- ¹⁹³ Friedberg, E. C. Summary: Biological responses to DNA damage: a perspective in the new millennium. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 65, 593-602 (2000) Recuperado 18 de julio de 2010, de <http://symposium.cshlp.org/content/65/593.extract>
- ¹⁹⁴ Lindahl, T. Suppression of spontaneous mutagenesis in human cells by DNA base excision repair. *Mutat. Res.* 462, 129-135 (2000) Recuperado 18 de julio de 2010, de [doi : 10.1016/S1383-5742\(00\)00024-7](https://doi.org/10.1016/S1383-5742(00)00024-7)
- ¹⁹⁵ Buermeyer, A. B., Deschenes, S. M., Baker, S. M. & Liskay, R. M. Mammalian DNA mismatch repair. *Annu. Rev. Genet.* 33, 533-564 (1999) Recuperado 18 de julio de 2010, de <http://arjournals.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.genet.33.1.533>
- ¹⁹⁶ Wood, R. D. Nucleotide excision repair in mammalian cells. *J. Biol. Chem.* 272, 23465-23468 (1997) Recuperado 24 de julio de 2010, de <http://www.jbc.org/content/272/38/23465.full>
- ¹⁹⁷ Prakash, S. & Prakash, L. Nucleotide excision repair in yeast. *Mutat. Res.* 451, 13-24 (2000) Recuperado 24 de julio de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10915862>
- ¹⁹⁸ Thomas M. Marti, Eli Hefner, Luzviminda Feeney, Valerie Natale & James E. Cleaver. H2AX phosphorylation within the G1 phase after UV irradiation depends on nucleotide excision repair and not DNA double-strand breaks. *PNAS* 103(26): 9891-9896 (2006) Recuperado 24 de julio de 2010, de <http://www.pnas.org/content/103/26/9891.full?sid=8246db61-1ef1-4fb1-9cc6-2236df2b15bb>
- ¹⁹⁹ Jesper Q Svejstrup, Zhigang Wang, William J Feave, Xiahua Wu, David A Bushnell, Thomas F Donahue, Errol C Friedberg, Roger D Kornberg. Different forms of TFIIH for transcription and DNA repair: Holo-TFIIH and a nucleotide excision repairosome. *Cell* 80(1) pp. 21 – 28 (1995) Recuperado 24 de julio de 2010, de [http://www.cell.com/abstract/0092-8674\(95\)90447-6](http://www.cell.com/abstract/0092-8674(95)90447-6)
- ²⁰⁰ Feaver, W. J., Huang, W., Gileadi, O., Myers, L., Gustafsson, C. M., Kornberg, R. D., Friedberg, E. C. Subunit Interactions in Yeast Transcription/Repair Factor TFIIH. REQUIREMENT FOR Tfb3 SUBUNIT IN NUCLEOTIDE EXCISION REPAIR. *J. Biol. Chem.* 275: 5941-5946(2000) Recuperado 24 de julio de 2010, de <http://www.jbc.org/content/275/8/5941.full>
- ²⁰¹ Guzder, S. N., Sung, P., Prakash, L. & Prakash, S. Nucleotide excision repair in yeast is mediated by sequential assembly of repair factors and not by a pre-assembled repairosome. *J. Biol. Chem.* 271, 8903-8910 (1996) Recuperado 24 de julio de 2010, de <http://www.jbc.org/content/271/15/8903.full>

-
- ²⁰² Wakasugi, M. & Sancar, A. Assembly, subunit composition, and footprint of human DNA repair excision nuclease. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 95, 6669-6674 (1998) Recuperado 24 de julio de 2010, de <http://www.pnas.org/content/95/12/6669.short>
- ²⁰³ Sancar, A. DNA excision repair. *Annu. Rev. Biochem.* 65, 43-81 (1996) Recuperado 24 de julio de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8811174>
- ²⁰⁴ Federica Marini, Tiziana Nardo, Michele Giannattasio, Mario Minuzzo, Miria Stefanini, Paolo Plevani & Marco Muzi Falconi. DNA nucleotide excision repair-dependent signaling to checkpoint activation. *PNAS* 103(46): 17325-17330 (2006) Recuperado 24 de julio de 2010, de <http://www.pnas.org/content/103/46/17325.full?sid=2ccb627e-ccda-47c8-975d-71781b116543>
- ²⁰⁵ Sugawara, K. et al. A multistep damage recognition mechanism for global genomic nucleotide excision repair. *Genes Dev.* 15, 507-521 (2001) Recuperado 24 de julio de 2010, de <http://genesdev.cshlp.org/content/15/5/507.full.pdf>
- ²⁰⁶ Tony Kouzarides. Chromatin Modifications and Their Function. *Cell* 128(4) pp. 693 – 705 (2007) Recuperado 24 de julio de 2010, de http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6WSN-4N3XF1K-C&_user=10&_coverDate=02%2F23%2F2007&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_sort=d&_docanchor=&view=c&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=39adf980facaf5d957a11bda46499ebc
- ²⁰⁷ T. Riedl, F. Hanaoka and J.-M. Egly, The comings and goings of nucleotide excision repair factors on damaged DNA, *EMBO J.* 22:5293–5303 (2003) Recuperado 24 de julio de 2010, de <http://www.nature.com/emboj/journal/v22/n19/full/7595399a.html>
- ²⁰⁸ Karen M. Vasquez, Jesper Christensen, Lei Li, Rick A. Finch & Peter M. Glazer. Human XPA and RPA DNA repair proteins participate in specific recognition of triplex-induced helical distortions. *PNAS* 99(9): 5848-5853 (2002) Recuperado 24 de julio de 2010, de <http://www.pnas.org/content/99/9/5848.full?sid=afda60b6-4a26-47d0-bb95-3b61d2aebc52>
- ²⁰⁹ Kaoru Sugawara, Yuki Okuda, Masafumi Saijo, Ryotaro Nishi, Noriyuki Matsuda, Gilbert Chu, Toshio Mori, Shigenori Iwai, Keiji Tanaka, Kiyoji Tanaka & Fumio Hanaoka. UV-Induced Ubiquitylation of XPC Protein Mediated by UV-DDB-Ubiquitin Ligase Complex. *Cell* 121(3): 387-400 (2005) Recuperado 24 de julio de 2010, de http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6WSN-4G3JX14-9&_user=10&_coverDate=05%2F06%2F2005&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_sort=d&_docanchor=&view=c&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=73c93fe9787381d94426185723aacfdc#bib29
- ²¹⁰ Jung-Hoon Lee, Jung Min Choi, Changwook Lee, Ki Joung Yi & Yunje Cho. Structure of a peptide:N-glycanase-Rad23 complex: Insight into the deglycosylation for denatured glycoproteins. *PNAS* 102(26): 9144-9149 (2005) Recuperado 24 de julio de 2010, de <http://www.pnas.org/content/102/26/9144.full?sid=bb93bad6-49ec-4615-8094-dd1b643a1f06>
- ²¹¹ Sugawara, K. et al. HHR23B, a human Rad23 homolog, stimulates XPC protein in nucleotide excision repair in vitro. *Mol. Cell. Biol.* 16, 4852-4861 (1996) Recuperado 24 de julio de 2010, de <http://publishing.eur.nl/ir/repub/asset/3101/9562.pdf>
- ²¹² Araki, M. et al. Centrosome protein centrin2/caltractin1 is part of the xeroderma pigmentosum group C complex that initiates global genome nucleotide excision repair. *J. Biol. Chem.* 276, 18665-18672 (2001) Recuperado 24 de julio de 2010, de <http://www.jbc.org/content/276/22/18665.full>

-
- ²¹³ Hess, M. T., Schwitter, U., Petretta, M., Giese, B. & Naegeli, H. Bipartite substrate discrimination by human nucleotide excision repair. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 94, 6664-6669 (1997) Recuperado 24 de julio de 2010, de <http://www.pnas.org/content/94/13/6664.full>
- ²¹⁴ Zurita, Mario. Análisis del factor de transcripción/reparación TFIH en el desarrollo. *Rev. E.C. Q-B UNAM* 7(01):41-46 (2004) Recuperado 24 de julio de 2010, de <http://redalyc.uaemex.mx/pdf/432/43270106.pdf>
- ²¹⁵ Kristine Yoder, Alain Sarasin, Kenneth Kraemer, Michael McIlhatton, Frederic Bushman & Richard Fishel. The DNA repair genes XPB and XPD defend cells from retroviral infection. *PNAS* 103(12): 4622-4627 (2006) Recuperado 24 de julio de 2010, de <http://www.pnas.org/content/103/12/4622.full>
- ²¹⁶ Friedberg, E. C. Relationships between DNA repair and transcription. *Annu. Rev. Biochem.* 65, 15-42 (1996) Recuperado 24 de julio de 2010, de <http://arjournals.annualreviews.org/doi/abs/10.1146%2Fannurev.bi.65.070196.000311>
- ²¹⁷ Carlos Merino, Enrique Reynaud, Martha Vázquez, and Mario Zurita. DNA Repair and Transcriptional Effects of Mutations in TFIH in *Drosophila* Development. *MBoC* 13(9): 3246-3256 (2002) Recuperado 24 de julio de 2010, de <http://www.molbiolcell.org/cgi/content/full/13/9/3246>
- ²¹⁸ Tsukasa Matsunaga, Chi-Hyun Park, Tadayoshi Bessho, David Mu & Aziz Sancar. Replication Protein A Confers Structure-specific Endonuclease Activities to the XPF-ERCC1 and XPG Subunits of Human DNA Repair Excision Nuclease. *The Journal of Biological Chemistry* 271:11047-11050 (1996) Recuperado 24 de julio de 2010, de <http://www.jbc.org/content/271/19/11047.full>
- ²¹⁹ Cotter L, Allen TD, Kiseleva E, Goldberg MW. Nuclear membrane disassembly and rupture. *Mol Biol.* 369(3):683-95. (2007) Recuperado 24 de julio de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17467734>
- ²²⁰ Nina Tolonen, Laura Doglio, Sibylle Schleich, and Jacomine Krijnse Locker. Vaccinia Virus DNA Replication Occurs in Endoplasmic Reticulum-enclosed Cytoplasmic Mini-Nuclei. *Molecular Biology Cell* Vol. 12, Issue 7, 2031-2046, 2001 Recuperado 24 de julio de 2010, de <http://www.molbiolcell.org/cgi/content/full/12/7/2031>
- ²²¹ Aebi U, Cohn J, Buhle L, Gerace L. The nuclear lamina is a meshwork of intermediate-type filaments. *Nature.* 1986 Oct 9-15;323(6088):560-4. Recuperado 24 de julio de 2010, de http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=3762708&dopt=Abstract
- ²²² Li Yang, Tinglu Guan, and Larry Gerace. Integral Membrane Proteins of the Nuclear Envelope Are Dispersed throughout the Endoplasmic Reticulum during Mitosis. *J. Cell Biol.* Volume 137, Number 6, June 16, 1997 1199-1210. Recuperado 24 de julio de 2010, de <http://www.jcb.org/cgi/content/full/137/6/1199>
- ²²³ Vera K. Schoft, Ariane J. Beauvais, Carmen Lang, Andreas Gajewski, Kristina Prüfert, Christoph Winkler, Marie-Andrée Akimenko, Micheline Paulin-Levasseur and Georg Krohne. The lamina-associated polypeptide 2 (LAP2) isoforms β , γ and ω of zebrafish: developmental expression and behavior during the cell cycle. *Journal of Cell Science* 116, 2505-2517 (2003) Recuperado 24 de julio de 2010, de <http://jcs.biologists.org/cgi/content/full/116/12/2505>
- ²²⁴ Andrew R. Leitch. Higher Levels of Organization in the Interphase Nucleus of Cycling and Differentiated Cells. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 64 (1): 138-152 (2000) Recuperado 24 de julio de 2010, de <http://mmb.asm.org/cgi/content/full/64/1/138>

-
- ²²⁵ David L. Spector. Cell Science At A Glance. *Journal of Cell Science* 114, 2891-2893 (2001) Recuperado 24 de julio de 2010, de <http://jcs.biologists.org/cgi/content/full/114/16/2891>
- ²²⁶ Haaf T, Hayman DL & Schmid M. Quantitative determination of rDNA transcription units in vertebrate cells, *Exp Cell Res* 193:78–86 (1991) Recuperado 24 de julio de 2010, de http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6WFC-4DYM8TJ-NR&_user=10&_coverDate=03%2F31%2F1991&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_sort=d&_docanchor=&_view=c&_searchStrId=1410639667&_rerunOrigin=google&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=2975f3fb7691387e4b94261e87b17e50
- ²²⁷ Manuelidis L, Borden J. Reproducible compartmentalization of individual chromosome domains in human CNS cells revealed by in situ hybridization and three-dimensional reconstruction. *Chromosoma* 96:397-410 (1988) Recuperado 24 de julio de 2010, de <http://www.springerlink.com/content/w381kr673274154g/>
- ²²⁸ Voure'h C, Taruscio D, Boyle AN, Ward DC. Cell cycle-dependent distribution of telomeres, centromeres, and chromosome-specific subsatellite domains in the interphase nucleus of mouse lymphocytes. *Exp Cell Res* 205:142-151 (1993) Recuperado 24 de julio de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8453988?dopt=Abstract>
- ²²⁹ Popp S, Scholl HP, Loos P, Jauch A, Stelzer E, Cremer C, Cremer T (1990) Distribution of chromosome 18 and X centric heterochromatin in the interphase nucleus of cultured human cells. *Exp Cell Res* 189:1-12 Recuperado 24 de julio de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2347371?dopt=Abstract>
- ²³⁰ Joanna M. Bridger, Harald Herrmann, Christian Münkler & Peter Lichter. Identification of an interchromosomal compartment by polymerization of nuclear-targeted vimentin. *Journal of Cell Science* 111: 1241-1253 (1998) Recuperado 24 de julio de 2010, de <http://jcs.biologists.org/cgi/reprint/111/9/1241.pdf>
- ²³¹ Hofmeister, W. (1863). Zusätze und Berichtigungen zu den 1851 veröffentlichten Untersuchungen der Entwicklung höherer Kryptogamen. *Jahrbuch für Wissenschaft und Botanik* 3, 259-293 Recuperado 24 de julio de 2010, de <http://dev.biologists.org/content/129/13/3219.full>
- ²³² Lynch, T. M. & Lintilhac, P. M. Mechanical signals in plant development: a new method for single cell studies. *Dev. Biol.* **181**: 246-256 (1997) Recuperado 24 de julio de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9013934>
- ²³³ Pickett-Heaps, J. D. & Northcote, D. H. Organization of microtubules and endoplasmic reticulum during mitosis and cytokinesis in wheat meristems. *J. Cell Sci.* **1**: 109-120 (1966) Recuperado 24 de julio de 2010, de <http://jcs.biologists.org/cgi/reprint/1/1/109.pdf>, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2881237/pdf/cib0301_0036.pdf
- ²³⁴ Staehelin, L. A. & Hepler, P. K. Cytokinesis in higher plants. *Cell* **84**, 821-824 (1996) Recuperado 24 de julio de 2010, de <http://cwp.embo.org/pc06-29/images/annurev.arplant.55.031903.pdf>
- ²³⁵ García Mesa y Coma Alfonso; Características Estructurales y Funcionales, de las Plaquetas, *Rev Cubana Angiol y Cir Vasc* 2000;1(2):132-41 Recuperado 24 de julio de 2010, de http://www.infomed.sld.cu/revistas/ang/vol1_2_00/ang08200.pdf
- ²³⁶ Terje Dokland, Robert McKenna, Leodevico L. Ilag, Brian R. Bowman, Nino L. Incardona, Bentley A. Fane & Michael G. Rossmann, Structure of a viral procapsid with molecular scaffolding, *NATURE* 389: 308-313 (1997) Recuperado 24 de julio de 2010, de <http://www.microbio.uab.edu/faculty/prevelige/Rossmann2.pdf>

-
- ²³⁷ A.-M. C. Yvon, J. W. Walker, B. Danowski, C. Fagerstrom, A. Khodjakov, and P. Wadsworth, Centrosome Reorientation in Wound-Edge Cells Is Cell Type Specific, *Mol. Biol. Cell* 13(6):1871 – 1880 (2002) Recuperado 24 de julio de 2010, de <http://www.jcb.org/cgi/content/abstract/116/5/1157>
- ²³⁸ DeBonis S, Simorre JP, Crevel I, Lebeau L, Skoufias DA, Blangy A, Ebel C, Gans P, Cross R, Hackney DD, Wade RH, Kozielski F. Interaction of the mitotic inhibitor monastrol with human kinesin Eg5. *Biochemistry* 42(2) p.p. 338-49 (2003) Recuperado 24 de julio de 2010, de <http://mc.manuscriptcentral.com/mc11.mcri.ac.uk/Mpdf/DeBonis.pdf>
- ²³⁹ Y.-H. Wang, F. Li, J. H. Schwartz, P. J. Flint, and S. C. Borkan c-Src and HSP72 interact in ATP-depleted renal epithelial cells *Am J Physiol Cell Physiol* 281(5): 1667 – 1675 (2001) Recuperado 24 de julio de 2010, de <http://ajprenal.physiology.org/cgi/content/full/283/1/F29>
- ²⁴⁰ V. Bennett and A. J. Baines, Spectrin and Ankyrin-Based Pathways: Metazoan Inventions for Integrating Cells Into Tissues, *Physiol Rev* 81(3) p.p. 1353 – 1392 (2001) Recuperado 24 de julio de 2010, de <http://physrev.physiology.org/cgi/content/full/81/3/1353>
- ²⁴¹ John F. Presley, Carolyn Smith, Koty Hirschberg, Chad Miller, Nelson B. Cole, Kristien J. M. Zaal, and Jennifer Lippincott-Schwartz, Golgi Membrane Dynamics. *Molecular Biology of the Cell* 9:1617–1626 (1998) Recuperado 24 de julio de 2010, de <http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?action=stream&blobtype=pdf&artid=25397>
- ²⁴² Jens Rietdorf, Aspasia Ploubidou, Inge Reckmann, Anna Holmström, Friedrich Frischknecht, Markus Zettl, Timo Zimmermann and Michael Way, Kinesin-dependent movement on microtubules precedes actin-based motility of vaccinia virus, *NATURE CELL BIOLOGY* 3: 992-1000. (2001) Recuperado 24 de julio de 2010, de <http://www.nature.com/nature/cellbiology/27102002.pdf>
- ²⁴³ E. Cytrynbaum, J. Scholey, A. Mogilner, Force balance model of early spindle pole separation in *Drosophila* Embryos, *Biophysical Journal* , **84** : 757-769 (2003) Recuperado 24 de julio de 2010, de <http://www.math.ucdavis.edu/~mogilner/Spindle1.pdf>
- ²⁴⁴ Peter J. Mohler, Jean-Jacques Schott, Anthony O. Gramolini, Keith W. Dilly, Silvia Guatimosim, William H. Dubell, Long-Sheng Song, Karine Haurogné, Florence Kyndt, Mervat E. Ali, Terry B. Rogers, W. J. Lederer, Denis Escande, Herve Le Marec & Vann Bennett, Ankyrin-B mutation causes type 4 long-QT cardiac arrhythmia and sudden cardiac death, *Nature* 421: 634 - 639 (2003) Recuperado 24 de julio de 2010, de http://medschool.umaryland.edu/biochemistry/docs/Mohler_et_al_Nature03_and_commentaries.pdf
- ²⁴⁵ Granzier H, Helmes M, Trombitas K., Nonuniform elasticity of titin in cardiac myocytes: a study using immunoelectron microscopy and cellular mechanics. *Biophys J.* 70(1): 430-442.(1996) Recuperado 24 de julio de 2010, de <http://www.cell.com/biophysj/retrieve/pii/S0006349596795863>
- ²⁴⁶ Philip M. Williams, Susan B. Fowler, Robert B. Best, Jose´ Luis Toca-Herrera, Kathryn A. Scott, Annette Steward & Jane Clarke Hidden complexity in the mechanical properties of titin, *NATURE* 422: 446-449 (2003) Recuperado 24 de julio de 2010, de <http://www.nature.com/nature/journal/v422/n6930/full/nature01517.html>
- ²⁴⁷ Bridgman, P.C., Dave, S., Asnes, C.F., Tullio, A.N. and Adelstein, R.S.: Myosin IIB is required for growth cone motility. *J. Neuroscience* **21** p.p. 6159-6169 (2002) Recuperado 24 de julio de 2010, de <http://www.jneurosci.org/cgi/content/short/21/16/6159>

-
- ²⁴⁸ Timothy A. Sutton, Henry E. Mang, and Simon J. Atkinson, Rho-kinase regulates myosin II activation in MDCK cells during recovery after ATP depletion, *Am J Physiol Renal Physiol* 281: F810-F818 (2001) Recuperado 24 de julio de 2010, de <http://ajprenal.physiology.org/cgi/content/full/281/5/F810>
- ²⁴⁹ Johannes Bauer, Niranjana Parekh, Variations in cell signaling pathways for different vasoconstrictor agonists in renal circulation of the rat, *Kidney International* 63(6): 2178 (2003) Recuperado 24 de julio de 2010, de <http://www.nature.com/ki/journal/v63/n6/full/4493688a.html>
- ²⁵⁰ JR Wilson, TJ Biden and RI Ludowyke, Increases in phosphorylation of the myosin II heavy chain, but not regulatory light chains, correlate with insulin secretion in rat pancreatic islets and RINm5F cells, *Diabetes* 48: 2383-2389 (1999) Recuperado 24 de julio de 2010, de <http://diabetes.diabetesjournals.org/content/48/12/2383.abstract>
- ²⁵¹ Wood, K. W., Cornwell, W. D. & Jackson, J. R. Past and future of the mitotic spindle as an oncology target. *Curr. Opin. Pharmacol.* 1, 370-377 (2001) Recuperado 24 de julio de 2010, de <http://www.cytokinetics.com/pdf/CurrentOpinions2001.pdf>
- ²⁵² David T. Miyamoto, Zachary E. Perlman, Timothy J. Mitchison, and Mimi Shirasu-Hiza, Dynamics of the mitotic spindle - potential therapeutic targets, *Progress in Cell Cycle Research* 5: 349-360, (2003) Recuperado 24 de julio de 2010, de <http://mitchison.med.harvard.edu/publications/PCCR5chap35.pdf>
- ²⁵³ Greg M. Cole and Sally A. Frautschy, Animal Models for Alzheimer's Disease, *Alzheimer's Disease Review* 2, 2-10, 1997. Recuperado 24 de julio de 2010, de <http://www.mc.uky.edu/adreview/Vol2/Cole/cole.pdf>
- ²⁵⁴ R. R. West, T. Malmstrom, and J. R. McIntosh, Kinesins klp5+ and klp6+ are required for normal chromosome movement in mitosis, *J. Cell Sci.*, January 3, 2002; 115(5): 931 - 940. Recuperado 24 de julio de 2010, de <http://jcs.biologists.org/cgi/content/full/115/5/931>
- ²⁵⁵ Ahmad, F. J., Yu, W., McNally, F. J. and Baas, P. W., An essential role for katanin in severing microtubules in the neuron. *J. Cell Biol* 145, 305-315. (1999). Recuperado 24 de julio de 2010, de <http://www.jcb.org/cgi/content/abstract/145/2/305>
- ²⁵⁶ Adam Smith, Screening for drug discovery, *Nature* 418(6896): (2002) Recuperado 24 de julio de 2010, de <http://www.nature.com/nature/techfeatures/6896.html>
- ²⁵⁷ Lisa Melton, Pharmacogenetics and Genotyping, *Nature* 422 (6933): (2003) Recuperado 24 de julio de 2010, de <http://www.nature.com/nature/journal/v422/n6934/full/422917a.html>
- ²⁵⁸ David Gems y Joshua J. McElwee, Ageing: Microarraying mortality, *Nature* 424, 259 - 261 (2003) Recuperado 24 de julio de 2010, de http://www.nature.com/cgi-taf/DynaPage.taf?file=/nature/journal/v424/n6946/full/424259a_fs.html
- ²⁵⁹ Tongqing Zhou, et al. Base estructural de neutralización amplia y potente del VIH -1 por el anticuerpo VRC01. *Science* DOI: 10.1126/science.1192819 Recuperado 24 de julio de 2010, de <http://www.sciencemag.org/cgi/content/abstract/science.1192819>
- ²⁶⁰ Stéphane Brunet & Isabelle Vernos, Chromosome motors on the move, *EMBO Reports* 2, 8, 669-673 (2001) <http://www.nature.com/cgi-taf/DynaPage.taf?file=/embor/journal/v2/n8/full/embor362.html>

-
- ²⁶¹ Arshad Desai, Heather W. Deacon, Claire E. Walczak, and Timothy J. Mitchison, A method that allows the assembly of kinetochore components onto chromosomes condensed in clarified *Xenopus* egg extracts, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA. Cell Biology* 94: 12378–12383 (1997) Recuperado 24 de julio de 2010, de <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?tool=pubmed&pubmedid=9356457>
- ²⁶² Putkey, Thorsten Cramer, Mary K. Morphey, Alain D. Silk, Randall S. Johnson, J. Richard McIntosh and Don W. Cleveland, Unstable Kinetochore-Microtubule Capture and Chromosomal Instability Following Deletion of CENP-E, Frances R. *Developmental Cell*, 2002, 3:3:351-365 Recuperado 24 de julio de 2010, de [http://www.cell.com/developmental-cell/abstract/S1534-5807\(02\)00255-1](http://www.cell.com/developmental-cell/abstract/S1534-5807(02)00255-1)
- ²⁶³ Abrieu, Ariane; Kahana, Jason A.; Wood, Kenneth W.; Cleveland, Don W., CENP-E as an essential component of the mitotic checkpoint in vitro, *Cell (Cambridge, Massachusetts)* (2000), 102(6), 817-826 CODEN: CELLB5; ISSN: 0092-8674. English. Recuperado 24 de julio de 2010, de <http://www.cell.com/content/article/abstract?uid=PIIS0092867400000702>
- ²⁶⁴ T. J. Mitchison and E. D. Salmon, Mitosis: a history of division, *NATURE CELL BIOLOGY VOL 3* (2001) Recuperado 24 de julio de 2010, de <http://vcampus.uom.ac.mu/upload/public/2003512103341.pdf>
- ²⁶⁵ Bahram Houchmandzadeh, John F. Marko, Didier Chatenay, and Albert Libchaber, Elasticity and Structure of Eukaryote Chromosomes Studied by Micromanipulation and Micropipette Aspiration *J. Cell Biol.* Vol 139, Number 1, p.p. 1-12 (1997) Recuperado 24 de julio de 2010, de <http://www.jcb.org/cgi/content/full/139/1/1>
- ²⁶⁶ Hironori Funabiki and Andrew W. Murray. The *Xenopus* Chromokinesin Xkid Is Essential for Metaphase Chromosome Alignment and Must Be Degraded to Allow Anaphase Chromosome Movement *Cell*, 102: 411–424 (2000) Recuperado 24 de julio de 2010, de <http://mcb.berkeley.edu/courses/mcb230/Disc4/XKID.pdf>
- ²⁶⁷ A Microscopic Mechanism for Muscle's Motion, arXiv:physics/0307013 v1 2 Jul 2003 Recuperado 24 de julio de 2010, de http://arxiv.org/PS_cache/physics/pdf/0307/0307013.pdf
- ²⁶⁸ Gary Meyer and Eva L. Feldman, Signaling mechanisms that regulate actin-based motility processes in the nervous system, *Journal of Neurochemistry*, 83(3): 490-503(2002) Recuperado 24 de julio de 2010, de <http://www.jneurochem.org/cgi/content/full/83/3/490>
- ²⁶⁹ R. Dean Astumian · Imre Derényi, Fluctuation driven transport and models of molecular motors and pumps, *Eur Biophys J* 27: 474–489(1998) Recuperado 24 de julio de 2010, de <http://angel.elte.hu/~derenyi/publ/ebj.pdf>
- ²⁷⁰ Winds, Bubbles, & Explosions: EFFECTS OF ANISOTROPIC THERMAL CONDUCTION ON X-RAY EMISSION FROM SNRS, A Conference to Honour John Dyson. Pátzcuaro, Michoacán, México, 9-13 September 2002. Editors: S. J. Arthur & W. J. Henney, Instituto de Astronomía, Universidad Nacional Autónoma de México. Recuperado 24 de julio de 2010, de http://www.astrosmo.unam.mx/rmaa/RMxAC..15/PDF/RMxAC..15_velazquez.pdf
- ²⁷¹ **Roland Stracke**, Physical and technical parameters determining kinesin-driven microtubule motility in vitro, Foresight Institute, Recuperado 24 de julio de 2010, de <http://www.foresight.org/Conferences/MNT7/Papers/Stracke/>
- ²⁷² Stephen L. Rogers, Ryan L. Karcher, Joseph T. Roland, Alexander A. Minin, Walter Steffen, and Vladimir I. Gelfand, Regulation of Melanosome Movement in the Cell Cycle by Reversible Association with Myosin V, *The Journal of Cell Biology*, 146(6): 1265-1276(1999) <http://www.jcb.org/cgi/content/full/146/6/1265>

-
- ²⁷³ Strychalski W, Adalsteinsson D, Elston TC. A cut-cell method for simulating spatial models of biochemical reactions in arbitrary geometries. *Comm. in Appl. Math. and Comp. Sci.* 2010; 5(1): 31-53. Recuperado 24 de julio de 2010, de <http://elston.med.unc.edu/portal/images/stories/StrychalskiAdalsteinssonPDF.pdf>, http://elston.med.unc.edu/portal/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=48&Itemid=61
- ²⁷⁴ Charles S. Peskin, Dwight You., and Timothy C. Elston. Protein Flexibility and the Correlation Ratchet. *SIAP* 61 (3):776-791 (2000) Recuperado 24 de julio de 2010, de http://elston.med.unc.edu/images/stories/elston_siam_2000_B.pdf
- ²⁷⁵ Reimann P, Elston TC. Kramers' rate for thermal plus dichotomous noise applied to ratchets. *Phys Rev Lett.* 77(27): 5328-5331. (1996) Recuperado 24 de julio de 2010, de http://prl.aps.org/abstract/PRL/v77/i27/p5328_1
- ²⁷⁶ Elston, T. 2000. Models of posttranslational protein translocation. *Biophys. J.* **79**, 2235-2251. Recuperado 24 de julio de 2010, de http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B94RW-4TYB1G0-3&_user=130907&_coverDate=11%2F30%2F2000&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_sort=d&_docanchor=&view=c&_acct=C000004198&_version=1&_urlVersion=0&_userid=130907&md5=6fa1997854aee0332d3228dfbd4b1a7e
- ²⁷⁷ Elston, T. and T. Kepler. 2001. A Linear Two-State Model with Complex Dynamics. *PLA.* **280**:204-208. Recuperado 24 de julio de 2010, de <http://elston.med.unc.edu/images/stories/ElKep01.pdf>
- ²⁷⁸ Mogilner, A. T. Elston, H. Wang, and G. Oster. Molecular Motors: Examples. In *Computational Cell Biology*, C.Fall,E. Marland, J. Tyson, and J. Wagner, Eds. 2002. (Springer, NY), 356-380 Recuperado 24 de julio de 2010, de <http://elston.med.unc.edu/images/stories/chap13.pdf>
- ²⁷⁹ Mogilner, A. T. Elston, H. Wang, and G. Oster. Molecular Motors: Theory. In *Computational Cell Biology*, C.Fall,E. Marland, J. Tyson, and J. Wagner, Eds. 2002. (Springer, NY), 321-355. Recuperado 24 de julio de 2010, de <http://elston.med.unc.edu/images/stories/chapt12.pdf>
- ²⁸⁰ Elston TC. The brownian ratchet and power stroke models for posttranslational protein translocation into the endoplasmic reticulum. *Biophys J.* 2002 Mar;82(3):1239-53 Recuperado 24 de julio de 2010, de http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B94RW-4TY8MMK-C&_user=10&_coverDate=03%2F31%2F2002&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_sort=d&_docanchor=&view=c&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=eae390da518374d3c32037e597c746bd
- ²⁸¹ Wang H, Peskin CS, Elston TC. A robust numerical algorithm for studying biomolecular transport processes. *J Theor Biol.* 2003 Apr 21;221(4):491-511 Recuperado 24 de julio de 2010, de http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6WMD-48D3CJ9-3&_user=130907&_rdoc=1&_fmt=&_orig=search&_sort=d&view=c&_acct=C000004198&_version=1&_urlVersion=0&_userid=130907&md5=974d312197c2fe659f11ebd9a60f6a5f
- ²⁸² Fricks J, Wang H, Elston TC. A numerical algorithm for investigating the role of the motor-cargo linkage in molecular motor-driven transport. *J Theor Biol.* 2006 Mar 7;239(1):33-48 Recuperado 24 de julio de 2010, de http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6WMD-4GYNYKH-2&_user=130907&_rdoc=1&_fmt=&_orig=search&_sort=d&view=c&_acct=C000004198&_version=1&_urlVersion=0&_userid=130907&md5=fc4d18cfb592a36589aefd2d2b06ce90
- ²⁸³ Wang X, Hao N, Dohlman HG, Elston TC. Bistability, stochasticity, and oscillations in the mitogen-activated protein kinase cascade. *Biophys J.* 2006 Mar 15;90(6):1961-78 Recuperado 24 de julio de 2010, de

http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B94RW-4TT2KGY-C&_user=10&_coverDate=03%2F15%2F2006&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_sort=d&_docanchor=&_view=c&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=9a8aa95fa4ecc4baa9c617f949be7905

²⁸⁴ Tsygankov D, Serohijos AW, Dokholyan NV, Elston TC. Kinetic models for the coordinated stepping of cytoplasmic dynein. *J Chem Phys.* 2009 Jan 14;130(2):025101 Recuperado 24 de julio de 2010, de http://jcp.aip.org/jcpsa6/v130/i2/p025101_s1?isAuthorized=no

²⁸⁵ Serohijos AWR, Tsygankov D, Liu S, Elston TC, Dokholyan NV. Multiscale approaches for studying energy transduction in dynein. *Phys Chem Chem Phys.* 2009 Jun 28; 11(24): 4840-50. Recuperado 24 de julio de 2010, de http://elston.med.unc.edu/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=36&Itemid=55

²⁸⁶ J. S. Tirnauer, J. C. Canman, E.D. Salmon, and T. J. Mitchison, EB1 Targets to Kinetochores with Attached, Polymerizing Microtubules, *Mol. Biol. Cell* 13(12): 4308 – 4316 (2002) Recuperado 24 de julio de 2010, de <http://www.molbiolcell.org/cgi/content/full/13/12/4308>

²⁸⁷ J. Zhou, J. Yao, and H. C. Joshi Attachment and tension in the spindle assembly checkpoint *J. Cell Sci.* 115(18): 3547 - 3555(2002) <http://jcs.biologists.org/cgi/content/full/115/18/3547>

²⁸⁸ A. P. Joglekar and A. J. Hunt ,A Simple, Mechanistic Model for Directional Instability during Mitotic Chromosome Movements, *Biophys. J.* 83(1): 42 – 58 (2002) Recuperado 24 de julio de 2010, de <http://www.biophysj.org/cgi/content/full/83/1/42>

²⁸⁹ T. M. Kapoor and D. A. Compton, Searching for the middle ground: mechanisms of chromosome alignment during mitosis, *J. Cell Biol.*; 157(4): 551 - 556.(2002) Recuperado 24 de julio de 2010, de <http://www.jcb.org/cgi/content/full/157/4/551>

²⁹⁰ J. R. LaFountain Jr, R. W. Cole, and C. L. Rieder, Partner telomeres during anaphase in crane-fly spermatocytes are connected by an elastic tether that exerts a backward force and resists poleward motion, *J. Cell Sci.*; 115(7): 1541 - 1549.(2002) <http://jcs.biologists.org/cgi/content/full/115/7/1541>

²⁹¹ R. B. Nicklas, J. C. Waters, E. D. Salmon, and S. C. Ward, Checkpoint signals in grasshopper meiosis are sensitive to microtubule attachment, but tension is still essential *J. Cell Sci.*; 114(23): 4173 - 4183.(2001) Recuperado 24 de julio de 2010, de <http://jcs.biologists.org/cgi/content/full/114/23/4173>

²⁹² The Microtubule-dependent Motor Centromere-associated Protein E (CENP-E) Is an Integral Component of Kinetochores Corona Fibers That Link Centromeres to Spindle Microtubules, *J. Cell Biol* Volume 139, Number 2, p.p.435-447 (1997) Recuperado 24 de julio de 2010, de <http://www.jcb.org/cgi/content/abstract/139/2/435>

²⁹³ Stephen S. Taylor, Deema Hussein, Yunmei Wang¹, Sarah Elderkin* and Christopher J. Morrow Kinetochores localisation and phosphorylation of the mitotic checkpoint components Bub1 and BubR1 are differentially regulated by spindle events in human cells, *Journal of Cell Science* 114, 4385-4395 (2001) Recuperado 24 de julio de 2010, de <http://intl-jcs.biologists.org/cgi/content/abstract/114/24/4385>

²⁹⁴ Bruce F. McEwen, Gordon K.T. Chan, Beata Zubrowski, Matthew S. Savoian, Matthew T. Sauer, and Tim J. Yen, CENP-E Is Essential for Reliable Bioriented Spindle Attachment, but Chromosome Alignment Can Be Achieved via Redundant Mechanisms in Mammalian Cells *Mol Biol Cell* 12 (9): 2776–2789 (2001) Recuperado 24 de julio de 2010, de <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=59712>

²⁹⁵ B.J. Howell, B.F. McEwen, J.C. Canman, D.B. Hoffman, E.M. Farrar, C.L. Rieder, and E.D. Salmon Cytoplasmic dynein/dynactin drives kinetochores protein transport to the spindle poles and has a role in mitotic

spindle checkpoint inactivation The Journal of Cell Biology, Volume 155, Number 7, p.p. 1159–1172 (2001)
Recuperado 24 de julio de 2010, de

<http://www.hsc.wvu.edu/som/bmp/files/cyr/Howell%20et%20al%202001.pdf>

²⁹⁶ B. C. Williams, Z. Li, S. Liu, E. V. Williams, G. Leung, T. J. Yen, and M. L. Goldberg, Zwilch, a New Component of the ZW10/ROD Complex Required for Kinetochore Functions, Mol. Biol. Cell 14(4): 1379 – 1391 (2003) Recuperado 24 de julio de 2010, de <http://www.molbiolcell.org/cgi/content/full/14/4/1379>

²⁹⁷ David J. Sharp, Gregory C. Rogers and Jonathan M. Scholey, Cytoplasmic dynein is required for poleward chromosome movement during mitosis in Drosophilaembryos, Nature Cell Biology Vol 2 p.p. 922-930 (2000) Recuperado 24 de julio de 2010, de <http://www.mcb.ucdavis.edu/faculty-labs/scholey/cytoplasmic%20dynein.pdf>

²⁹⁸ Jennifer D. Banks and Rebecca Heald Chromosome movement: Dynein-out at the kinetochore Current Biology 11:R128–R131(2001) Recuperado 24 de julio de 2010, de <http://www.hsc.wvu.edu/som/bmp/files/cyr/Banks%20and%20Heald%202001.pdf>

²⁹⁹ Ruvolo PP. Ceramide regulates cellular homeostasis via diverse stress signaling pathways. Leucemia 15(8):1153-60 (2001) Recuperado 24 de julio de 2010, de http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11480555&dopt=Abstract

Capítulo IV

Apoptosis

Resumen

Intentamos sentar las bases e introducirnos a los asesinos y las víctimas de este “crimen” y misterio molecular. Discutimos por qué y cómo los resultados de daño en el ADN en la apoptosis sólo afecta a algunas células, y cuáles son las consecuencias si las células con genomas dañados no mueren. Una vez que una célula se ha comprometido a morir, su cadáver debe ser retirado y destruido por las células fagocíticas; la importancia de la apoptosis para el sistema inmune, centrándose en el papel del receptor CD95 de muerte. Es importante identificar los mecanismos moleculares que dan lugar a la apoptosis durante el desarrollo de varios organismos, y que ponen de relieve la conservación de los mecanismos de muerte celular durante la evolución. Es evidente al leer estos comentarios de que la muerte o enfermedad grave puede resultar si las células que deberían morir sobreviven, o las células que deben vivir mueren. Es esencial para la construcción, mantenimiento y reparación de tejidos la capacidad de inducir el suicidio de los supernumerarios, fuera de lugar o de las células dañadas, con alta especificidad y eficiencia. Los estudio de los tres organismos principales de laboratorio - el nematodo, mosca de la fruta y el ratón - indican que el suicidio celular se ejecuta a través de la activación de un programa molecular conservado evolutivamente intrínseco a todas las células de metazoos. Las disfunciones en la regulación o la ejecución del suicidio celular, están implicadas en una amplia gama de anormalidades en el desarrollo y las enfermedades. Es evidente que existe un potencial terapéutico enorme, por ello, la apoptosis es analizada ante las oportunidades y limitaciones de la clínica. Podemos concluir que la biología es la exploración racional de los seres vivos y muertos.

4.1. Apoptosis

La muerte celular programada, o apoptosis, es un campo de investigación científica que intenta explicar el colapso orquestado de una célula, la membrana se ulcera, la contracción del volumen de la célula, la fragmentación de la proteína, condensación de la cromatina y la degradación del ADN seguida de una rápida destrucción.

La apoptosis es una parte esencial de la vida de cualquier organismo multicelular y la forma en que la mayoría de las células mueren se conserva desde gusanos hasta los mamíferos. En un mantenimiento óptimo del cuerpo, significa que alrededor de 10 mil millones de células morirán en un día normal sólo para contrarrestar el número de nuevas células que surgen a través de la mitosis. Durante la apoptosis el ciclo de desarrollo, ayuda a la escultura del cuerpo, forma de los órganos, y tallar los dedos de manos y pies. Tanto el sistema nervioso y el sistema inmunológico surgen a través de la sobreproducción de células, seguido de la muerte de aquellas que no logran establecer conexiones sinápticas funcionales o las especificidades productivas de antígenos, respectivamente. La apoptosis es necesaria para purgar el cuerpo de gérmenes patógenos que invadió las células, pero también es necesaria para eliminar las células inmunes activadas o auto-agresivas. Tal muerte debe estar bien regulada, un desequilibrio apoptótico puede conducir a patologías como problemas de desarrollo, enfermedades autoinmunes, [neurodegeneración](#) o [cáncer](#).

No es sorprendente entonces que la ciencia se esmere en entender cómo las células mueren, cuándo, por qué y cómo, precisamente, y para encontrar las drogas que interfieren con los pasos específicos a lo largo de la vía.

4.2. Filosofía de la muerte celular

La apoptosis -la destrucción regulada de una célula- es un proceso complicado. La decisión de morir no puede tomarse a la ligera, la actividad de muchos genes influye en la probabilidad de que una célula active su programa de auto-destrucción. Una vez que se tome la decisión, la correcta ejecución del programa de apoptosis requiere la activación coordinada y ejecución de los subprogramas de muerte. Aquí debo hacer para revisar los componentes básicos de la maquinaria de muerte, describir cómo interactúan para regular la apoptosis en forma coordinada, y discutir las principales vías que se utilizan para activar la muerte celular.

Animales multicelulares a menudo necesitan deshacerse de las células que están en exceso o que son potencialmente peligrosas. Para ello, utilizan un programa activo molecular específico. Tan

importante como la división celular y la migración celular, regulada (o programada) la muerte celular permite que el organismo pueda controlar estrictamente el número de células y el tamaño de los tejidos; para protegerse de células malignas que amenazan la [homeostasis](#). La muerte celular programada fue descubierta y redescubierta en varias ocasiones por diversos biólogos del desarrollo y [citotecnólogos](#), adquirido un número de nombres distintos en los últimos dos siglos¹. El término apoptosis es definitivamente aprobado, acuñado por Currie y colegas en 1972 para describir un tipo de muerte celular programada que los autores observaron repetidamente en varios tejidos y tipos de células². Los investigadores notaron que estas células mueren y comparten muchas características morfológicas, que eran distintas de las características observadas en las células que sufren la muerte patológica, células necróticas sugirieron que estas características morfológicas compartidas podrían ser el resultado de una muerte celular subyacente común, sostienen la presencia de un sistema de muerte celular endógeno³.

Las [caspasas](#): los verdugos centrales de la mayoría de los cambios morfológicos que se observaron, son causados por un conjunto de [proteasas de cisteína](#) que se activan específicamente en las células apoptóticas. Estas proteasas de muerte son homólogas entre sí, y forman parte de una familia de proteínas conocidas [caspases o caspasas](#)⁴. Las caspasas son altamente conservadas durante la evolución, y se puede encontrar desde los humanos hasta los insectos, nemátodos e hídricos^{5,6,7}. Más de una docena de caspasas se han identificado en seres humanos; cerca de dos tercios de éstas han sido sugeridas para la función en la apoptosis^{7,8}. Todas las caspasas conocidas poseen una cisteína en el sitio activo, sus sustratos se unirán en [Asp-xxx](#) (es decir, después de los residuos de ácido aspártico), la especificidad de sustrato de una caspasa distinta es determinada por los cuatro residuos amino-terminal hasta el punto de corte^{9,10}. Las caspasas se han subdividido en subfamilias en función de su preferencia de sustrato, grado de identidad de la secuencia y las similitudes estructurales¹⁰. Debido a que llevan a la mayoría de los cambios visibles que caracterizan a la muerte celular por apoptosis, las caspasas pueden ser consideradas como los verdugos centrales de la ruta apoptótica. De hecho, se ha logrado que la actividad caspasa se detenga, ya sea por mutación o el uso de inhibidores farmacológicos pequeños, se ralentizará o incluso se puede prevenir la apoptosis⁷. Por lo tanto en las células, el bloqueo de caspasas puede rescatar de su destino condenado de apoptosis a la célula, un hecho que no ha escapado a la atención de la industria farmacéutica¹¹.

[¿Qué es exactamente lo que a las caspasas las hace tan importante para la apoptosis?](#)

La activación de las caspasas no da lugar a la degradación de proteínas celulares al por mayor. Por el contrario, las caspasas escinden selectivamente en un conjunto limitado de proteínas blanco, por

lo general a una, o a lo sumo unas cuantas posiciones en la secuencia principal (siempre después de un residuo de aspartato). Pero también pueden activar las proteínas las caspasas, ya sea directamente, por fuera cortando un dominio regulador negativo, o indirectamente, mediante la eliminación de una subunidad reguladora (ver figura 1).

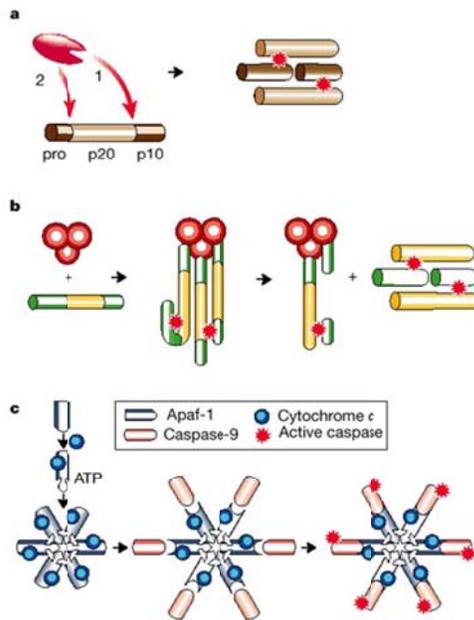


Fig. 1. Mecanismo de activación caspasa.

Varios sustratos caspasa importantes se han constatado en los últimos años. Uno de los descubrimientos más interesantes ha sido la elucidación del mecanismo de activación de la nucleasa responsable de la escalera nucleosomal. Descrita por primera vez por Wyllie¹², esta nucleasa corta el ADN genómico entre **nucleosomas**, para generar fragmentos de ADN con una longitud correspondiente a los números enteros múltiplo de aproximadamente 180 pares de bases. La presencia de esta **escalera de ADN** se ha usado ampliamente como un marcador de muerte celular por apoptosis. En una elegante serie de experimentos, los grupos de Wang y Nagata mostraron que la escalera de ADN nucleasa (ahora conocida como la caspasa activa **DNase** o **CAD**) pre-existe en las células vivas como un complejo inactivo con una subunidad inhibitoria, llamada **ICAD**¹³. La activación de CAD se produce por medio de la segmentación caspasa-3-mediada de la subunidad inhibitoria, lo que resulta en la liberación y activación de la subunidad catalítica¹⁴.

El clivaje de la caspasa-mediada de sustratos específicos también explica varios de los rasgos característicos de la apoptosis. Por ejemplo, para la escisión de las **láminas nucleares** se requiere de la **energía nuclear** y la reducción segregada del citoesqueleto¹⁵. La pérdida de la forma de la célula

generalmente es probable que sea causada por la ruptura de las proteínas del citoesqueleto como **fodrina** y **gelsolina**¹⁶. Por último, aparece el crucero de la caspasa-mediada **PAK2**, miembro de la familia de quinasas activadas por **p21**, parece mediar en la granulación observada en las células apoptóticas. Curiosamente, en este último caso, el crucero de la caspasa se produce entre la subunidad reguladora negativa y la subunidad catalítica, y resulta en una activación constitutiva de **PAK2**¹⁷.

Cerca de 100 **sustratos caspasa** adicionales se han registrado durante los años recientes, y sin duda habrá muchos más¹⁸. ¿Por qué hay tantos sustratos? Tal vez la apoptosis es mucho más complicada de lo que se cree. De hecho, varios de los subprogramas claves de la apoptosis, tales como contracción de la célula y la emisión de señales a favor de inmersión, siguen siendo poco conocidos¹⁹. Alternativamente, es posible que muchos de los sustratos caspasa descritos no son sustratos pertinentes, sino que simplemente "inocentes" que quedan atrapados en la acción. De acuerdo con esta línea de razonamiento, podría haber pequeña selección contra la presencia de sitios fortuitos de desdoblamiento de las proteínas caspasa irrelevantes. Además podría permitir la experimentación de este problema para resolverlo.

4.3. ¿Cómo activar una caspasa?

Dada la gran importancia de las caspasas en el proceso de apoptosis, es razonable proponer una adecuada comprensión de la apoptosis, que nos obligue a entender cómo se activan las caspasas. Como es el caso de la mayoría de las proteasas, las caspasas se sintetizan como **zimógenos** enzimáticamente inertes. Estos zimógenos se componen de tres dominios: un prodomineo N-terminal, los dominios **P20** y **P10**, que se encuentran en la enzima madura. En todos los casos examinados hasta ahora, la enzima madura es un heterotetrámero que contiene dos heterodímeros **P20/P10** y dos sitios activos⁷. Aunque mucho se ha hecho sobre el hecho de que las caspasas activas son dímeros con dos sitios activos, no hay ninguna razón estructural obvia, ¿por qué esto debería ser así?, parece muy posible que las caspasas podrían existir como monómeros activos en las condiciones adecuadas. Tres mecanismos generales de activación de las caspasas se han identificado hasta ahora. Cada uno de ellos se describe brevemente a continuación.

El tratamiento caspasa se activa por ruptura proteolítica del zimógeno entre los dominios **P20** y **P10**, y por lo general también entre los **prodominios** y el dominio **P20**. Sorprendentemente, todos estos lugares de corte ocurren en sitios **ASP-X** (el sitio candidato sustrato de la caspasa), lo que sugiere la posibilidad de activación autocatalítica⁹. De hecho, la manera más simple para activar una

Considerando que el concepto básico es probablemente correcto, los niveles adicionales de regulación sin duda deben existir *in vivo* para modular el proceso.

Asociación con una subunidad reguladora. El mecanismo de activación más complejo descrito hasta ahora es el utilizado por la **caspara-9**. A diferencia de otras caspasas, su procesamiento proteolítico tiene sólo un efecto menor en la actividad catalítica de la enzima²⁴. Más bien, el requisito clave para la activación de la caspara-9 es su asociación con un cofactor de la proteína dedicada, Apaf-1. **Apaf-1** fue identificada a través de un enfoque bioquímico, como una de las dos proteínas que se requieren para la activación de caspara-9 (el **citocromo c**)²⁵. Al principio se cree que sólo se requerirá de forma transitoria la activación de la caspara-9, el complejo Apaf-1/caspase-9, ahora se piensa que representan en realidad la verdadera forma activa de la caspara-9²⁴. Por lo tanto, debemos ver Apaf-1 no sólo como un activador de la caspara-9, sino más bien como una subunidad reguladora esencial de una caspara-9 **holoenzima**. Esta **holoenzima** a menudo denominada **apoptosoma** es un complejo muy grande que podría contener varias proteínas adicionales²⁶.

En resumen, las caspasas efectoras se activan proteolíticamente por una caspara superior, en la mayoría de los casos, mientras que caspasas iniciadoras son activadas a través de interacciones reguladas proteína-proteína. Los mecanismos moleculares reales que median la activación de la caspara iniciadora, aún no están claros y, lo más probable, es que sea más complejo de comprender. Describimos a continuación algunos de los más comúnmente módulos de interacción encontrados.

Los ensamblajes sellan el destino. Cada una de las caspasas **prodominio largo** contiene en su prodominio un módulo de interacción proteína-proteína, que le permite unirse y asociarse con sus reguladores superiores. Caspara 8 y 10 contienen un dominio efector-muerte (**DED**), mientras que la caspara 2 y 9 contienen una activación de las caspasas y de dominio de reclutamiento (**CARD**). Estos dos dominios comparten una identidad de pocas secuencias, pero se pliegan en estructuras tridimensionales muy similares, que constan de seis hélices antiparalelas dispuestas en una clave Griega de reconfiguración^{27,28}. Parece probable que el dominio de muerte, DED y CARD se derivan de un ancestro común de dominio²⁷. La estructura del dominio de muerte, DED y CARD se adapta perfectamente a su función. El paquete de hélices antiparalelas en un núcleo ensamblado, dejan al descubierto grandes superficies en que la evolución ha esculpido los dominios de interacción proteína-proteína. El rostro particular del módulo que se utiliza para la interacción varía mucho de una proteína a otra²⁹. El trabajo hasta ahora sugiere que en el adaptador de muerte por lo general, los módulos median las interacciones intrafamiliares (es decir, dominio de muerte / la muerte de dominio, DED/DED y CARD/CARD). De hecho, los módulos de muerte del adaptador podrían

actuar como plataformas de integración, la unión a varias proteínas diferentes, lo que podría modular su dimerización y activación de la caspasa ahí.

Mantén a tus amigos cerca, pero mantén a tus enemigos más cerca, es decir, [interacciones proteína-proteína regulada](#), también son claves para la comprensión de una segunda serie de reguladores de apoptosis, la familia de [Bcl-2](#). Esta familia se ha dividido en tres grupos, atendiendo a las similitudes estructurales y criterios funcionales. Miembros del grupo I poseen una actividad anti-apoptótica, mientras que los miembros de los grupos II y III promueven la muerte celular.

[¿Cómo la familia Bcl-2 controla la muerte celular?](#) Bcl-2 parece que pasa la mayor parte de su tiempo simplemente tratando de bloquear el próximo movimiento. Muchos miembros de esta familia pueden [homodimerizar](#), pero lo más importante, a favor y en los miembros anti-apoptóticos es que pueden formar heterodímeros³⁰. Debido a que cada miembro de Bcl-2 puede interactuar con otros miembros diferentes, un gran número de combinaciones de [heterodímeros](#) dentro de una célula es posible. En una primera aproximación, con heterodimerización simplemente, se puede considerar el resultado de la neutralización mutua de los obligados en favor de las proteínas anti-apoptóticas. Así, el problema se derrumba en la comparación de los niveles generales de pro y los miembros anti-apoptóticos de la familia: las células con más proteínas pro-muerte son sensibles a la muerte, las células con un exceso de miembros de la familia de protección suelen ser resistentes.

Pero las proteínas Bcl-2 claramente necesitan hacer más que sólo comunicar la una a la otra para que puedan influir en la muerte celular. ¿Cuál es la salida definitiva de todas estas interacciones? En el nemátodo *Caenorhabditis elegans*, la anti-apoptótica Bcl-2 homóloga [CED-9](#) protege a las células de la muerte uniéndose directamente y Apaf-1 homóloga [CED-4](#)³¹. Aunque este es un escenario atractivo, una interacción similar ha sido muy difícil, para detectar en los mamíferos, por lo menos no bajo las condiciones evaluadas hasta el momento³². Más bien, la función clave de miembros de la familia Bcl-2 parece ser la de regular la liberación de factores pro-apoptóticos, en particular, el [citocromo c](#), desde el compartimiento de [intermembrana mitocondrial](#) hasta el [citosol](#)³⁰.

[Las mitocondrias - el foro de la muerte-](#). La mitocondria no sólo da poder a la célula, es también su arsenal. Las mitocondrias poseen un potente coctel de proteínas pro-apoptóticas. El más destacado de ellos es el [citocromo c](#), el transportador de electrones. Los trabajos en los últimos años ha revelado que el [citocromo c](#) está lejos de ser inocuo, además de su participación en la fosforilación oxidativa mitocondrial, la proteína es uno de los componentes (además de la proteína adaptadora Apaf-1) para realizar la activación de la caspasa-9 en el [citosol](#)²⁵.

Exactamente cómo **citocromo c** gestiona el cruce de la membrana externa mitocondrial no se conoce todavía, pero está claro que la familia Bcl-2 está íntimamente involucrada en la regulación de este proceso. Por ejemplo, la adición de pro-apoptóticas Bcl-2 de las mitocondrias aisladas, es suficiente para inducir la liberación de **citocromo c**, mientras que la sobreexpresión de Bcl-2 la evitará³³.

¿Cómo Bcl-2 regula la salida de citocromo c? Citocromo c de salida es una característica casi universal de la muerte celular por apoptosis. Sin embargo, en algunos casos, es un evento muy tardío. Por ejemplo, la apoptosis inducida por receptores de muerte a menudo no pasa por la vía mitocondrial³⁴. Como era de esperar, este tipo de muertes son relativamente insensibles a la protección de Bcl-2 y a la liberación de citocromo c en el citosol, es probable que sea el resultado de la activación de las caspasas, en vez de su causa.

Antídotos apoptóticos y los anti-antídotos. ¿Es la liberación de factores pro-muerte de las mitocondrias en realidad el punto de no retorno? Varias líneas de evidencia sugieren que las células de vez en cuando todavía pueden ser rescatadas en este punto, por lo menos por un tiempo. En primer lugar, los inhibidores farmacológicos de las caspasas a menudo (pero no siempre) rescatan las células de la apoptosis³⁵. En segundo lugar, la caspasa-3 y caspasa-9 en ratones muestran una reducción de la apoptosis neuronal durante el desarrollo y una indiferencia importante en la apoptosis³⁶. En tercer lugar, los mamíferos (así como la mosca de la fruta *Drosophila* y algunos virus) llevan una familia de genes que codifican potentes inhibidores caspasa, conocidos como los inhibidores de la apoptosis-(IAP)³⁷. No habría ninguna razón para la existencia de estas proteínas, si no podían influir en el proceso de apoptosis. Sobre la base de lo anterior, podría parecer que las células sufren de un caso terminal de indecisión a la hora de la muerte celular por apoptosis, dejando la señalización apoptótica por senderos interminables. Pero esta impresión es errónea. De hecho, muy por el contrario, la vía apoptótica contiene una serie de pasos de amplificación y bucles de retroalimentación positiva que aseguran que una célula o bien se comprometa plenamente con la muerte o se abstenga de ella por completo. Por ejemplo, el hecho de que son sustratos de procaspasas los que aseguran la conversión rápida y completa de un grupo de proenzimas, aunque sólo unas pocas moléculas se activa inicialmente⁸. Del mismo modo, es probable que la **retroalimentación positiva** sea entre la activación de la caspasa y la salida de citocromo c desde la mitocondria³⁸.

Pero para los **bucles** de retroalimentación positiva, se requiere la presencia de topes y/o amortiguadores, o incluso la más pequeña perturbación que finalmente conduciría a la plena activación y la muerte por apoptosis de la célula. Las proteínas IAP bien podrían actuar como

amortiguadores de tal manera. Es posible, por ejemplo, que los IAP no sean para proteger a las células de los ataques suicidas frontales, sino más bien para aplastar a la activación de la caspasa espurio espontánea. Esta idea se ve reforzada por la reciente identificación de un inhibidor de la IAP en mamíferos, conocido como **Smac** o **DIABLO**³⁹. Smac/DIABLO se une a los miembros de la familia IAP neutralizando su actividad anti-apoptótica. Lo más interesante de Smac/DIABLO es que normalmente es una proteína mitocondrial, pero es liberada en el citosol de las células inducidas a morir, probablemente siguiendo la misma ruta de salida del citocromo c.

¿La activación de la caspasa, es característica definitoria de la muerte celular por apoptosis? Como mencionamos al comienzo de esta revisión tutorial, la mayoría de las características morfológicas se utilizan para describir inicialmente la muerte celular apoptótica, es la caspasa-dependiente. Pero el programa apoptótico es mucho más que las caspasas, y en muchos tipos de células, la activación del programa apoptótico conduce inevitablemente a la muerte, con o sin caspasas⁴⁰. Lo ideal sería que nuestra clasificación definitiva de la muerte estuviera determinada no por la morfología, sino por lo que se activa en las vías moleculares en la célula que muere. Para ello será necesario el desarrollo de cada vez más ensayos sofisticados para identificar proteínas apoptóticas.

El campo de la investigación de la apoptosis si bien, se ha ampliado como resultado de las cuidadosas observaciones y deducciones astutas de un grupo de patólogos dedicados. Como dijo Yogi Berra, "Usted puede observar mucho observando lo observable". Aunque muchas de las proteínas apoptóticas clave se han identificado, aun en su mayoría están en la oscuridad, como los mecanismos moleculares de la acción o la activación de estas proteínas.

Mientras que los filósofos buscan el significado de la vida, se observa que los biólogos celulares cada vez más están interesados en el significado de la muerte. Apoptosis, la marca celular no deseada de señales del reconocimiento directo, inmersión y la degradación por los fagocitos. Lejos de ser el final de la historia, estos eventos permiten que las células en liquidación puedan conferir sentido a la muerte celular. Pero si la fagocitosis "spin doctors" recibe o transmite mensajes equivocados, surge un serio problema⁴¹.

4.4. Desafiando a la muerte después del daño en el ADN

El daño en el ADN con frecuencia desencadena la muerte por apoptosis. La decisión irreversible de morir puede ser facilitada o anticipada mediante la integración de una amplia variedad de estímulos dentro y alrededor de la célula. Aquí abordamos algunas cuestiones fundamentales que surgen de este modelo. ¿Por qué el daño del ADN inicia la apoptosis, en primer lugar en las células dañadas,

¿cuáles son las alternativas a la muerte y por qué deben ser seleccionadas en algunas circunstancias pero no en otras? ¿Qué señales de registro de daños en el ADN y cómo inciden en las vías efectoras de la apoptosis? ¿Existe un complejo suborganelo apoptosoma para lograr la integración de las señales de la muerte dentro del núcleo, así como lo hay en el citoplasma? y ¿cuáles son las consecuencias del fracaso para iniciar la apoptosis en respuesta al daño del ADN?

Con pocas excepciones conocidas, el programa que detiene la apoptosis de las células de los mamíferos depende de la activación de las caspasas intracelulares y su modificación de sustratos proteicos en el núcleo y el citoplasma. Dos procesos se encuentran justo a la entrada de estos eventos efectoras. La primera es la activación de las vías de señalización mediada por receptores de muerte, que en última instancia de activación es por caspasa-8 y se ponen de manifiesto por la interacción de CD95 (Apo-1/Fas). La segunda se origina en las mitocondrias, que son un objetivo central para el estrés oxidativo intracelular. Hicimos hincapié en las mitocondrias de liberación de un conjunto de moléculas (citocromo c, Apaf-1 y factor de iniciación de la apoptosis), dos de los cuales contribuyen a un clúster de suborganelo molecular llamada apoptosoma, que es el responsable de la activación de la caspasa-9⁴². Esta vía puede ser profundamente influenciada por los dos miembros pro-apoptóticos y anti-apoptóticos de la familia Bcl-2, que a su vez se modifican en respuesta a factores de supervivencia local, por fosfoinosítidos quinasa-3 (PI(3)K) y Akt^{43,44,45}.

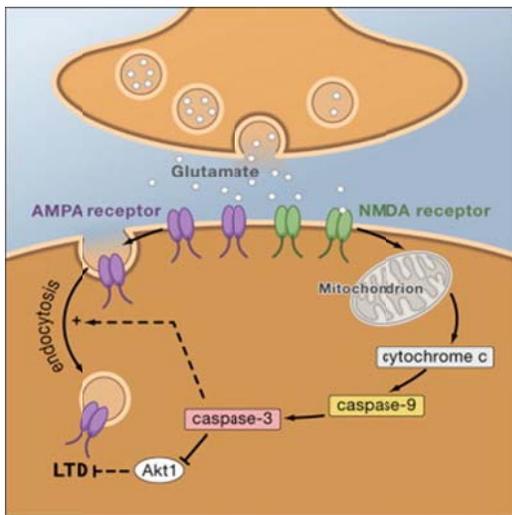


Fig. 3. Apoptosis vía PI3K y Akt.

Nos referimos a la relación entre el daño del ADN y del programa terminal de apoptosis. Debido a sus funciones normales de la demanda estructural y la integridad de secuencia durante cientos de millones de pares de bases no redundante, el genoma de los mamíferos presenta un objetivo enorme de agentes genotóxicos. Por otra parte, el ADN es altamente reactivo y es fácilmente alterado por

los procesos celulares, como la oxidación. Una estimación es que uno se somete a cerca de 100,000 modificaciones del genoma por día, cada una con una probabilidad finita de daños en los residuos⁴⁶. Las proteínas de la cromatina en la cual el ADN se inserta podrían ofrecer cierta protección frente a daños, así como prestar poderosos mecanismos de reparación existentes para restablecer la estructura del ADN y la secuencia de daños una vez producido. Sin embargo, los procesos vitales de la replicación, transcripción e incluso la propia reparación requiere el reordenamiento de la cromatina, lo que implica períodos durante los cuales podría ser vulnerable el ADN. La apoptosis es numéricamente importante como un resultado posible de daño en el ADN. ¿Por qué es necesario para las células adoptar esta estrategia, aparentemente inútil junto a la reparación?

¿Por qué debería iniciar la apoptosis cuando hay daño en el ADN?

Las células son muy diferentes en sus respuestas al ADN dañado⁴⁷. Esto enfatiza que la apoptosis no es una consecuencia inevitable de daño en el ADN. Así que ¿por qué deberían ser?

Aunque la apoptosis está uniformemente presente en metazoos, tanto como en un programa de desarrollo y en algunos casos como una respuesta a la lesión, todavía hay controversia sobre su existencia en organismos unicelulares⁴⁸. Ciertamente, el genoma de la levadura no codifica una proteína que, en metazoos, tiene la capacidad de transducir los estímulos del ADN dañado en el programa de apoptosis con gran eficiencia: p53⁴⁹. Incluso en los mamíferos p53 se activa con frecuencia por una lesión del ADN para servir a fines distintos de la apertura de apoptosis⁴⁷. Esto plantea la posibilidad de que el acoplamiento de daño en el ADN y la apoptosis pueden ser una estrategia, una adaptación de las respuestas a otras lesiones, para hacer frente a ciertos problemas de organización del tejido metazoos, depende absolutamente de la capacidad de sus células constitutivas de relacionarse entre sí. A través de la célula-célula y célula-matriz de comunicación, las funciones de reproducción, la diferenciación y el movimiento son preparados y limitados topológicamente. Algunos de estos procesos son difíciles de revertir o corregir en caso de fracaso, pero el fracaso nunca está lejos. Una dosis media de un sólo gen APC, que codifica la proteína oncosupresor Poliposis Adenomatosa del Colon hace que el epitelio intestinal sea susceptible al desarrollo de las células con la percepción inexacta de la polaridad y la posición, y la pérdida de retención en la replicación: las células fundadoras de adenomas⁵⁰. Es posible para las células en los tejidos metazoos salvaguardar todas las transiciones de fase importante de su vida útil contra las lesiones inducidas por errores genéticos mediante su vinculación condicionalmente a un programa de muerte, en la escultura de órganos durante el desarrollo.

Modos de morir que son menos activos que la apoptosis, son intolerablemente perjudiciales para la organización del tejido. Por otra parte, la presencia de ADN libre que termina en una célula que mantiene una capacidad de reparación del ADN, conduce a la activación de la poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP) y como consecuencia el agotamiento de la energía celular⁵¹. Los grupos resultantes de las células muertas, distorsionarían la ruta crítica de células en curso y célula-matriz de señalización de un tejido metazoos. Por el contrario, la apoptosis está diseñada para eliminar las células de los tejidos rápidamente, marcándolas para la fagocitosis y el reciclaje de sus moléculas constitutivas, mientras que claramente retrasan el agotamiento de la energía por desacoplamiento (a través de la activación de la caspasa) de los dominios catalíticos y de unión al ADN de la PARP. Por implicación, el umbral para la activación de la apoptosis en respuesta al daño del ADN se puede establecer: las células madre del [tejido y de sus hijas que pueden tener daños se eliminan por apoptosis en respuesta a estímulos con daños menos](#) severos que los necesarios para matar a otros miembros del mismo linaje, si es que el daño es intrínsecamente letal para estas células⁵². El gen segador de *Drosophila* es un buen ejemplo de configuración de umbral: en su ausencia, la resistencia de los embriones de *Drosophila* a la muerte celular después de la radiación ionizante es mayor, cerca de 1,000 veces⁵³. De hecho, la tendencia general al suicidio de las células madre heridas es un testimonio de las medidas extremas adoptadas para contrarrestar la amenaza planteada por los progenitores que podrían haber adquirido un genoma defectuoso. El incumplimiento de iniciar la apoptosis en respuesta a lesiones del ADN de varios tipos se asocia con la aparición de células con una prevalencia a la mutación de uno o dos órdenes de magnitud por encima del objetivo de fondo⁵⁴. ¿Cómo, entonces, el daño de ADN se identifica y se relaciona con el programa de apoptosis?

[Anatomía molecular de una respuesta al ADN dañado.](#)

La estrategia para hacer frente a el ADN dañado en eucariotes se puede dividir en tres componentes: el [reconocimiento del ADN dañado, un período de evaluación de daños \(impuesto por los puestos de control\)](#), y la aplicación de la respuesta apropiada ([reparación del ADN o la muerte celular](#)). Estos procedimientos no se activan de forma lineal simple, porque el reconocimiento de daños provoca múltiples señales sincrónicas que pueden desencadenarse tanto en la reparación o en los procesos apoptóticos. Los puestos de control tienen un papel fundamental en el sistema de respuesta al daño, ya que proporcionan la oportunidad de comprobar la adecuación del suicidio sobre la reparación. Los puestos de control establecen relaciones entre los procesos celulares de modo que la ejecución de un proceso depende de la finalización con éxito de una actividad anterior no relacionada⁵⁵. El puesto de control para supervisar la replicación exacta del genoma antes de

permitir la división celular es un ejemplo. En el contexto de los daños del ADN, los puestos de control son barreras para evitar la perpetuación de los genomas dañados. Estos pueden ser levantados una vez recuperado el genoma. De vez en cuando, las mutaciones afectan a los genes de los puestos de control, la consecuencia es la pérdida de control de calidad sincrónica que puede tener resultados desastrosos, como se ve en los genomas desestabilizados que son característicos del cáncer⁵⁶. La existencia de múltiples puntos de contacto entre el puesto de control y el de los programas de apoptosis podría explicar la heterogeneidad de los acontecimientos posteriores en la respuesta al daño del ADN. Estas señales mixtas podrían obligar a una célula a morir incluso cuando las máquinas de reparación del ADN han sido exitosamente desplegadas⁵⁷.

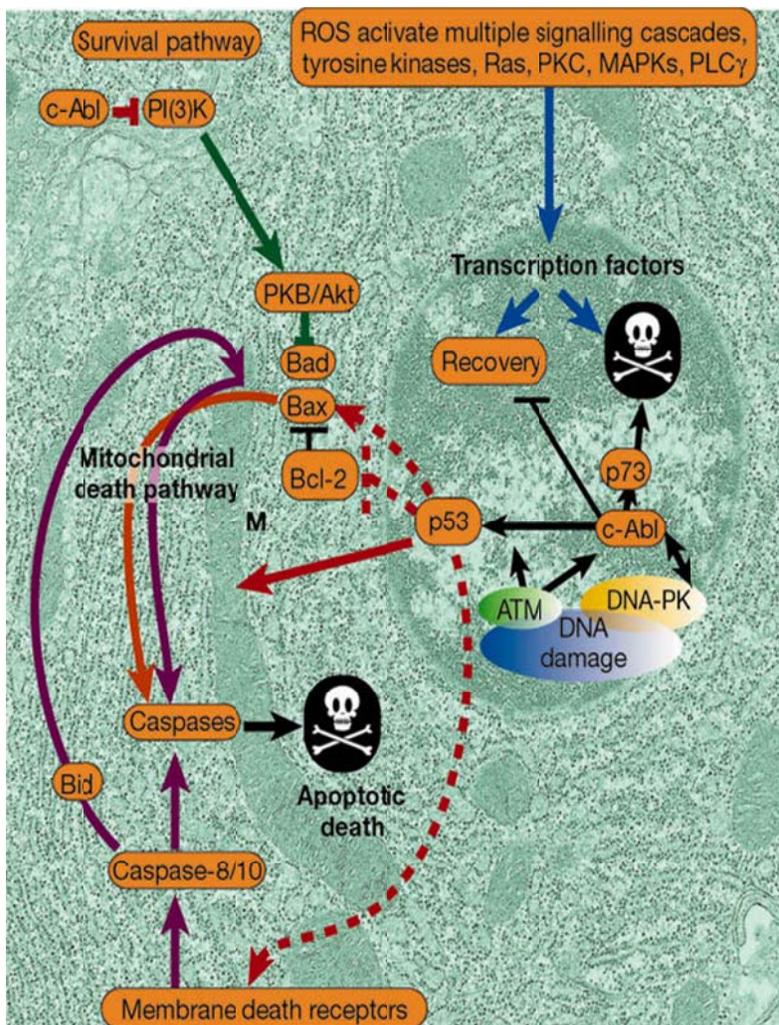


Fig. 4. Vías apoptosis o de supervivencia.

La figura 4 muestra las opciones de reparación de ADN, importantes en una célula de mamífero. En algunos casos, grandes complejos de proteínas deben reunirse de forma secuencial sobre la lesión.

Esto plantea la cuestión crítica de cómo los detectores de daño en el ADN deben ser distribuidos de una manera que les permita examinar el genoma completo. Aunque los sitios "activos de reparación" por escisión de nucleótidos (NER) *repairosoma* sí pueden atar a los complejos que, naturalmente, navegan por los hilos de ADN, no todos los procesos de reparación están ligados a la transcripción o replicación. Una solución sería acorrallar a las proteínas de reparación en varios focos principales para la liberación en condiciones de estrés genotóxico. Un ejemplo de esto en los eucariotas simples es la descarga de una proteína de reparación de daños y modificadores de la cromatina de los telómeros de levadura después del tratamiento genotóxico⁵⁸. Los telómeros son secuencias repetitivas de ADN protegidos por la cromatina densamente compacta y son sitios particularmente adecuados para la detección y secuestro de proteínas de reparación. Atada a los complejos del poro nuclear, los telómeros de levadura mantienen un grupo de proteínas de reparación justo debajo de la *membrana nuclear*⁵⁹. Un flujo de los daños inducidos por proteínas de reparación de los mismos podría incluso proporcionar un indicador útil para la gravedad de una lesión en el ADN en particular.

En una sorprendente correlación, los componentes proteicos de los telómeros mamíferos también incluyen proteínas de reparación del ADN⁶⁰. Una explicación de la tendencia unificadora de las proteínas de reparación para atracar en los telómeros podría ser que ellos son los extremos del cromosoma como un corte de doble cadena (DSB), si bien en una forma natural⁶¹. Otros, de origen natural «benigno» DSBs utilizan proteínas de reparación del ADN para los procesos tales como el gen inmunológico *V(D)J*⁶². Del mismo modo, la acumulación de proteínas de reparación en los telómeros podría representar un mecanismo para optimizar el mantenimiento sagaz telomérico. Como los telómeros se acortan con la edad, la exposición posterior de los extremos de los cromosomas puede desencadenar ligaduras de extremo a extremo, que es un resultado catastrófico para la célula y su descendencia. Un puesto de control para las fuerzas de células envejecidas o que sufren apoptosis cuando los telómeros son muy escasos, son necesarios para evitar la muerte⁶³. Un activador del puesto de control sensible a la presencia de ADN de doble cadena sin fin, es la *ATM* (ataxia telangiectasia mutada, <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/ATM>)⁶⁴.

La familia de sensores ATM del ADN dañado.

ATM es una familia de un notable grupo de PI(3)K-quinasas relacionadas que también incluye el ADN *PKcs* (la subunidad catalítica de la proteína quinasa dependiente de ADN)^{65,66} y *ATR* (ataxia telangiectasia Rad3 relacionados)⁶⁷. Estas proteínas son cruciales para detectar el tipo más letal de los daños en el ADN, el *DSB*. *ATM* codifica una proteína con una masa molecular relativa de 350 000 (mr 350K) que contiene un dominio de unión al ADN y el dominio catalítico *PI(3)K*. La

micrografía de fuerza atómica proporciona pruebas convincentes de que están ATM y DNA-PK unidos directamente al ADN en sus extremos libres (ver fig. 5)⁶⁸.

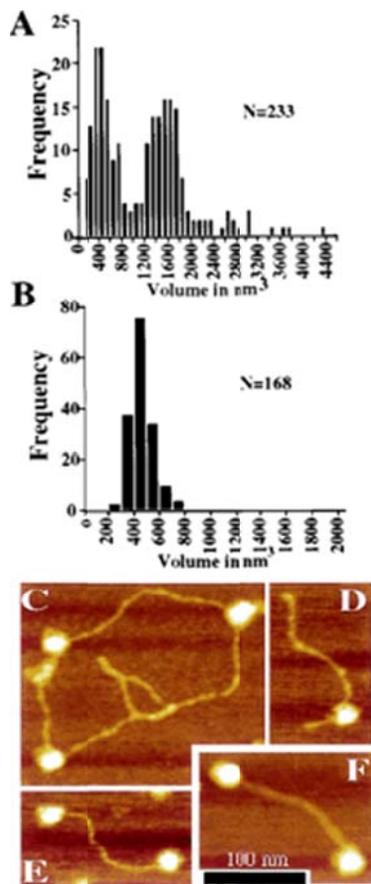


Fig. 5 Análisis de ATM.⁶⁸

Habiendo hecho esto, estas quinasas catalizan cascadas de fosforilación para transmitir señales de daños a los puestos de control y las proteínas de reparación. Con la cinética de su caso, como cascadas pueden funcionar como interruptores moleculares sensibles⁶⁹. Explorando esta cuestión, se prevé que la inestabilidad en los ciclos de fosforilación-desfosforilación podría proporcionar el mecanismo básico de un puesto de control G2/M⁷⁰. El atractivo de este modelo es su capacidad inherente para ratificar cada componente del sistema antes de continuar, uno de los principios centrales del punto de control. En una estimación sorprendente para la sensibilidad de estos sistemas de detección de daños, se ha calculado que un solo DSB puede provocar la detención del ciclo celular⁷¹. Pero ¿por qué son tan grandes las quinasas, cada una con una Mr > 250 K, necesaria para detectar daños en el ADN? Una posibilidad es que estas proteínas podrían proporcionar una plataforma sobre la que otros detectores de proteínas de reparación y montaje pueden actuar.

ATM, ATR y DNA-PK actúan como sensores de puesto de control de la señal al tanto del ciclo celular y la maquinaria de apoptosis. Sin embargo, a pesar de identificar las proteínas implicadas en el reconocimiento inicial y la reparación de daños en el ADN, los medios por los cuales se induce la apoptosis de los eventos terminales no están todavía claros.

Señales de p53 para vías efectoras de apoptosis. p53 proporciona un buen ejemplo de cómo se trabajó la decisión entre la apoptosis y otros destinos que pueden hacer los puntos de control activados por el daño del ADN⁷². El punto de control de activación, con la participación de ATM y otras moléculas de reconocimiento, lleva a la fosforilación de p53, lo que altera su conformación y aumenta su estabilidad. Varios amino-terminal serinas son consistentemente fosforiladas después de la radiación inducida por daño en el ADN, y hay una cierta especificidad del mecanismo. Por ejemplo, la fosforilación de la ATM ocurre preferentemente en la Ser 15, mientras que la ADN-PK modifica Ser 15 y Ser 392^{73, 74}.

Para la mayoría de las poblaciones de células de replicación, aumentan los niveles de p53 a pocos minutos del daño en el ADN y los eventos apoptóticos ocurren dentro de unas horas. Ninguna muerte temprana es vista dentro de los tejidos de ingeniería que no tiene p53⁷⁵. ¿Cómo, entonces, la activación de p53 por daño en el ADN conduce a la iniciación de la apoptosis? Varios reguladores del ciclo celular son inducidos por p53, por ejemplo de p21, GADD45. Otras proteínas inducidas incluyen Bax, CD95, DR5 (un receptor para el ligando TRAIL muerte)⁷⁶. Sin embargo, la importancia de estas inducciones sigue siendo un tanto opacas, ya que algunas células de Bax^{-/-} y florines (CD95-inactivo) en ratones muestran sensibilidad a la radiación normal⁷⁷. Por otra parte, la inducción CD95 depende de un elemento de respuesta de p53 en el primer intrón que se activa por igual por p53 de tipo silvestre y mutantes puntuales que están inactivos en el inicio de la apoptosis⁷⁸. Una proteína más importante que p53 inducida es MDM2⁷⁹. Esta escolta a p53 en el núcleo y para los objetivos de la degradación de proteasoma, garantizan así que la señal de p53 es transitoria y la controla cuidadosamente.

E2F-1 activo y la apoptosis. El segundo candidato que une el daño del ADN a la apoptosis es el factor de transcripción E2F-1. Esta proteína se libera del Rb, cuando está fosforilado durante la progresión del ciclo celular a través de G1. Concomitante con la inducción de los genes precoces inmediatos de la replicación del ADN (incluyendo, c-myc), E2F-1 con DP-1⁸⁰. Ahora se sabe que tanto E2F-1 y p53 se encuentran dentro de una vía de daños en el ADN⁸¹ y se estabilizan después de la exposición a las radiaciones ionizantes o radiación ultravioleta C. Al igual que p53, E2F-1 se une y se inactiva por hDM2 (la versión humana de MDM2), al mismo tiempo la liberación de DP-1 al núcleo. Por otra parte, la expresión de E2F-1 puede iniciar la apoptosis, incluso en un contexto de

p53-nulo. Por lo tanto, hDM2 puede actuar como un factor de supervivencia, independientemente de su interacción con p53, a través de su capacidad para unirse y desestabilizar E2F-1. En un nuevo desarrollo, se identificó dos grupos E2F-1 y p73 en una vía de apoptosis, proporcionando un mecanismo por el asesinato E2F-1-mediado que puede ocurrir en ausencia de p53^{82,83}.

c-Abl activo y apoptosis. Un tercio de la fosforilación del sustrato de ATM después de la lesión del ADN es la proto-oncoproteína c-Abl. c-Abl es una tirosina quinasa Src con un dominio inusual carboxi-terminal que contiene señales de localización nuclear y la unión a los sitios ADN⁸⁴. De acuerdo con su distribución tanto en el núcleo y el citoplasma, los datos sugieren que la inmunoprecipitación une DNA-PK, ATM, Rad51, Rb, p53 y p73⁸⁵. Después del daño al ADN por la radiación ionizante, c-Abl se activa por fosforilación a través de un mecanismo dependiente de la ATM para aumentar su actividad quinasa. DNA-PK también fosforila c-Abl, que a su vez fosforila ADN PKcs en un mecanismo de retroalimentación que hace que se disocie de la Ku⁸⁶. Aunque c-Abl es conocido por ser un sustrato ATM y puede interactuar con muchas de las nucleoproteínas relacionadas con la respuesta celular al daño del ADN, el significado de la mayoría de sus reacciones no está claro⁸⁹.

Se plantea la cuestión de por qué las señales del daño de ADN para la maquinaria de apoptosis necesitan ser tan redundantes y complejas. Una posible respuesta se deriva de la observación de que muchas de las señales que favorecer la muerte pueden ser anuladas. Presumiblemente los muchos estímulos que llegan a la célula lesionada definen un umbral para la apoptosis, que puede variar con el tiempo. La decisión final para iniciar la apoptosis en lugar de la detención del ciclo celular o la falta de respuesta por cualquiera de las rutas es probable que sea condicionada por la magnitud y duración del estímulo de daño. Asimismo, reflejan el estado de replicación de la célula dañada, su historia reciente, como lo demuestra la disponibilidad de MDM2 o CD95, e incluso su posición, porque el entorno del factor de crecimiento local expresa la proximidad a las células vecinas y la membrana basal^{87,88}.

El apoptosoma nuclear. Jeffrey Nickerson en 1998 comentó: "Hay, sin embargo, dos propiedades de los tumores que son fundamentales y que definen algunos tumores como malignos. Estos son, en primer lugar, las alteraciones en la arquitectura de las células y tejidos y, en segundo lugar, la inestabilidad genética. Ambos de estos sellos del cáncer pueden abordarse mediante el examen de la estructura nuclear."⁸⁹ De hecho, parece que ambos están íntimamente conectados, sistemas de reparación tienen que lidiar con la topología compleja del ADN, probablemente por su anclaje a la matriz nuclear. Además, para enormes complejos nucleares se sabe la coreografía de múltiples funciones nucleares. De hecho, se está acumulando evidencia de que el núcleo es una masa

creciente de estos super complejos, varios de los cuales están fuertemente implicados en la apoptosis y la reparación del ADN⁹⁰. Una de ellas es el cuerpo PML, que toma su nombre del cáncer (leucemia promielocítica) que interrumpe su estructura⁹¹. PML adquiere un gran número de nucleoproteínas, crucial para casi toda la gama de funciones nucleares y las almacena en los órganos de la PML. El modo de esta asociación es en gran parte desconocido, aunque la modificación introducida por el modificador de la ubiquitina-relacionados (SUMO-1) parece ser un mecanismo⁹². PML también puede actuar en concierto con DAXX (un represor transcripcional) para potenciar apoptosis⁹³, una teoría apoyada por la resistencia observada en los sistemas de PML-deficiente a partir de múltiples estímulos de apoptosis⁹⁴.

4.5. CD95 en el sistema inmunológico

Apoptosis en el sistema inmune es un proceso fundamental que regula la maduración de linfocitos, la selección de repertorio de receptores y la homeostasis. Por lo tanto, la muerte por apoptosis es tan esencial para la función de los linfocitos como el crecimiento y diferenciación. Nos centramos en la apoptosis que involucra los receptores de muerte asociados y el papel de CD95 (Apo-1/Fas) en la señalización mediada por células T y el desarrollo de células B y en el transcurso de una respuesta inmune. Obtener una visión de estos procesos mejora nuestra comprensión de la patogénesis de enfermedades como el cáncer, la autoinmunidad y el SIDA; sobre todo nuevos enfoques médicos de las estrategias de tratamiento racional.

El sistema inmune es una sociedad de interacción que consiste en células T y los linfocitos B, células NK o “asesinas natural”, macrófagos y especializadas presentadoras de antígeno (APC) y sus diferentes subclases. La mayoría de los componentes celulares del sistema inmune nacen en la médula ósea. Linfocitos B, células NK y los macrófagos maduran en la médula ósea y en el hígado fetal. Linfocitos T maduran en la médula ósea y en el timo. Células T y células B comparten muchas características de desarrollo, pero están inmersas en la apoptosis⁹⁵.

Las células B. Las células B expresan receptores de la membrana celular (anticuerpos) con una especificidad de antígeno único. Millones de diferentes células B producen anticuerpos y pueden captar a millones de antígenos. La suma de todas las especificidades del anticuerpo se llama «el repertorio de anticuerpos»⁹⁶. Las células B son seleccionadas en la médula ósea sobre la base de la afinidad de sus anticuerpos: Las células con alta afinidad por proteínas derivadas de "yo" se eliminan en los tejidos. Linfocitos B maduros salen de la médula ósea y poblan los órganos linfoides secundarios, el bazo y los ganglios linfáticos y el tejido linfoide asociado al intestino. Una

vez activadas por un antígeno, las células B someten a una segunda ronda de selección en los folículos de los órganos linfoides secundarios, tras lo cual se maduran en células plasmáticas que producen y secretan anticuerpos antígeno-específicos, y luego recircular a la médula ósea⁹⁷.

Las células T

Linfocitos pre-T emigran de la médula ósea al timo. En el timo, maduran y son seleccionados positivamente o negativamente, dependiendo de la afinidad de sus receptores de antígeno de células T (TCR) para la mayor histocompatibilidad (MHC) de antígenos. MHC de clase I y II antígenos son moléculas que muestran fragmentos del péptido de proteínas extrañas. Muestran estos péptidos en la superficie de la célula para su examen por las células T - un proceso llamado "la presentación de antígenos. Cada MHC de clase I o II presenta un fragmento diferente; miles de moléculas de MHC sobresalen de cada célula. La mayoría de los péptidos presentados en el timo se derivan de proteínas propias. Las células T con una alta afinidad por moléculas de MHC y el péptido se eliminan para garantizar la tolerancia a los tejidos normales y prevenir la autoinmunidad. Las células T que interactúan con las moléculas MHC de clase II se convierten en células que expresa la molécula CD4 en su superficie (CD4⁺), y los que tienen afinidad por las moléculas MHC de clase I se convierten en linfocitos T que llevan el antígeno CD8 (CD8⁺). Sólo las células T maduras que producen un TCR funcional abandonan el timo y se corren en los órganos linfoides secundarios. Parejas de células T CD4⁺ funcionan como células T cooperadoras y secretan citoquinas que regulan tanto las respuestas inmune celular o las respuestas de anticuerpos. Parejas de células T CD8⁺ citotóxicos tienen función efectora (asesina) de las células⁹⁸.

Vida y muerte en el sistema inmune

Varias características del sistema inmune son únicas. Una de ellas es su especificidad: el repertorio de linfocitos T y B, inicialmente construido a partir de anticuerpos seleccionados al azar y los genes TCR región variable, es formado por selección para hacer frente, por una parte, con el vasto universo de antígenos y, por otra parte, con el peligro de la autoinmunidad⁹⁸. Otra característica distintiva es su control homeostático: después de una fase de expansión clonal, los linfocitos reaccionan con el antígeno, debe ser valorada de nuevo hasta que guerra de células linfoides alcanza el nivel básico de nuevo⁹⁹. Esto se logra por el equilibrio de ajuste entre el crecimiento o la expansión y la muerte por apoptosis, en general, el sistema inmune produce más células de lo que es necesario, y las células extra se eliminan por apoptosis.

Apoptosis es la forma más común de muerte en las células del sistema inmune. Es sorprendente cómo muchas vías celulares diferentes del sistema inmune pueden elegir morir. En principio, la muerte puede ser por errores cuando los receptores específicos de antígeno de las células linfoides no se estimulan o se ven privados de citocinas tróficas. En una forma más activa, la muerte puede afectar los sistemas muerte-receptor¹⁰⁰. La apoptosis es una característica central de regulación del sistema inmunológico que no es de extrañar que muy poco o demasiado los resultados de la apoptosis se relacionen con enfermedades graves.

El sistema de muerte CD95-CD95L

Un subconjunto de receptores de factor de necrosis tumoral (TNF-R), está involucrado en la muerte de transducción de señales, por lo que se refiere como "receptores de muerte". Los miembros de esta familia contienen desde una hasta cinco repeticiones ricas en cisteína en su dominio extracelular y un dominio de muerte en su cola citoplasmática. El dominio de muerte es esencial para la transducción de la señal de apoptosis. CD95 es un miembro de la familia tal que tiene un papel importante en el sistema inmune. Es una molécula glicosilada ampliamente expresada en la superficie celular en una masa molecular relativa 45,000-52,000 (335 residuos de aminoácidos). Es un tipo transmembrana receptor, puede parecer en una forma soluble, cuya función es muy clara¹⁰¹. La expresión de CD95 puede ser impulsada por las citocinas como el interferón y TNF, también por la activación de los linfocitos^{102,103}. La apoptosis mediada por CD95 está condicionada por su ligando natural, CD95L, es un TNF-relacionado tipo II transmembrana molecular¹⁰⁴ y se expresa en una forma mucho más restringida que la del receptor. Las células asesinas (linfocitos citotóxicos T) eliminan, por ejemplo, las células infectadas por virus y las que expresan CD95L pueden hacerlo mediante la interacción con el receptor CD95^{105,106}.

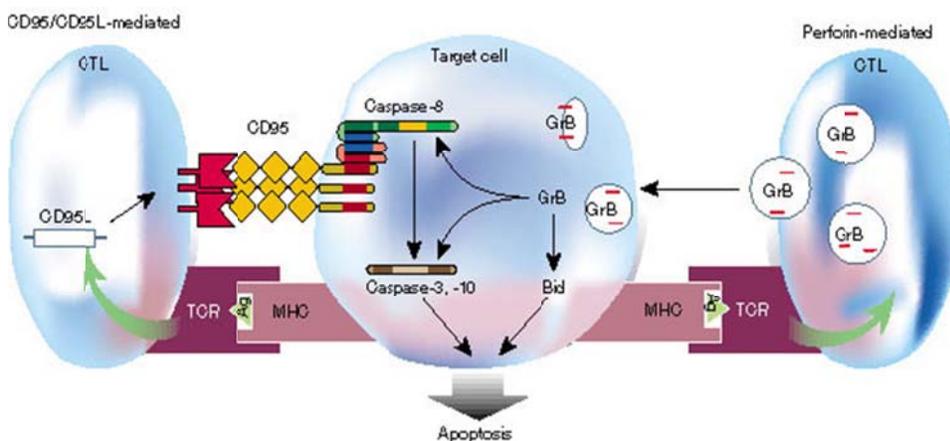


Fig. 6. linfocitos citotóxicos T y CD95.

CD95L se observa desde hace años como la causa de muerte derivada de la célula vesícula¹⁰⁷, pero también puede ser escindida de la membrana por una metaloproteasa¹⁰⁸, mientras que CD95L humano soluble puede inducir apoptosis¹⁰⁹, y la versión soluble en ratón CD95L no puede¹¹⁰.

El CD95 induce la muerte por señalización.

La oligomerización, muy probablemente la trimerización de CD95 es necesaria para la transducción de la señal de apoptosis. Un complejo de proteínas asociadas con CD95 activa¹¹¹. Esta muerte que induce el complejo de señalización (DISC) se forma en cuestión de segundos con la participación de los receptores¹¹². En primer lugar, el adaptador FADD (proteína de la muerte de dominio asociado a Fas, también conocido como Mort1) se une a través de su propia muerte de dominio al dominio de muerte en CD95¹¹³. FADD también lleva a un dominio de muerte-efectora llamado (DED), y a través de la interacción homóloga, los reclutas del DED que contienen procaspasa-8 (también conocido como FLICE). A continuación, la procaspasa-8 se activa y activa la caspasa proteolíticamente 8- se libera en el citoplasma en forma de un heterotetrámero de dos subunidades pequeñas y dos grandes¹¹⁴. Activa caspasa-8 se unirá a varias proteínas en la célula como la procaspasa-3, que da lugar a su activación y la realización del programa de muerte celular. Varias otras proteínas han sido descritas para unirse a CD95 activado, pero su papel exacto e importancia en la regulación de la apoptosis queda por definirse¹¹⁵.

Recientemente, con el uso de la transferencia de energía de la fluorescencia de resonancia, otro modelo de señalización de CD95 se ha elaborado. En dominios extracelular de concentración antes del ligando (PLADs) fueron descritos por CD95 y TNF-R, que se supone a los receptores antes de la unión del ligando. Para evitar que la señalización de los receptores pre asociados se unan, es una situación peligrosa, los bloqueadores de la apoptosis intracelular asociados al receptor se postularon^{116,117}. Sobre la base del modelo PLAD no está del todo claro cómo la unión del ligando interfiere con la asociación PLAD y conduce a la asociación de los receptores, que inicia la apoptosis. Un trabajo más estructural es necesario para resolver estos problemas. Tampoco está claro si el modelo DISC y el modelo PLAD se complementan entre sí para describir inicial eventos de señalización *in vivo*.

Considerando que algunos linfocitos T citotóxicos matan a sus células mediante la activación de los receptores de muerte, otros utilizan la perforina y granzima B (GRB) para eliminar las células

infectadas. Con la ayuda de perforina, GrB encuentra su camino en la celda de destino y puede matar directamente cortando y activando la caspasa-8¹¹⁸ (Fig. 6).

La muerte de los linfocitos T en el timo.

El repertorio de células T se forma en el timo por apoptosis y las señales de supervivencia. Un ratón adulto joven con $(1-2) \times 10^8$ timocitos genera entre 20 y 40 millones de células T nuevas por día¹¹⁹. Pero el número de células T que salen del timo y entran en el torrente de células T periféricas es de sólo 2-3% de la cantidad inicialmente generada. A pesar de la alta tasa de mortalidad de las células T en el timo, sólo un número limitado de células apoptóticas se puede observar en cortes histológicos. Por lo tanto, los timocitos apoptóticos se eliminan de manera eficiente y, lo más importante, esto se logra sin signos de inflamación¹²⁰.

Linfocitos pre-T, tras la entrada en el timo, diferencian y reordenan sus genes TCR. Esas células T que no reordenan sus genes TCR por lo tanto no pueden ser estimuladas por los complejos auto-MHC-péptido que mueren por descuido. En los linfocitos T de ratones transgénicos FADD dominante-negativa la exigencia de señales pre-TCR se pasa por alto¹²¹. En estos ratones, la supervivencia de las células T y la diferenciación se promueven, debido a que es un adaptador FADD esencial de varios discos de los receptores de muerte, estos datos sugieren un papel de receptores de muerte en esta etapa temprana del desarrollo de células T. Timocitos que hayan superado la selección pre-TCR más madura, se desarrollan en células CD4⁺ y CD8⁺ (dobles positivas) a las células T y se someterán a la selección positiva y negativa de afinidad TCR que circulan por las células del estroma del timo. Después de estos procesos de selección, sólo para adultos positivos CD4⁺ MHC de clase II-restringida y CD8⁺ MHC de clase I restringida célula T, abandonan el timo y generan el estanco de células T periféricas. Al igual que cruzar varias fronteras, la célula T cruza varios puestos de control para asegurar la limitación auto-MHC y la auto-tolerancia.¹²²

Inicialmente, la mayoría de los investigadores están de acuerdo en que el sistema CD95 no está involucrado en la selección negativa porque el repertorio de TCR en ratones con un defecto en este sistema (*lpr*, *lprcg* y *gld* ratón) no fue alterado¹²³¹²⁴.

Pero un examen más detallado constató que la selección negativa puede implicar el sistema CD95 en las células T antígeno en el encuentro de alta concentración¹²⁵. El papel de los demás miembros de la superfamilia de TNF-R, el TNF-R1 y R2-TNF, CD30 y CD40, sigue siendo controvertido. Del mismo modo, las señales de supervivencia de los timocitos en diferentes estadios de maduración

siguen estando mal definidas. Numerosos datos indican que los miembros de la supervivencia influyen la familia Bcl-2 de los linfocitos T inmaduros, es decir, la selección positiva, pero no la selección negativa.¹²⁶

Por último, un papel modulador en la supervivencia de los timocitos y apoptosis se ha atribuido a varias moléculas diferentes, como las hormonas glucocorticoides, citoquinas, que co-estimula los receptores de la superficie celular; moléculas de señalización, factores de transcripción 3 y óxido nítrico¹²⁷. A la vista de los datos disponibles, nuestra comprensión de las bases moleculares de la apoptosis y la selección de los linfocitos T en el timo sigue siendo fragmentaria.

Los linfocitos B-muerte.

Tres moléculas de superficie celular, son elementos clave en la regulación de la vida de las células B y su muerte: célula B receptora (BCR), CD40 y CD95¹²⁸. La etapa de maduración y activación de los linfocitos B, la cantidad y calidad de la señal proporcionada, y el contexto de las citocinas y otros componentes del ambiente celular son factores clave en la activación del BCR, por ejemplo, antígenos, inducen la supervivencia o la muerte¹²⁹. La evidencia de estudios normales y malignos de las células B sugiere que la activación del BCR induce la apoptosis por la vía mitocondrial. Sin embargo, muchos componentes de la vía de señalización están siendo difíciles de alcanzar. Por tanto, es claro que las señales de enlace BCR estimulan a la activación mitocondrial¹³⁰.

Al igual que en las células T co-estimuladas por CD28, las células B activadas por BCR se pueden rescatar de la apoptosis por la co-estimulación a través de CD40 que se ha activado por CD40L, expresada en las células T y los macrófagos. Este estímulo podría representar la señal más importante de supervivencia para las células B a pesar de que dichas señales en una etapa de maduración diferente también podría preparar las células B de la muerte¹³¹. Aunque se ha observado que transgénicos bcl-2 previene la muerte y la maduración de afinidad deteriorada en los centros germinales, no está claro, por ejemplo, en qué otras situaciones Bcl-2 y otros miembros de la familia y el inhibidor de la apoptosis-(IAP) bloquea la apoptosis^{132,133,134}, y en que situaciones IL-4 y otras citoquinas actúan como señales de supervivencia¹³⁵. Además, no está claro cómo las células plasmáticas con las señales anti-apoptóticas regulan su supervivencia¹³⁶.

Por lo tanto, los principios de las células B y el desarrollo de células T, la selección de repertorio y la participación de la apoptosis en la muerte por la negligencia y la selección negativa son similares. Sin embargo, hay algunas características fundamentales B-específico de las células.

Las células B autorreactivas se eliminan en la médula ósea, pero, en respuesta a la estimulación antigénica, las células B se someten a una diversificación de la segunda y la maduración de afinidad pasa en los centros germinales de los órganos linfoides secundarios mediante un proceso llamado hipermutación somática: baja afinidad o autorreactivas B- mutantes de células son eliminadas por apoptosis y el resto maduran en células B de memoria y células plasmáticas de larga duración. Las células plasmáticas pueden constituir un componente importante de la memoria de células B, en especial las que recirculan a la médula ósea, donde se mantienen viva por las señales de estroma aún por definir^{137,138}

Aunque las células T pueden usar CD95L para cometer el suicidio la activación inducida, las células B por lo general no expresan CD95L y mueren de una señal directa de BCR-mediada. Esto abre la posibilidad de que las células T destruyen las células B CD95 positivas. Esto podría aplicarse también a células susceptibles de B o tolerantes a las células B suficientemente estimuladas por señales de supervivencia o cuyos BCR están desocupados por el antígeno¹³⁹.

Recientemente, nuevos pares receptor-ligaduras en TNF-R/TNF han arrojado más luz sobre la regulación de la vida de las células B y la muerte^{140,141}.

BLyS (TALL-1, BAFF, zTNF4)¹⁴² y APRIL se expresan en las células T y células dendríticas, se encontró que se unen a los receptores TACI y BCMA, expresan en las células B desregulación del factor nuclear (NF)-kB¹⁴³, en la proliferación de células B y la inmunoglobulina de producción. Los sistemas de receptor-ligadura parecen actuar en concierto para regular la función de las células B. La sobreestimulación de estos sistemas puede conducir a la autoinmunidad y la formación de auto anticuerpos, como en el lupus eritematoso sistémico. El bloqueo de estos sistemas podría ser utilizado como un nuevo método de tratamiento en estas enfermedades.

Las interacciones entre las APC, células T y células B

Células T y B se influyen entre sí en la persistencia de influencia, la expansión clonal y la apoptosis de otras células. Pero son el primer transporte de tropas las células T, e inician la inmunidad de células T-dependiente¹⁴⁴. APC son capaces de engullir las células apoptóticas, necróticas y presentar sus antígenos a las células T¹⁴⁵. Pero no está claro si el material a partir de células apoptóticas o necróticas, activa o suaviza las células T¹⁴⁶. APC no son células pasivas espectador. Activado APC sintetiza CD95L, TRAIL, TNF y otros factores que modulan la actividad y función de la célula T¹⁴⁷. A su vez, las células T activadas influyen en la función de APC y con ello afectan el curso de la respuesta inmune. En el inicio de la respuesta inmune, APC debe ser resistente a ejercer su función

de apoptosis¹⁴⁸. Así, la distribución de estas células la respuesta se convierte en una cuestión importante. Dos miembros de la superfamilia de TNF-R, CD40 y CD95, tienen un papel contradictorio en este contexto: el sistema CD40-CD40L permite la supervivencia de las APC y el sistema CD95-CD95L induce su muerte¹⁴⁹. La plasticidad del sistema inmune puede requerir que las células puedan dar y recibir señales de vida y de muerte al mismo tiempo, ya que es el contexto celular que determina la señal de respuesta celular.

4.6. Apoptosis en el desarrollo

Los que viven la modernización de una ciudad están familiarizados con la idea de que la construcción de grandes obras viales, implica una cantidad sustancial de demolición de casas. Así también en el desarrollo de los animales: durante la ontogenia de muchos órganos, las células se producen en exceso sólo para el grabado o cortando, para generar las estructuras de la arquitectura de los tejidos funcionales. Después de todo, la mayoría de los animales prosperan en un mar de energía y el libertinaje de las células que los componen, es un precio pequeño a pagar por la capacidad de moverse y propagarse. Es muy poco probable que el pavo real, al encontrar la pava de sus sueños, objete a ponderar el costo energético de su cola flameante.

Ahora está claro que la muerte celular fisiológica, es un componente esencial del desarrollo animal, importante para el establecimiento de órganos y el mantenimiento de la arquitectura del tejido. Un *modus operandi* general de desarrollo metazoos es el sobre-exceso de producción de células, seguido de una matanza selectiva de apoptosis en las etapas posteriores del desarrollo para que coincida con el número relativo de células de diferentes tipos para lograr un adecuado órgano funcional¹⁵⁰. Así, durante el desarrollo de los animales, se forman numerosas estructuras que luego son eliminadas por apoptosis. Esto permite una mayor flexibilidad en las estructuras primordiales, pueden ser adaptadas para diferentes funciones en las distintas etapas de la vida o para diferentes sexos. Por lo tanto, el conducto de Müllerian da lugar a la existencia del útero y el oviducto en las hembras, pero no es necesaria en los hombres y así, en consecuencia, es eliminado por apoptosis. Por otro lado, el conducto de Wolffian es la fuente de los órganos reproductores masculinos y se elimina en las mujeres por apoptosis. Los organismos son como muchos programas de computadora moderna, llenos de código remanente que alguna vez se utilizó en una encarnación ancestral o que se ejecuta en rutinas irrelevantes que nadie necesita. Durante el desarrollo, la apoptosis se utiliza frecuentemente para borrar estas estructuras. Por ejemplo, a principios del desarrollo de los vertebrados, los túbulos pronéfricos renales surgen del mesénquima renal. A pesar de estos túbulos **pronéfricos**, se forman riñones funcionales en los peces y en las larvas de anfibios, y no se activan

en los mamíferos¹⁵¹. Del mismo modo ocurre, durante la metamorfosis de insectos y anfibios, la apoptosis de ablación, hace que las células que ya no son necesarias tales como los músculos y las neuronas esenciales para la locomoción de larvas de insectos o la cola de renacuajo anfibio se pierdan.

La apoptosis también actúa en el marco de un control de calidad y un mecanismo de reparación que contribuye al alto nivel de plasticidad durante el desarrollo mediante la compensación de muchos errores en el desarrollo genético estocásticos. Por ejemplo, los embriones de la *Drosophila* con dosis extra de la morfogen bicoide (*BCD*) de genes, muestran malformaciones severas en sus regiones anteriores. Sorprendentemente, estos embriones se convierten en larvas y adultos relativamente normales, porque la muerte celular compensa el crecimiento excesivo de tejidos¹⁵². Las células que no hayan sido correctamente programados son, en efecto, las células fuera de lugar, por lo tanto, no reciben las señales adecuadas para su supervivencia trófica y activa, en consecuencia, sus mecanismos innatos de auto-destrucción no están presentes.

La primera evidencia de una base genética de la apoptosis vino de los estudios en *C. elegans* cuyo invariante es el linaje restringido en el desarrollo, que lo hace un organismo con la ventaja especial para el estudio de los procesos de desarrollo. Durante la ontogenia del gusano hermafrodita adulto, de 131 de las 1,090 células somáticas que mueren por apoptosis, dejan a un adulto con 959 células. Los genéticos observaron en los mutantes defectuosos en la muerte celular, la identificación de los genes específicos necesarios para la regulación, ejecución y resolución de la apoptosis, de los cuales cuatro son, *EGL-1*, *ced-3*, *ced-4* y *ced-9*, que se requieren para cada muerte celular. La pérdida de función por mutaciones en *EGL-1*; *ced-3* o *ced-4* es clave en la supervivencia de las 131 células condenadas, implican a estos tres genes en la inducción de muerte celular. Por el contrario, los animales que carecen de *ced-9* mueren tempranamente en el desarrollo debido a la muerte masiva de células ectópicas, mientras que una mutación de ganancia de función en *ced-9* bloquea todas las muertes de las 131 células, implicando *ced-9* como un supresor de la muerte celular.¹⁵³

Cabe destacar que este mecanismo de muerte celular básica es altamente conservado durante la evolución de metazoos. *ced-3* codifica a *CED-3*, una proteasa de cisteína de una clase conservada evolutivamente, ahora apodada "caspasas" debido a su predilección por hendidura en los residuos aspartil. Por su propia división crítica de sustratos celulares, las caspasas actúan como motores clave de la destrucción celular en todos los metazoos¹⁰. Como la mayoría de las proteasas, las caspasas se sintetizan como zimógenos pro-enzima que tienen poca o ninguna actividad catalítica intrínseca. Son activados por escisión proteolítica, sea a través de la acción de las caspasas o a través de un proceso autocatalítico en el que las moléculas de procaspasa múltiples son muy

próximas a través de la formación del complejo multiproteico "apoptosoma"¹⁵⁴. Estos complejos permiten la baja actividad proteolítica intrínseca de las procaspasas para activar su propia división intermolecular y la activación. Además de CED-3, otras dos caspasas se identificaron en *C. elegans*, **CSP-1** y **DEN-2**¹⁵⁵. Sin embargo, la falta de muerte celular en mutantes *ced-3* indica que no pueden reemplazar la función CED-3 y es probable que ambos actúen como parte de una cascada proteolítica baja.

Las caspasas se pueden agrupar en dos tipos generales basadas en el tamaño de sus prodominios amino-terminal. Las caspasas con prodominios cortos (tipo 2), en general, activadas por caspasa en división y actúan como "efectores" que aplican la apoptosis mediante fragmentación de los sustratos adecuados. En cambio, el prodominio extendido del tipo de los llamados caspasas 1 'iniciador', de los cuales CED-3 es un ejemplo, sirven como dominios de la interacción para el montaje en el complejo apoptosoma, un conjunto que depende de adaptador específico o andamios moleculares y por lo general se produce en respuesta a la activación de algunas vías de señalización pro-apoptótica. En *C. elegans*, la proteína adaptadora requisito es codificada por *ced-4*, aunque su capacidad innata para desencadenar la activación de CED-3 es restañando el producto proteico del gen *ced-9* de la muerte del supresor. Sólo cuando CED-4 se desplaza de CED-9 por la proteína EGL-1 es la acción letal proteolítica de CED-3, desatado para la ablación de sus 131 víctimas celulares. La evidencia indica que **EGL-1** puede ser regulada transcripcionalmente. Por ejemplo, la expresión EGL-1 induce la apoptosis en las neuronas hermafroditas específicas de gusanos machos, mientras que su expresión en las hermafroditas es reprimida por el factor de determinación de transcripción de sexo **TRA-1A**¹⁵⁶. A pesar de EGL-1 y las proteínas CED que están implicadas en las muertes de células de desarrollo en *C. elegans*, no todas las muertes celulares se regulan de la misma manera. Por ejemplo, **CES-1** y **CES-2** para regular la apoptosis en neuronas específicas. **CES-1** es un anti-apoptótico de Snail/Slug represor transcripcional del caracol¹⁵⁷ cuyos destinatarios son los genes apoptóticos¹⁵⁸. **CES-2** es una proteína bZip PAS, relacionada con el factor de la leucemia en mamíferos¹⁵⁹, que actúa para promover la apoptosis a través de la represión de la expresión de **CES-1**¹⁶⁰. Otro ejemplo de células de tipo específico es la muerte de las células germinales en la gónada hermafrodita, que utiliza CED-3, CED-4 y CED-9 pero es independiente de EGL-1. Este ejemplo de la apoptosis de nemátodos también es interesante porque no es pre-programado, pero se produce de una forma de adaptación en respuesta al daño del ADN, la edad y los factores ambientales y es modulada por el Ras/ proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK)¹⁶¹.

La interacción mecánica general de los mecanismos de muerte celular *C. elegans* se conserva, aunque con cambios sustanciales, en otros metazoos. Múltiples caspasas están presentes tanto en la *Drosophila* y mamíferos, y estos a su vez son regulados por varios homólogos y análogos de la CED-4 adaptador / proteína de andamiaje de los cuales el más cercano evolutivamente conocido son funcionales de Apaf-1 en hombres¹⁶² y dApaf-1/DARK/HAC-1 en las moscas^{163,164}. Además, en los mamíferos por lo menos, algunas caspasas se activan mediante el reclutamiento en los complejos inducidos por la ligadura de los receptores de muerte como CD95 (Apo-1/Fas) y el factor de necrosis tumoral (TNF) del receptor 1¹⁶⁵. Expresión del gen humano BCL -2 en el nemátodo *C. elegans* redujo el número de programado de muertes celulares, sugiriendo que el mecanismo de programación de la muerte celular controlada por bcl -2 en humanos es la misma que en los nemátodos¹⁶⁶.

Terminología

ADN, ADN-PK, Akt, Apaf-1, APC, Apo-1, Apoptosis, Apoptosoma, APRIL, Asp, ATM, Bax, Bcl-2, BCMA, BCR, c-Abl, CAD, Cáncer, CARD, Caspasa 10, Caspasa 2, Caspasa 8, Caspasa 9, Caspasa, CD28, CD30, CD40, CD40L, CD95, CD95L, CED 4, CED 9, CED-3, Células B, Células NK, Células T, Citocromo c, Citoesqueleto, Citosinas tróficas, Citosol, Citotecnólogos, CSP-1, DAXX, DED, DEN-2, DISC, DR5, DSB, E2F-1, EGL-1, Energía nuclear, Fagocitosis, Fas, FLICE, Fodrina, GADD45, Gelsolina, Genotóxicos, Granzima B (GRB), Heterodiméricos, Holoenzima, Homodimerizar, IAP, ICAD, IL-4, MDM2, Membrana nuclear, Metazoos, MHC, nDM2, NER, Neurodegeneración, Nucleosoma, P10, P20, P21, P53, P73, PAK2, PARP, Perforina, PI(3)K, Pkcs, PLAD, PML, Prodominios, Quinasa Src, Rad51, Rb, Ser 15, Ser 392, Serinas, Smac/DIABLO, Suicidio celular, TAC1, TCR, Telómero, TNF-R, TRAIL, V(D)J, Zimógenos.

Referencia

- ¹ Vaux DL, Haecker G, Strasser A. An evolutionary perspective on apoptosis. *Cell*. 76(5):777-9 (1994) Recuperado 28 de julio de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8124715>
- ² Kerr, J. F., Wyllie, A. H. & Currie, A. R. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br. J. Cancer* 26, 239-257 (1972) Recuperado 28 de julio de 2010, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2008650/>
- ³ D. Hockenbery. Defining apoptosis. *Am J Pathol*; 146(1): 16–19 (1995) Recuperado 28 de julio de 2010, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1870758/>
- ⁴ Gur P Kaushal, Norishi Ueda & Sudhir V Shah. Role of caspases (ICE/CED 3 proteases) in DNA damage and cell death in response to a mitochondrial inhibitor, antimycin A *Rapid Communication. Kidney International* 52, 438–445 (1997) Recuperado 28 de julio de 2010, de <http://www.nature.com/ki/journal/v52/n2/abs/ki199755a.html>
- ⁵ Budihardjo, I., Oliver, H., Lutter, M., Luo, X. & Wang, X. Biochemical pathways of caspase activation during apoptosis. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 15, 269-290 (1999) Recuperado 28 de julio de 2010, de <http://arjournals.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.cellbio.15.1.269>
- ⁶ Cikala, M., Wilm, B., Hobmayer, E., Bottger, A. & David, C. N. Identification of caspases and apoptosis in the simple metazoan Hydra. *Curr. Biol.* 9, 959-962 (1999) Recuperado 28 de julio de 2010, de <http://www.cell.com/current-biology/retrieve/pii/S0960982299804230>
- ⁷ Earnshaw, W. C., Martins, L. M. & Kaufmann, S. H. Mammalian caspases: structure, activation, substrates, and functions during apoptosis. *Annu. Rev. Biochem.* 68, 383-424 (1999) Recuperado 28 de julio de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10872455>
- ⁸ Thornberry, N. A. & Lazebnik, Y. Caspases: enemies within. *Science* 281, 1312-1316 (1998) Recuperado 28 de julio de 2010, de <http://www.sciencemag.org/cgi/content/abstract/281/5381/1312>
- ⁹ Thornberry, N. A. et al. A combinatorial approach defines specificities of members of the caspase family and granzyme B. Functional relationships established for key mediators of apoptosis. *J. Biol. Chem.* 272, 17907-17911 (1997) Recuperado 28 de julio de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9218414>
- ¹⁰ Marek Los (MD.), Marek Los, Henning Walczak. Caspases: their role in cell death and cell survival. New York: Molecular Biology Intelligence (2002) Recuperado 28 de julio de 2010, de [http://books.google.com.mx/books?id=Qs2bpmiNsN4C&pg=PA117&lpg=PA117&dq=Thornberry,+N.+A.+e+t+al.+A+combinatorial+approach+defines+specificities+of+members+of+the+caspase+family+and+granzyme+B.+Functional+relationships+established+for+key+mediators+of+apoptosis.+J.+Biol.+Chem.+272,+17907+17911+\(1997\)&source=bl&ots=RQZhvPGrUt&sig=HOXiYUxZ3HhLhLQWoZHViyDPxmM&hl=es&ei=17BQTOz4BYL4sAPT8cCVBw&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=4&ved=0CCoQ6AEwAw#v=onepage&q=Thornberry%2C%20N.%20A.%20et%20al.%20A%20combinatorial%20approach%20defines%20specificities%20of%20members%20of%20the%20caspase%20family%20and%20granzyme%20B.%20Functional%20relationships%20established%20for%20key%20mediators%20of%20apoptosis.%20J.%20Biol.%20Chem.%20272%2C%2017907-17911%20\(1997\)&f=false](http://books.google.com.mx/books?id=Qs2bpmiNsN4C&pg=PA117&lpg=PA117&dq=Thornberry,+N.+A.+e+t+al.+A+combinatorial+approach+defines+specificities+of+members+of+the+caspase+family+and+granzyme+B.+Functional+relationships+established+for+key+mediators+of+apoptosis.+J.+Biol.+Chem.+272,+17907+17911+(1997)&source=bl&ots=RQZhvPGrUt&sig=HOXiYUxZ3HhLhLQWoZHViyDPxmM&hl=es&ei=17BQTOz4BYL4sAPT8cCVBw&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=4&ved=0CCoQ6AEwAw#v=onepage&q=Thornberry%2C%20N.%20A.%20et%20al.%20A%20combinatorial%20approach%20defines%20specificities%20of%20members%20of%20the%20caspase%20family%20and%20granzyme%20B.%20Functional%20relationships%20established%20for%20key%20mediators%20of%20apoptosis.%20J.%20Biol.%20Chem.%20272%2C%2017907-17911%20(1997)&f=false)
- ¹¹ Scott H. Kaufmann & Donald W. Nicholson. Apoptosis: pharmacological implications and therapeutic opportunities. San Diego: Academia Press (1997) Recuperado 28 de julio de 2010, de

http://books.google.com.mx/books?id=qZFKObYZaAgC&pg=PA155&lpg=PA155&dq=Donald+W.+Nicholson+Apoptosis&source=bl&ots=l3fflP8Amr&sig=9pV_VwKRHxzGIGvdhp_klfc9aFY&hl=es&ei=NbNOTJGWNoT0swPZudWoBw&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=1&ved=0CBwO6AEwAA#v=onepage&q=Donald%20W.%20Nicholson%20Apoptosis&f=false

¹² Wyllie, A. H. Glucocorticoid-induced thymocyte apoptosis is associated with endogenous endonuclease activation. *Nature* 284, 555-556 (1980) Recuperado 28 de julio de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1968187/pdf/brjcancer00204-0003.pdf>

¹³ Nagata, S. Apoptotic DNA fragmentation. *Exp. Cell Res.* 256, 12-18 (2000) Recuperado 28 de julio de 2010, de doi:10.1006/excr.2000.4834

¹⁴ Liu, X., Zou, H., Slaughter, C. & Wang, X. DFF, a heterodimeric protein that functions downstream of caspase-3 to trigger DNA fragmentation during apoptosis. *Cell* 89, 175-184 (1997) Recuperado 28 de julio de 2010, de <http://www.cell.com/retrieve/pii/S009286740080197X>

¹⁵ Rao, L., Perez, D. & White, E. Lamin proteolysis facilitates nuclear events during apoptosis. *J. Cell Biol.* 135, 1441-1455 (1996) Recuperado 28 de julio de 2010, de <http://jcb.rupress.org/content/135/6/1441.abstract>

¹⁶ Kothakota, S. et al. Caspase-3-generated fragment of gelsolin: effector of morphological change in apoptosis. *Science* 278, 294-298 (1997) Recuperado 28 de julio de 2010, de <http://www.sciencemag.org/cgi/content/abstract/278/5336/294>

¹⁷ Rudel, T. & Bokoch, G. M. Membrane and morphological changes in apoptotic cells regulated by caspase-mediated activation of PAK2. *Science* 276, 1571-1574 (1997) Recuperado 28 de julio de 2010, de <http://www.sciencemag.org/cgi/content/abstract/276/5318/1571>

¹⁸ Nicholson, D. W. Caspase structure, proteolytic substrates, and function during apoptotic cell death. *Cell Death Differ.* 6, 1028-1042 (1999) Recuperado 28 de julio de 2010, de <http://www.bath.ac.uk/bio-sci/cbt/ALapoptosis/docs/files/nicholson.pdf>

¹⁹ John Savill & Valerie Fadok. Corpse clearance defines the meaning of cell death. *Nature* 497: 784-788 (2000) Recuperado 28 de julio de 2010, de http://columbiauniversity.us/itc/gsas/g9600/2004/FrankeReadings/407784a0_r.pdf

²⁰ R&D Systems. Novel Caspase-8 Roles Revealed by Knockouts. R&D Systems (2010) Recuperado 28 de julio de 2010, de http://www.rndsystems.com/cb_detail_objectname_WI05_NovelCaspase8.aspx

²¹ Muzio, M., Stockwell, B. R., Stennicke, H. R., Salvesen, G. S. & Dixit, V. M. An induced proximity model for caspase-8 activation. *J. Biol. Chem.* 273, 2926-2930 (1998) Recuperado 28 de julio de <http://www.jstor.org/pss/48969>

²² Yang, X., Chang, H. Y. & Baltimore, D. Essential role of CED-4 oligomerization in CED-3 activation and apoptosis. *Science* 281, 1355-1357 (1998) Recuperado 28 de julio de <http://www.sciencemag.org/cgi/content/abstract/281/5381/1355>

²³ Salvesen, G. S. & Dixit, V. M. Caspase activation: the induced-proximity model. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 96, 10964-10967 (1999) Recuperado 29 de julio, de <http://www.pnas.org/content/96/20/10964.full>

²⁴ Rodriguez, J. & Lazebnik, Y. Caspase-9 and APAF-1 form an active holoenzyme. *Genes Dev.* 13, 3179-3184 (1999) Recuperado 29 de julio de <http://genesdev.cshlp.org/content/13/24/3179.full>

²⁵ Li, P. et al. Cytochrome c and dATP-dependent formation of Apaf-1/caspase-9 complex initiates an apoptotic protease cascade. *Cell* 91, 479-489 (1997) Recuperado 29 de julio, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9390557>

-
- ²⁶ Cain, K., Brown, D. G., Langlais, C. & Cohen, G. M. Caspase activation involves the formation of the aposome, a large (approximately 700 kDa) caspase-activating complex. *J. Biol. Chem.* 274, 22686-22692 (1999) Recuperado 29 de julio, de <http://www.jbc.org/content/274/32/22686.short>
- ²⁷ Brad J. Geddes, et al. Human CARD12 Is a Novel CED4/Apaf-1 Family Member That Induces Apoptosis. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 284(1):77-82 (2001) Recuperado 29 de julio, de [doi:10.1006/bbrc.2001.4928](https://doi.org/10.1006/bbrc.2001.4928)
- ²⁸ Michael D. Tibbetts, Lixin Zheng & Michael J. Lenardo. The death effector domain protein family: regulators of cellular homeostasis. *Nature Immunology* 4, 404 - 409 (2003) Recuperado 29 de julio, de <http://www.nature.com/ni/journal/v4/n5/abs/ni0503-404.html>
- ²⁹ Zhou, P., Chou, J., Olea, R. S., Yuan, J. & Wagner, G. Solution structure of Apaf-1 CARD and its interaction with caspase-9 CARD: a structural basis for specific adaptor/caspase interaction. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 96, 11265-11270 (1999) Recuperado 29 de julio, de <http://www.pnas.org/content/96/20/11265.full>
- ³⁰ Adams, J. M. & Cory, S. The Bcl-2 protein family: arbiters of cell survival. *Science* 281, 1322-1326 (1998) Recuperado 29 de julio, de <http://www.sciencemag.org/cgi/content/abstract/281/5381/1322>
- ³¹ Metzstein, M. M., Stanfield, G. M. & Horvitz, H. R. Genetics of programmed cell death in *C. elegans*: past, present and future. *Trends Genet.* 14, 410-416 (1998). Recuperado 29 de julio, de [http://www.cell.com/trends/genetics/abstract/S0168-9525\(98\)01573-X](http://www.cell.com/trends/genetics/abstract/S0168-9525(98)01573-X)
- ³² Pan, G., O'Rourke, K. & Dixit, V. M. Caspase-9, Bcl-XL, and Apaf-1 form a ternary complex. *J. Biol. Chem.* 273, 5841-5845 (1998) Recuperado 29 de julio, de <http://www.jbc.org/content/273/10/5841.full>
- ³³ Gross, A., McDonnell, J. M. & Korsmeyer, S. J. BCL-2 family members and the mitochondria in apoptosis. *Genes Dev.* 13, 1899-1911 (1999) Recuperado 29 de julio, de <http://genesdev.cshlp.org/content/13/15/1899.extract>
- ³⁴ Scaffidi, C. et al. Two CD95 (APO-1/Fas) signaling pathways. *EMBO J.* 17, 1675-1687 (1998) Recuperado 29 de julio, de <http://www.nature.com/emboj/journal/v17/n6/full/7590882a.html>
- ³⁵ Robertson, G. S., Crocker, S. J., Nicholson, D. W. & Schulz, J. B. Neuroprotection by the inhibition of apoptosis. *Brain Pathol.* 10, 283-292 (2000) Recuperado 29 de julio, de <http://www3.interscience.wiley.com/journal/119048128/abstract?CRETRY=1&SRETRY=0>
- ³⁶ Wang, J. & Lenardo, M. J. Roles of caspases in apoptosis, development, and cytokine maturation revealed by homozygous gene deficiencies. *J. Cell Sci.* 113, 753-757 (2000) Recuperado 29 de julio, de <http://jcs.biologists.org/cgi/reprint/113/5/753.pdf>
- ³⁷ Miller, L. K. An exegesis of IAPs: salvation and surprises from BIR motifs. *Trends Cell Biol.* 9, 323-328 Recuperado 29 de julio, de [doi:10.1016/S0962-8924\(99\)01609-8](https://doi.org/10.1016/S0962-8924(99)01609-8)
- ³⁸ Green, D. & Kroemer, G. The central executioners of apoptosis: caspases or mitochondria? *Trends Cell Biol.* 8, 267-271 (1998) Recuperado 29 de julio, de [doi:10.1016/S0962-8924\(98\)01273-2](https://doi.org/10.1016/S0962-8924(98)01273-2)
- ³⁹ James E. Vince, W. Wei-Lynn Wong, Nufail Khan, Rebecca Feltham, Diep Chau, Afsar U. Ahmed, Christopher A. Benetatos, Srinivas K. Chunduru, Stephen M. Condon, Mark McKinlay et al. IAP Antagonists Target cIAP1 to Induce TNF α -Dependent Apoptosis *Cell* 131(4):682 – 693 (2007) Recuperado 29 de julio, de [doi:10.1016/j.cell.2007.10.037](https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.10.037)

-
- ⁴⁰ Borner, C. & Monney, L. Apoptosis without caspases: an inefficient molecular guillotine? *Cell Death Differ.* 6, 497-507 (1999) Recuperado 29 de julio, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10381652>
- ⁴¹ L Shi, L Hu, Y Li. Upregulation of phagocytic clearance of apoptotic cells by autoimmune regulator. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 30: 145-8 (2010) Recuperado 28 de julio de 2010, de <http://www.caspases.org/showabstract.php?pmid=20407862>
- ⁴² T Roumier, H LA Vieira, M Castedo, K F Ferri, P Boya, K Andreau, S Druillennec, N Joza, J M Penninger, B Roques & G Kroemer. The C-terminal moiety of HIV-1 Vpr induces cell death via a caspase-independent mitochondrial pathway. *Cell Death and Differentiation* 9(11): 1212-1219 (2002) Recuperado 30 de julio de 2010, de <http://www.nature.com/cdd/journal/v9/n11/full/4401089a.html>
- ⁴³ Michael T Beck, Susan K Peirce & Wen Y Chen. Regulation of bcl-2 gene expression in human breast cancer cells by prolactin and its antagonist, hPRL-G129R. *Oncogene* 21, 5047-5055 (2002) Recuperado 30 de julio de 2010, de <http://www.nature.com/onc/journal/v21/n33/full/1205637a.html>
- ⁴⁴ Zheng Li, Jihoon Jo, Jie-Min Jia, Shih-Ching Lo, Daniel J. Whitcomb, Song Jiao, Kwangwook Cho, Morgan Sheng. Caspase-3 Activation via Mitochondria Is Required for Long-Term Depression and AMPA Receptor Internalization. *Cell* 141(5) pp. 859 – 871 (2010) Recuperado 30 de julio de 2010, de http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6WSN-505NY7P-K&_user=10&_coverDate=05%2F28%2F2010&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_sort=d&_docanchor=&view=c&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=023acc1b67a6db5ac2e5c384e2f3713a
- ⁴⁵ Jena Bioscience. PI3-Kinase Family. *Jenabioscience* (2006) Recuperado 30 de julio de 2010, de http://www.jenabioscience.com/images/741d0cd7d0/catalog_PI3Kinase_web.pdf
- ⁴⁶ Friedberg, E., Walker, G. & Siede, W. DNA Repair and Mutagenesis. Washington DC: ASM Press, 108-133 (1995) Recuperado 30 de julio de 2010, de <http://books.google.com.mx/books?hl=es&lr=&id=xVmZKUie2lkC&oi=fnd&pg=PR15&dq=DNA+Repair+and+Mutagenesis+ASM+Press.&ots=VSv-McVvDm&sig=It0mQEYX14OSpZzcWn4yOEXVxhM#v=onepage&q=DNA%20Repair%20and%20Mutagenesis%20ASM%20Press%2C&f=false>
- ⁴⁷ MacCallum, D. E. et al. The p53 response to ionising radiation in adult and developing murine tissues. *Oncogene* 13, 2575-2587 (1996) Recuperado 30 de julio de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9000131>
- ⁴⁸ Matsuyama, S., Nouraini, S. & Reed, J. C. Yeast as a tool for apoptosis research. *Curr. Opin. Microbiol.* 2, 618-623 (1999) Recuperado 30 de julio de 2010, de [doi:10.1016/S1369-5274\(99\)00031-4](https://doi.org/10.1016/S1369-5274(99)00031-4)
- ⁴⁹ Aravind, L., Dixit, V. M. & Koonin, E. V. The domains of death: evolution of the apoptosis machinery. *Trends Biochem. Sci.* 24, 47-53 (1999) Recuperado 30 de julio de 2010, [doi:10.1016/S0968-0004\(98\)01341-3](https://doi.org/10.1016/S0968-0004(98)01341-3)
- ⁵⁰ David Erich Fisher. Tumor suppressor genes in human cancer. Boston: Humana Press (2001) Recuperado 30 de julio de 2010, de [http://books.google.com.mx/books?id=7wILEAUYMVvC&pg=PA25&lpg=PA25&dq=Morphological+and+molecular+processes+of+polyp+formation+in+Apc\(delta716\)+knockout+mice.+Cancer+Res.+57,+1644-1649+\(1997\)&source=bl&ots=vdq7VNUlDw&sig=7Zq3RTzNzfpmh9aL0W7SdylhpDU&hl=es&ei=RidTTO27LpL4sAOcv-HNBO&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=5&ved=0CCkQ6AEwBA#v=onepage&q=Morphological%20and%20molecular%20processes%20of%20polyp%20formation%20in%20Apc\(delta716\)%20knockout%20mice.%20Cancer%20Res.%2057%2C%201644-1649%20\(1997\)&f=false](http://books.google.com.mx/books?id=7wILEAUYMVvC&pg=PA25&lpg=PA25&dq=Morphological+and+molecular+processes+of+polyp+formation+in+Apc(delta716)+knockout+mice.+Cancer+Res.+57,+1644-1649+(1997)&source=bl&ots=vdq7VNUlDw&sig=7Zq3RTzNzfpmh9aL0W7SdylhpDU&hl=es&ei=RidTTO27LpL4sAOcv-HNBO&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=5&ved=0CCkQ6AEwBA#v=onepage&q=Morphological%20and%20molecular%20processes%20of%20polyp%20formation%20in%20Apc(delta716)%20knockout%20mice.%20Cancer%20Res.%2057%2C%201644-1649%20(1997)&f=false)

-
- ⁵¹ Pieper, A. A., Verma, A., Zhang, J. & Snyder, S. H. Poly (ADP-ribose) polymerase, nitric oxide and cell death. *Trends Pharmacol. Sci.* 20, 171-181 (1999) Recuperado 30 de julio de 2010, de [doi:10.1016/S0165-6147\(99\)01292-4](https://doi.org/10.1016/S0165-6147(99)01292-4)
- ⁵² Bach, S. P., Renehan, A. G. & Potten, C. S. Stem cells: the intestinal stem cell as a paradigm. *Carcinogenesis* 21, 469-476 (2000) Recuperado 30 de julio de 2010, de <http://carcin.oxfordjournals.org/cgi/content/abstract/21/3/469>
- ⁵³ White, K. et al. Genetic control of programmed cell death in *Drosophila*. *Science* 264, 677-683 (1994) Recuperado 30 de julio de 2010, de <http://www.sciencemag.org/cgi/content/abstract/264/5159/677>
- ⁵⁴ Toft, N. J. et al. Msh2 status modulates both apoptosis and mutation frequency in the murine small intestine. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 96, 3911-3915 (1999) Recuperado 30 de julio de 2010, de <http://www.pnas.org/content/96/7/3911.long>
- ⁵⁵ Hartwell, L. H. & Weinert, T. A. Checkpoints: controls that ensure the order of cell cycle events. *Science* 246, 629-634 (1989) Recuperado 30 de julio de 2010, de <http://www.sciencemag.org/cgi/content/abstract/246/4930/629>
- ⁵⁶ Weidong Wang. Emergence of a DNA-damage response network consisting of Fanconi anaemia and BRCA proteins *Nature Reviews Genetics* 8, 735-748 (2007) Recuperado 30 de julio de 2010, de <http://www.nature.com/nrg/journal/v8/n10/abs/nrg2159.html#top>
- ⁵⁷ Van Sloun, P. P. et al. The role of nucleotide excision repair in protecting embryonic stem cells from genotoxic effects of UV-induced DNA damage. *Nucleic Acids Res.* 27, 3276-3282 (1999) Recuperado 30 de julio de 2010, de <http://nar.oxfordjournals.org/cgi/content/short/27/16/3276>
- ⁵⁸ Martin, S., Laroche, T., Suka, N., Grunstein, M. & Gasser, S. Relocalization of telomeric Ku and SIR proteins in response to DNA strand breaks in yeast. *Cell* 97, 621-633 (1999) Recuperado 30 de julio de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10367891>
- ⁵⁹ Galy, V. et al. Nuclear pore complexes in the organization of silent telomeric chromatin. *Nature* 403, 108-112 (2000) Recuperado 30 de julio de 2010, de <http://www.nature.com/nature/journal/v403/n6765/full/403108a0.html>
- ⁶⁰ Hsu, H. L., Gilley, D., Blackburn, E. H. & Chen, D. J. Ku is associated with the telomere in mammals. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 96, 12454-1248 (1999) Recuperado 30 de julio de 2010, de <http://www.pnas.org/content/96/22/12454.full>
- ⁶¹ Gasser, S. A sense of the end. *Science* 288, 1377-1379 (2000) Recuperado 30 de julio de 2010, de <http://www.sciencemag.org/cgi/content/abstract/288/5470/1377>
- ⁶² Lieber, M. Pathological and physiological double-strand breaks. Roles in cancer, aging and the immune system. *Am. J. Pathol.* 153, 1323-1332 (1998) Recuperado 30 de julio de 2010, de <http://ajp.amjpathol.org/cgi/content/full/153/5/1323>
- ⁶³ Artandi, S. E. & DePinho, R. A. A critical role for telomeres in suppressing and facilitating carcinogenesis. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 10, 39-46 (2000) Recuperado 30 de julio de 2010, de [doi:10.1016/S0959-437X\(99\)00047-7](https://doi.org/10.1016/S0959-437X(99)00047-7)
- ⁶⁴ Niraj M. Shanbhag, Ilona U. Rafalska-Metcalf, Carlo Balane-Bolivar, Susan M. Janicki, Roger A. Greenberg. ATM-Dependent Chromatin Changes Silence Transcription In cis to DNA Double-Strand Breaks *Cell* 141(6) pp. 970 – 981 (2010) Recuperado 30 de julio de 2010, de [doi:10.1016/j.cell.2010.04.038](https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.04.038)

-
- ⁶⁵ Smith, G. C. M. & Jackson, S. P. The DNA-dependent protein kinase. *Genes Dev.* 13, 916-934 (1999) Recuperado 30 de julio de 2010, de <http://genesdev.cshlp.org/content/13/8/916.full>
- ⁶⁶ Hai Jiang, H. Christian Reinhardt, Jirina Bartkova, Johanna Tommiska, Carl Blomqvist, Heli Nevanlinna, Jiri Bartek, Michael B. Yaffe & Michael T. Hemann. The combined status of ATM and p53 link tumor development with therapeutic response. *Genes & Dev.* 23: 1895-1909 (2009) Recuperado 30 de julio de 2010, de <http://genesdev.cshlp.org/content/23/16/1895.full>
- ⁶⁷ Yasuo Ariumi, Misao Kuroki, Hiromichi Dansako, Ken-Ichi Abe, Masanori Ikeda, Takaji Wakita, & Nobuyuki Kato. The DNA Damage Sensors Ataxia-Telangiectasia Mutated Kinase and Checkpoint Kinase 2 Are Required for Hepatitis C Virus RNA Replication. *Journal of Virology* 82(19):9639-9646 (2008) Recuperado 30 de julio de 2010, de <http://jvi.asm.org/cgi/content/full/82/19/9639>
- ⁶⁸ Smith, G. C. et al. Purification and DNA binding properties of the ataxia-telangiectasia gene product ATM. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 96, 11134-11139 (1999) Recuperado 30 de julio de 2010, de <http://www.pnas.org/content/96/20/11134.full?sid=d876e693-993b-4702-84dc-f20ed267189d>
- ⁶⁹ Goldbeter, A. & Koshland, D. E. Jr An amplified sensitivity arising from covalent modification in biological systems. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 78, 6840-6844 (1981) Recuperado 30 de julio de 2010, de <http://www.pnas.org/content/78/11/6840.full.pdf+html?sid=42d241ef-0ac4-461f-ac11-a83f61463bbe>
- ⁷⁰ Aguda, B. Instabilities in phosphorylation-dephosphorylation cascades and cell cycle checkpoints. *Oncogene* 18, 2846-2851 (1998) Recuperado 30 de julio de 2010, de <http://www.nature.com/onc/journal/v18/n18/full/1202462a.html>
- ⁷¹ Huang, L. C., Clarkin, K. C. & Wahl, G. M. Sensitivity and selectivity of the DNA damage sensor responsible for activating p53-dependent G1 arrest. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 93, 4827-4832 (1996) Recuperado 31 de julio de 2010, de <http://www.pnas.org/content/93/10/4827.full.pdf+html?sid=0a8efd20-658e-4f7f-8bfb-c901c18b35d8>
- ⁷² Sionov, R. V. & Haupt, Y. The cellular response to p53: the decision between life and death. *Oncogene* 18, 6145-6157 (1999) Recuperado 31 de julio de 2010, de <http://www.nature.com/onc/journal/v18/n45/abs/1203130a.html>
- ⁷³ Meek, D. Mechanisms of switching on p53: a role for covalent modification? *Oncogene* 18, 7666-7675 (1999) Recuperado 31 de julio de 2010, de <http://www.nature.com/onc/journal/v18/n53/abs/1202951a.html>
- ⁷⁴ S J Ullrich, et al. Phosphorylation at Ser-15 and Ser-392 in mutant p53 molecules from human tumors is altered compared to wild-type p53. *PNAS* 90 (13) 5954-5958 (1993) Recuperado 31 de julio de 2010, de <http://www.pnas.org/content/90/13/5954.full.pdf+html?sid=73aa1a90-bc88-4303-9dee-4c187ae0f740>
- ⁷⁵ Clarke, A. R., Gledhill, S., Hooper, M. L., Bird, C. C. & Wyllie, A. H. p53 dependence of early apoptotic and proliferative responses within the mouse intestinal epithelium following gamma-irradiation. *Oncogene* 9, 1767-1773 (1994) Recuperado 31 de julio de 2010, de <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsid=4109096>
- ⁷⁶ Wu, G. S. et al. Induction of the TRAIL receptor KILLER/DR5 in p53-dependent apoptosis but not growth arrest. *Oncogene* 18, 6411-6418 (1999) Recuperado 31 de julio de 2010, de <http://www.nature.com/onc/journal/v18/n47/full/1203025a.html>
- ⁷⁷ O'Connor, L., Harris, A. W. & Strasser, A. CD95 (Fas/APO-1) and p53 signal apoptosis independently in diverse cell types. *Cancer Res.* 60, 1217-1220 (2000) Recuperado 31 de julio de 2010, de <http://cancerres.aacrjournals.org/content/60/5/1217.abstract>

-
- ⁷⁸ Munsch, D. et al. Human and mouse Fas (APO-1/CD95) death receptor genes each contain a p53-responsive element that is activated by p53 mutants unable to induce apoptosis. *J. Biol. Chem.* 275, 3867-3872 (2000) Recuperado 31 de julio de 2010, de <http://www.jbc.org/content/275/6/3867.full>
- ⁷⁹ Sanjeev Shangary, Dongguang Qin, Donna McEachern, Meilan Liu, Rebecca S. Miller, Su Qiu, Zaneta Nikolovska-Coleska, Ke Ding, Guoping Wang, Jianyong Chen, Denzil Bernard, Jian Zhang, Yipin Lu, Qingyang Gu, Rajal B. Shah, Kenneth J. Pienta, Xiaolan Ling, Sanmao Kang, Ming Guo, Yi Sun, Dajun Yang & Shaomeng Wang. Temporal activation of p53 by a specific MDM2 inhibitor is selectively toxic to tumors and leads to complete tumor growth inhibition. *Journal of Biological Chemistry*, 275, 3867-3872 (2000) Recuperado 31 de julio de 2010, de <http://www.pnas.org/content/105/10/3933.full?sid=c4176f1c-8ea1-446f-b4f7-dfd9bb7bd395>
- ⁸⁰ Loughran, O. & La Thangue, N. B. Apoptotic and growth-promoting activity of E2F modulated by MDM2. *Mol. Cell. Biol.* 20, 2186-2197 (2000) Recuperado 31 de julio de 2010, de <http://mcb.asm.org/cgi/content/full/20/6/2186>
- ⁸¹ Blattner, C., Sparks, A. & Lane, D. Transcription factor E2F-1 is upregulated in response to DNA damage in a manner analogous to that of p53. *Mol. Cell. Biol.* 19, 3704-3713 (1999) Recuperado 31 de julio de 2010, de <http://mcb.asm.org/cgi/content/full/19/5/3704>
- ⁸² Lissy, N. A., Davis, P. K., Irwin, M., Kaelin, W. G. & Dowdy, S. F. A common E2F-1 and p73 pathway mediates cell death induced by TCR activation. *Nature* 407, 642-645 (2000). Recuperado 31 de julio de 2010, de <http://www.nature.com/nature/journal/v407/n6804/full/407642a0.html>
- ⁸³ Irwin, M. et al. Role for the p53 homologue p73 in E2F-1-induced apoptosis. *Nature* 407, 645-648 (2000) Recuperado 31 de julio de 2010, de <http://www.nature.com/nature/journal/v407/n6804/full/407645a0.html>
- ⁸⁴ Feng Cong & Stephen P. Goff. c-Abl-induced apoptosis, but not cell cycle arrest, requires mitogen-activated protein kinase kinase 6 activation. *PNAS* 96(24):13819-13824 (1999) Recuperado 31 de julio de 2010, de <http://www.pnas.org/content/96/24/13819.full?sid=19ae0cbc-3f8a-48cd-87ab-ed18c1c97e9d>
- ⁸⁵ Shaul, Y. c-Abl: activation and nuclear targets. *Cell Death Differ.* 7, 10-16 (2000) Recuperado 31 de julio de 2010, de <http://www.nature.com/cdd/journal/v7/n1/full/4400626a.html>
- ⁸⁶ Kharbanda, S., Yuan, Z. M., Weichselbaum, R. & Kufe, D. Determination of cell fate by c-Abl activation in the response to DNA damage. *Oncogene* 17, 3309-3318 (1998) Recuperado 31 de julio de 2010, de <http://www.nature.com/onc/journal/v17/n25/abs/1202571a.html>
- ⁸⁷ Manabu Kurokawa, Sally Kornbluth. Caspases and Kinases in a Death Grip. *Cell* 138(5):838 – 854 (2009) Recuperado 31 de julio de 2010, de [doi:10.1016/j.cell.2009.08.021](https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.08.021)
- ⁸⁸ Helma Pluk, Karel Dorey, Giulio Superti-Furga. Autoinhibition of c-Abl *Cell* 108(2): 247 – 259 (2002) Recuperado 31 de julio de 2010, de http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6WSN-4537XGY-C&_user=10&_coverDate=01%2F25%2F2002&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_sort=d&_docanchor=&_view=c&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=f152a10dd3412c27493c21d3c280f8b8
- ⁸⁹ Nickerson, J. Nuclear dreams: the malignant alteration of nuclear architecture. *J. Cell. Biochem.* 70, 172-180 (1998) Recuperado 31 de julio de 2010, de <http://www3.interscience.wiley.com/journal/35627/abstract?CRETRY=1&SRETRY=0>
- ⁹⁰ Wang, Y. et al. BASC, a super complex of BRCA1-associated proteins involved in the recognition and repair of aberrant DNA structures. *Genes Dev.* 14, 927-939 (2000) Recuperado 31 de julio de 2010, de <http://genesdev.cshlp.org/content/14/8/927.full>

-
- ⁹¹ Hodges, M., Tissot, C., Howe, K., Grimwade, D. & Freemont, P. S. Structure, organization, and dynamics of promyelocytic leukemia protein nuclear bodies. *Am. J. Hum. Genet.* 63, 297-304 (1998) Recuperado 31 de julio de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1377331/pdf/9683622.pdf>
- ⁹² Maul, G. G., Negorev, D., Bell, P. & Ishov, A. M. Review: properties and assembly mechanisms of ND10, PML bodies, or PODs. *J. Struct. Biol.* 129, 278-287 (2000) http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6WM5-45D9NSF-1B&_user=10&_coverDate=04%2F30%2F2000&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_sort=d&_docanchor=&view=c&_searchStrId=1417457796&_rerunOrigin=google&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=9dc401a4c58418dcd8f074e2863dbe10
- ⁹³ Zhong, S. et al. Promyelocytic leukemia protein (PML) and Daxx participate in a novel nuclear pathway for apoptosis. *J. Exp. Med.* 191, 631-640 (2000) Recuperado 31 de julio de 2010, de <http://jem.rupress.org/content/191/4/631.full>
- ⁹⁴ Wang, Z. G. et al. PML is essential for multiple apoptotic pathways. *Nature Genet.* 20, 266-272 (1998) Recuperado 31 de julio de 2010, de http://www.nature.com/ng/journal/v20/n3/full/ng1198_266.html
- ⁹⁵ Laurence Zitvogel, Oliver Kepp, Guido Kroemer. Decoding Cell Death Signals in Inflammation and Immunity *Cell* 140(6):798 – 804 Recuperado 31 de julio de 2010, de [doi:10.1016/j.cell.2010.02.015](https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.02.015)
- ⁹⁶ Tonegawa, S. Somatic generation of antibody diversity. *Nature* 302, 575-581 (1983) Recuperado 31 de julio de 2010, de <http://www.nature.com/nature/journal/v302/n5909/abs/302575a0.html>
- ⁹⁷ Craxton, A., Otipoby, K. L., Jiang, A. & Clark, E. A. Signal transduction pathways that regulate the fate of B lymphocytes. *Adv. Immunol.* 73, 79-152 (1999) Recuperado 31 de julio de 2010, de http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B7CT8-4S9NXJP-5&_user=10&_coverDate=12%2F31%2F1999&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_sort=d&_docanchor=&view=c&_searchStrId=1419077144&_rerunOrigin=google&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=5f5401a00e2fd10643a60ae067a6ae36
- ⁹⁸ Sebзда, E. et al. Selection of the T cell repertoire. *Annu. Rev. Immunol.* 17, 829-874 (1999) Recuperado 31 de julio de 2010, de <http://arjournals.annualreviews.org/doi/abs/10.1146%2Fannurev.immunol.17.1.829>
- ⁹⁹ Berzins, S. P., Godfrey, D. I., Miller, J. F. & Boyd, R. L. A central role for thymic emigrants in peripheral T cell homeostasis. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 96, 9787-9791 (1999) Recuperado 3 de agosto de 2010, de <http://www.pnas.org/content/96/17/9787.full>
- ¹⁰⁰ Marsters, S. A. et al. Interaction of the TNF homologues BlyS and APRIL with the TNF receptor homologues BCMA and TACI. *Curr. Biol.* 10, 785-788 (2000) Recuperado 3 de agosto de 2010, de <http://www.cell.com/current-biology/retrieve/pii/S0960982200005662>
- ¹⁰¹ Cascino, I., Fiucci, G., Papoff, G. & Ruberti, G. Three functional soluble forms of the human apoptosis-inducing Fas molecule are produced by alternative splicing. *J. Immunol.* 154, 2706-2713 (1995) Recuperado 3 de agosto de 2010, de <http://www.jimmunol.org/cgi/content/abstract/154/6/2706>
- ¹⁰² Klas, C., Debatin, K. M., Jonker, R. R. & Krammer, P. H. Activation interferes with the APO-1 pathway in mature human T cells. *Int. Immunol.* 5, 625-630 (1993) Recuperado 3 de agosto de 2010, de <http://intimm.oxfordjournals.org/cgi/content/short/5/6/625?rss=1&ssource=mfc>
- ¹⁰³ Cornelia Hasel, Bettina Rau, Sven Perner, Jörn Sträter & Peter Möller. Differential and Mutually Exclusive Expression of CD95 and CD95 Ligand in Epithelia of Normal Pancreas and Chronic Pancreatitis. *Lab Invest* 81:317–326 (2001) Recuperado 3 de agosto de 2010, de <http://www.nature.com/labinvest/journal/v81/n3/full/3780240a.html>

-
- ¹⁰⁴ Jason Ho, et al. Two overrepresented B cell populations in HIV-infected individuals undergo apoptosis by different mechanisms. *PNAS* 103(51): 19436-19441 (2006) Recuperado 3 de agosto de 2010, de <http://www.pnas.org/content/103/51/19436.full?sid=f085f526-ab81-4c53-b74c-36524be6a8f2>
- ¹⁰⁵ Brigitte Pettmann and Christopher E. Henderson. Neuronal Cell Death. *Neuron*, 20: 633–647 (1998) Recuperado 3 de agosto de 2010, de <http://www.cellbio.wustl.edu/faculty/huettner/Henderson98.pdf>
- ¹⁰⁶ Medema, J. P. et al. Cleavage of FLICE (caspase-8) by granzyme B during cytotoxic T lymphocyte-induced apoptosis. *Eur. J. Immunol.* 27, 3492-3498 (1997) Recuperado 3 de agosto de 2010, de <http://www3.interscience.wiley.com/journal/112172613/abstract>
- ¹⁰⁷ Martinez-Lorenzo, M. J. et al. Activated human T cells release bioactive Fas ligand and APO2 ligand in microvesicles. *J. Immunol.* 163, 1274-1281 (1999) Recuperado 3 de agosto de 2010, de www.jimmunol.org/cgi/reprint/163/3/1274.pdf
- ¹⁰⁸ Mariani, S. M., Matiba, B., Bäumlner, C. & Krammer, P. H. Regulation of cell surface APO-1/Fas (CD95) ligand expression by metalloproteases. *Eur. J. Immunol.* 25, 2303-2307 (1995) Recuperado 3 de agosto de 2010, de <http://www.caspases.org/abstract/pm/7545118>
- ¹⁰⁹ Tanaka, M., Suda, T., Takahashi, T. & Nagata, S. Expression of the functional soluble form of human fas ligand in activated lymphocytes. *EMBO J.* 14:1129-1135 (1995) Recuperado 3 de agosto de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC398190/>
- ¹¹⁰ Suda, T., Hashimoto, H., Tanaka, M., Ochi, T. & Nagata, S. Membrane Fas ligand kills human peripheral blood T lymphocytes, and soluble Fas ligand blocks the killing. *J. Exp. Med.* 186, 2045-2050 (1997) Recuperado 3 de agosto de 2010, de <http://jem.rupress.org/content/186/12/2045.full>
- ¹¹¹ Kischkel, F. C. et al. Cytotoxicity-dependent APO-1 (Fas/CD95)-associated proteins form a death-inducing signaling complex (DISC) with the receptor. *EMBO J.* 14, 5579-5588 (1995) Recuperado 3 de agosto de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC394672/pdf/emboj00046-0133.pdf>
- ¹¹² M E Peter and P H Krammer. The CD95(APO-1/Fas) DISC and beyond. *Cell Death and Differentiation* 10, 26–35 (2003) Recuperado 3 de agosto de 2010, de <http://www.nature.com/cdd/journal/v10/n1/full/4401186a.html>
- ¹¹³ Ssang-Goo Cho and Eui-Ju Choi. Apoptotic Signaling Pathways: Caspases and Stress-Activated Protein Kinases. *Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, 35(1), 24-27 (2002) Recuperado 3 de agosto de 2010, de http://www.keygentec.com.cn/ftp/Apoptotic_Signaling_Pathways.pdf
- ¹¹⁴ Muzio, M. et al. FLICE, a novel FADD-homologous ICE/CED-3-like protease, is recruited to the CD95 (Fas/APO-1) death-inducing signaling complex. *Cell* 85, 817-827 (1996) Recuperado 3 de agosto de 2010, de [http://www.cell.com/abstract/S0092-8674\(00\)81266-0](http://www.cell.com/abstract/S0092-8674(00)81266-0)
- ¹¹⁵ Marcus E. Peter. The CD95 Receptor: Apoptosis Revisited. *Cell* 129(3):447 – 450 (2007) Recuperado 3 de agosto de 2010, de http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6WSN-4NMMB5G-4&_user=10&_coverDate=05%2F04%2F2007&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_sort=d&_docanchor=&_view=c&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=0331ed06372d86bb14f0ca86c55fdbe2
- ¹¹⁶ Siegel, R. M. et al. Fas preassociation required for apoptosis signaling and dominant inhibition by pathogenic mutations. *Science* 288, 2354-2357 (2000) Recuperado 3 de agosto de 2010, de <http://www.sciencemag.org/cgi/content/abstract/288/5475/2354>

-
- ¹¹⁷ Chan, F. K. et al. A domain in TNF receptors that mediates ligand-independent receptor assembly and signaling. *Science* 288, 2351-2354 (2000) Recuperado 3 de agosto de 2010, de <http://www.sciencemag.org/cgi/content/abstract/288/5475/2351>
- ¹¹⁸ Yuko Kawakami, et al. A Ras activation pathway dependent on Syk phosphorylation of protein kinase C. *PNAS* 100(16): 9470-9475 (2003) Recuperado 3 de agosto de 2010, de <http://www.pnas.org/content/100/16/9470.full?sid=4ec242dd-32e5-4e38-a01e-471ad7fe6643>
- ¹¹⁹ Chen, W. F., Scollay, R., Clark-Lewis, I. & Shortman, K. The size of functional T-lymphocyte pools within thymic medullary and cortical cell subsets. *Thymus* 5, 179-195 (1983) Recuperado 3 de agosto de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6224317>
- ¹²⁰ Surh, C. D. & Sprent, J. T-cell apoptosis detected in situ during positive and negative selection in the thymus. *Nature* 372, 100-103 (1994) Recuperado 3 de agosto de 2010, de <http://www.nature.com/nature/journal/v372/n6501/abs/372100a0.html>
- ¹²¹ Newton, K., Harris, A. W. & Strasser, A. FADD/MORT1 regulates the pre-TCR checkpoint and can function as a tumour suppressor. *EMBO J.* 19, 931-941 (2000) Recuperado 3 de agosto de 2010, de <http://www.nature.com/emboj/journal/v19/n5/full/7592206a.html>
- ¹²² Kyewon Park, Xi He, Hyung-Ok Lee, Xiang Hua, Yi Li, David Wiest, Dietmar J Kappes TCR-mediated ThPOK induction promotes development of mature (CD24⁻) $\gamma\delta$ thymocytes *The EMBO Journal* 29, 2329-2341 (2010) Recuperado 3 de agosto de 2010, de <http://www.nature.com/emboj/journal/v29/n14/full/emboj2010113a.html>
- ¹²³ J Huo, S Xu, K Guo, Q Zeng & K-P Lam. Genetic deletion of *faim* reveals its role in modulating c-FLIP expression during CD95-mediated apoptosis of lymphocytes and hepatocytes. *Cell Death and Differentiation* 16, 1062–1070 (2009) Recuperado 3 de agosto de 2010, de <http://www.nature.com/cdd/journal/v16/n7/full/cdd200926a.html>
- ¹²⁴ H Bantel & K Schulze-Osthoff. Apoptosis in hepatitis C virus infection. *Cell Death and Differentiation* 10, S48–S58 (2003) Recuperado 3 de agosto de 2010, de <http://www.nature.com/cdd/journal/v10/n1s/full/4401119a.html>
- ¹²⁵ Kishimoto, H., Surh, C. D. & Sprent, J. A role for Fas in negative selection of thymocytes in vivo. *J. Exp. Med.* 187, 1427-1438 (1998) Recuperado 3 de agosto de 2010, de <http://jem.rupress.org/content/187/9/1427.full>
- ¹²⁶ Konstanze Pechloff, et al. The fusion kinase ITK-SYK mimics a T cell receptor signal and drives oncogenesis in conditional mouse models of peripheral T cell lymphoma. *Journal of Experimental Medicine* 207(5):1031-1044 (2010) Recuperado 3 de agosto de 2010, de <http://jem.rupress.org/content/207/5/1031>
- ¹²⁷ Aiello, S. et al. Thymic dendritic cells express inducible nitric oxide synthase and generate nitric oxide in response to self- and alloantigens. *J. Immunol.* 164, 4649-4658 (2000) Recuperado 3 de agosto de 2010, de <http://www.jimmunol.org/cgi/content/full/164/9/4649>
- ¹²⁸ Kong-Peng Lam, Ralf Kühn, Klaus Rajewsky. In Vivo Ablation of Surface Immunoglobulin on Mature B Cells by Inducible Gene Targeting Results in Rapid Cell Death. *Cell* 90(6):1073 – 1083 (1997) Recuperado 3 de agosto de 2010, de http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6WSN-418PX8G-F&_user=10&_coverDate=09%2F19%2F1997&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_sort=d&_docanchor=&view=c&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=6b8c78cc1d9f3d12f27278cce5361a9

-
- ¹²⁹ Lam, K. P. & Rajewsky, K. Rapid elimination of mature autoreactive B cells demonstrated by Cre-induced change in B cell antigen receptor specificity in vivo. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 95, 13171-13175 (1998) Recuperado 3 de agosto de 2010, de <http://www.pnas.org/content/95/22/13171.short>
- ¹³⁰ Bouchon, A., Krammer, P. H. & Walczak, H. Critical role for mitochondria in B cell receptor-mediated apoptosis. *Eur. J. Immunol.* 30, 69-77 (2000) Recuperado 3 de agosto de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10602028>
- ¹³¹ Lagresle, C., Mondiere, P., Bella, C., Krammer, P. H. & Defrance, T. Concurrent engagement of CD40 and the antigen receptor protects naive and memory human B cells from APO-1/Fas-mediated apoptosis. *J. Exp. Med.* 183, 1377-1388 (1996) Recuperado 3 de agosto de 2010, de <http://jem.rupress.org/content/183/4/1377.abstract>
- ¹³² Robert A. Barrington. Uncoupling CD21 and CD19 of the B-cell coreceptor. *PNAS* 106(34): 14490-14495 (2009) Recuperado 3 de agosto de 2010, de <http://www.pnas.org/content/106/34/14490.full>
- ¹³³ Noelia Casares, et al. Caspase-dependent immunogenicity of doxorubicin-induced tumor cell death. *JEM* vol. 202no. 121691-1701 (2005) Recuperado 3 de agosto de 2010, de <http://jem.rupress.org/content/202/12/1691.full?sid=66814ad0-3ac8-4118-9957-403ff13e2671#aff-1>
- ¹³⁴ Malay Mandal, et al. The BCL2A1 gene as a pre-T cell receptor-induced regulator of thymocyte survival. *J. Exp Med* 201:603-614 (2005) Recuperado 3 de agosto de 2010, de <http://jem.rupress.org/content/201/4/603.full?sid=9dabcd31-ea0a-4628-894a-e2c0db97a513>
- ¹³⁵ Smith, K. G. et al. bcl-2 transgene expression inhibits apoptosis in the germinal center and reveals differences in the selection of memory B cells and bone marrow antibody-forming cells. *J. Exp. Med.* 191, 475-484 (2000) Recuperado 3 de agosto de 2010, de <http://jem.rupress.org/content/191/3/475.abstract>
- ¹³⁶ Knodel, M., Kuss, A. W., Lindemann, D., Berberich, I. & Schimpl, A. Reversal of Blimp-1-mediated apoptosis by A1, a member of the Bcl-2 family. *Eur. J. Immunol.* 29, 2988-2998 (1999) Recuperado 3 de agosto de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10508273>
- ¹³⁷ Merville, P. et al. Bcl-2+ tonsillar plasma cells are rescued from apoptosis by bone marrow fibroblasts. *J. Exp. Med.* 183, 227-236 (1996) Recuperado 3 de agosto de 2010, de <http://jem.rupress.org/content/183/1/227.full.pdf+html>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2192413/?tool=pubmed>
- ¹³⁸ Bertrand Huard. APRIL secreted by neutrophils binds to heparan sulfate proteoglycans to create plasma cell niches in human mucosa. *J Clin Invest.* 118(8): 2887-2895 (2008) Recuperado 3 de agosto de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2447926/>
- ¹³⁹ Foote, L. C., Marshak-Rothstein, A. & Rothstein, T. L. Tolerant B lymphocytes acquire resistance to Fas-mediated apoptosis after treatment with interleukin 4 but not after treatment with specific antigen unless a surface immunoglobulin threshold is exceeded. *J. Exp. Med.* 187, 847-853 (1998) Recuperado 3 de agosto de 2010, de <http://jem.rupress.org/content/187/6/847.full>
- ¹⁴⁰ Xia, X. Z. et al. TACI is a TRAF-interacting receptor for TALL-1, a tumor necrosis factor family member involved in B cell regulation. *J. Exp. Med.* 192, 137-144 (2000) Recuperado 3 de agosto de 2010, de <http://jem.rupress.org/content/192/1/137.abstract>
- ¹⁴¹ Reshmi Parameswaran, et al. A Functional Receptor for B-Cell-Activating Factor Is Expressed on Human Acute Lymphoblastic Leukemias. *Cancer Res.* 70:4346-4356 (2010) Recuperado 3 de agosto de 2010, de <http://cancerres.aacrjournals.org/content/70/11/4346.abstract?sid=9a577907-7ae0-42c0-8384-651bf3eae1c>

-
- ¹⁴² Yingfang Liu. Crystal Structure of sTALL-1 Reveals a Virus-like Assembly of TNF Family Ligands. *Cell* 108(3):383-394 (2002) Recuperado 3 de agosto de 2010, de http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6WSN-4C5H6M5-B&_user=10&_coverDate=02%2F08%2F2002&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_sort=d&_docanchor=&_view=c&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=ce433bccb4b9289b112a702451463b83
- ¹⁴³ Vishva Dixit, Tak W. Mak .NF-κB Signaling. *Cell* 111(5):615 – 619 (2002) Recuperado 3 de agosto de 2010, de http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6WSN-4C5HF3Y-4&_user=10&_coverDate=11%2F27%2F2002&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_sort=d&_docanchor=&_view=c&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=4eb6ac3e50b877b8c245b1436d89eba4
- ¹⁴⁴ F. Odoardi, N. Kawakami, W. E. F. Klinkert, H. Wekerle & A. Flügel. Blood-borne soluble protein antigen intensifies T cell activation in autoimmune CNS lesions and exacerbates clinical disease. *PNAS* 104(47): 18625-18630 (2007) Recuperado 5 de agosto de 2010, de <http://www.pnas.org/content/104/47/18625.full?sid=1e2984ee-1b3e-4433-90a2-9a5ea3927499>
- ¹⁴⁵ P J Morin, B Vogelstein & K W Kinzler. Apoptosis and APC in colorectal tumorigenesis. *PNAS* 93(15):7950-7954 (1996) Recuperado 5 de agosto de 2010, de <http://www.pnas.org/content/93/15/7950.abstract?sid=cd0fd059-c88a-4a60-917a-d059f75c2d56>
- ¹⁴⁶ Steinman, R. M., Turley, S., Mellman, I. & Inaba, K. The induction of tolerance by dendritic cells that have captured apoptotic cells. *J. Exp. Med.* 191, 411-416 (2000) Recuperado 5 de agosto de 2010, de <http://jem.rupress.org/content/191/3/411.full>
- ¹⁴⁷ Fanger, N. A., Maliszewski, C. R., Schooley, K. & Griffith, T. S. Human dendritic cells mediate cellular apoptosis via tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL). *J. Exp. Med.* 190, 1155-1164 (1999) Recuperado 5 de agosto de 2010, de <http://jem.rupress.org/content/190/8/1155.abstract>
- ¹⁴⁸ Ashany, D., Savir, A., Bhardwaj, N. & Elkon, K. B. Dendritic cells are resistant to apoptosis through the Fas (CD95/APO-1) pathway. *J. Immunol.* 163, 5303-5311 (1999) Recuperado 5 de agosto de 2010, de <http://www.jimmunol.org/cgi/content/abstract/163/10/5303>
- ¹⁴⁹ Bjorck, P., Banchereau, J. & Flores-Romo, L. CD40 ligation counteracts Fas-induced apoptosis of human dendritic cells. *Int. Immunol* 9, 365-372 (1997) Recuperado 5 de agosto de 2010, de <http://intimm.oxfordjournals.org/cgi/content/short/9/3/365?rss=1&ssource=mfc>
- ¹⁵⁰ Jacobson, M. D., Weil, M. & Raff, M. C. Programmed cell death in animal development. *Cell* 88, 347-354 (1997) Recuperado 5 de agosto de 2010, de <http://kobi.nat.uni-magdeburg.de/uploads/Courses/Jacobson97.pdf>
- ¹⁵¹ Saxén, L. *Organogenesis of the Kidney* (Cambridge Univ. Press, Cambridge, 1987) Recuperado 5 de agosto de 2010, de [http://books.google.com.mx/books?id=aWshyfTldVwC&pg=PA160&dq=Sax%C3%A9n,+L.+Organogenesis+of+the+Kidney+\(Cambridge+Univ.+Press,+Cambridge,+1987\).&hl=es&ei=pFxbTN6CA4X6swOolanIDQ&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=1&ved=0CCoQ6AEwAA#v=onepage&q&f=false](http://books.google.com.mx/books?id=aWshyfTldVwC&pg=PA160&dq=Sax%C3%A9n,+L.+Organogenesis+of+the+Kidney+(Cambridge+Univ.+Press,+Cambridge,+1987).&hl=es&ei=pFxbTN6CA4X6swOolanIDQ&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=1&ved=0CCoQ6AEwAA#v=onepage&q&f=false)
- ¹⁵² Namba, R., Pazdera, T. M., Cerrone, R. L. & Minden, J. S. *Drosophila* embryonic pattern repair: how embryos respond to bicoid dosage alteration. *Development* 124, 1393-1403 (1997) Recuperado 5 de agosto de 2010, de <http://dev.biologists.org/content/124/7/1393.abstract>
- ¹⁵³ Hengartner MO, Ellis RE, Horvitz HR. *Caenorhabditis elegans* gene *ced-9* protects cells from programmed cell death. *Nature* 356(6369):494-9 (1992) Recuperado 5 de agosto de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1560823> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC30208/>

-
- ¹⁵⁴ Hengartner, M. Apoptosis. Death by crowd control. *Science* 281, 1298-1299 (1998) Recuperado 7 de agosto de 2010, de <http://www.sciencemag.org/cgi/content/summary/281/5381/1298>
- ¹⁵⁵ Shaham, S. Identification of multiple *Caenorhabditis elegans* caspases and their potential roles in proteolytic cascades. *J. Biol. Chem.* 273, 35109-35117 (1998) Recuperado 7 de agosto de 2010, de <http://www.jbc.org/content/273/52/35109.full>
- ¹⁵⁶ Conradt, B. & Horvitz, H. R. The TRA-1A sex determination protein of *C. elegans* regulates sexually dimorphic cell deaths by repressing the egl-1 cell death activator gene. *Cell* 98, 317-327 (1999) Recuperado 7 de agosto de 2010, de [http://www.cell.com/abstract/0092-8674\(90\)90415-B](http://www.cell.com/abstract/0092-8674(90)90415-B)
- ¹⁵⁷ Inukai, T. et al. SLUG, a CES-1-related zinc finger transcription factor gene with antiapoptotic activity, is a downstream target of the E2A-HLF oncoprotein. *Mol. Cell* 4, 343-352 (1999) Recuperado 7 de agosto de 2010, de <http://www.cell.com/molecular-cell/retrieve/pii/S1097276500803366>
- ¹⁵⁸ Metzstein, M. M. & Horvitz, H. R. The *C. elegans* cell death specification gene *ces-1* encodes a SNAIL family zinc finger protein. *Mol. Cell* 4, 309-319 (1999) Recuperado 7 de agosto de 2010, de <http://www.cell.com/molecular-cell/retrieve/pii/S1097276500803330>
- ¹⁵⁹ Inaba, T. et al. Reversal of apoptosis by the leukaemia-associated E2A-HLF chimaeric transcription factor. *Nature* 382, 541-544 (1996) Recuperado 7 de agosto de 2010, de <http://www.nature.com/nature/journal/v382/n6591/abs/382541a0.html>
- ¹⁶⁰ Metzstein, M. M., Hengartner, M. O., Tsung, N., Ellis, R. E. & Horvitz, H. R. Transcriptional regulator of programmed cell death encoded by *Caenorhabditis elegans* gene *ces-2*. *Nature* 382, 545-547 (1996) Recuperado 7 de agosto de 2010, de <http://adsabs.harvard.edu/abs/1996Natur.382..545M>
- ¹⁶¹ Gartner, A., Milstein, S., Ahmed, S., Hodgkin, J. & Hengartner, M. O. A conserved checkpoint pathway mediates DNA damage-induced apoptosis and cell cycle arrest in *C. elegans*. *Mol. Cell* 5, 435-443 (2000) Recuperado 7 de agosto de 2010, de <http://www.cell.com/molecular-cell/retrieve/pii/S1097276500804384>
- ¹⁶² Zou, H., Henzel, W. J., Liu, X., Lutschg, A. & Wang, X. Apaf-1, a human protein homologous to *C. elegans* CED-4, participates in cytochrome c-dependent activation of caspase-3. *Cell* 90, 405-413 (1997) Recuperado 7 de agosto de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9267021>
- ¹⁶³ Kanuka, H. et al. Control of the cell death pathway by Dapaf-1, a *Drosophila* Apaf-1/CED-4-related caspase activator. *Mol. Cell* 4, 757-769 (1999) Recuperado 7 de agosto de 2010, de <http://www.cell.com/molecular-cell/retrieve/pii/S109727650080386X>
- ¹⁶⁴ Zhou, L., Song, Z., Tittel, J. & Steller, H. HAC-1, a *Drosophila* homolog of APAF-1 and CED-4 functions in developmental and radiation-induced apoptosis. *Mol. Cell* 4, 745-755 (1999) Recuperado 7 de agosto de 2010, de <http://www.cell.com/molecular-cell/retrieve/pii/S1097276500803858>
- ¹⁶⁵ David F. Allison, Marty W. Mayo. StIKKKing Together: Do Multiple IKK Pathways Cooperate in the DNA-Damage Response? *Molecular Cell* 37(4):453 – 454 (2010) Recuperado 7 de agosto de 2010, de doi:10.1016/j.molcel.2010.02.004
- ¹⁶⁶ Vaux, D. L., Weissman, I. L. & Kim, S. K. Prevention of programmed cell-death in *Caenorhabditis elegans* by human *bcl-2*. *Science* 258, 1955-1957 (1992) Recuperado 7 de agosto de 2010, de <http://www.sciencemag.org/cgi/content/abstract/258/5090/1955>

Capítulo V

Envejecimiento

Resumen

¿Por qué los seres humanos su span (rango) de vida es diferente a otras criaturas tales como las tortugas? Es decir esta pregunta plantea el enigma del envejecimiento desde un punto de vista evolutivo. Revisaremos el papel que desempeña el daño oxidativo en el proceso de envejecimiento. El cáncer es una de las enfermedades más frecuentes relacionadas con la senescencia en nuestra sociedad, y discutimos las formas en que el cáncer se relaciona su desarrollo por senescencia. El envejecimiento humano es un proceso lento, y por esta razón los investigadores han recurrido con frecuencia a otros organismos, tales como las moscas de la fruta, que tienen ciclos de vida cortos y se pueden manipular en gran número. Investigaciones sobre el envejecimiento en estos organismos han generado modelos contradictorios de correlación entre el sustento y la senescencia, sin embargo, resulta particularmente relevante la ingesta de calorías vs envejecimiento.

5.1. Filosofía del envejecimiento

La historia evolutiva ha determinado que los individuos prosperan durante el tiempo, suficientemente para producir y alimentar a sus crías. A partir de entonces, el proceso de envejecimiento implica un lento declive en el **vigor fisiológico** y una susceptibilidad a la enfermedad relacionada con la edad. Gran parte de la cultura humana y el pensamiento ha sido modelado por el carácter inevitable de nuestro **envejecimiento** y la **muerte**.

El panorama científico actual del envejecimiento nos presenta un intrigante juego de puzle. Sabemos, por ejemplo, que reducir la ingesta de alimentos puede retrasar el proceso de envejecimiento, por lo menos en los animales inferiores, como los gusanos nematodos. Sabemos que los telómeros, que protegen los extremos de los cromosomas, se erosionan debido a nuestra edad en las células. Pero, ¿cómo se conectan entre sí estos y otros descubrimientos para dar una imagen significativa de los procesos genéticos y bioquímicos que subyacen en el envejecimiento? Con este objetivo en mente, hemos reunido una colección de artículos para ensayar nuestra comprensión actual del proceso de envejecimiento desde varios puntos de vista.

¿Por qué envejecemos? La teoría evolucionista del envejecimiento explica por qué se produce el envejecimiento, dando información valiosa sobre los mecanismos subyacentes a los complejos cambios celulares y moleculares que contribuyen a la senescencia¹. Tal comprensión también ayuda a aclarar cómo el genoma forma el proceso de envejecimiento, facilitando así el estudio de los factores genéticos que influyen en la longevidad y las enfermedades asociadas con la edad².

El envejecimiento es generalmente definido como la pérdida progresiva de funciones acompañadas de la disminución de la fecundidad y el aumento de la mortalidad con la edad avanzada. Este rasgo, empeora la supervivencia y la fertilidad, es claramente malo para el individuo, plantea interrogantes interesantes sobre por qué y cómo ha evolucionado^{3,4,5}. El envejecimiento muestra una distribución filogenética amplia, pero no es universal, ya que algunas especies no muestran un aumento asociado a la edad con la mortalidad o disminución de la **fertilidad**⁶. Por lo tanto, el envejecimiento no se puede explicar simplemente como el resultado inevitable de la **diversidad biológica** al desgaste. Así que, ¿por qué ocurre esto?

Una explicación para la evolución temprana de la edad fue la idea de que la **senescencia** es programada con el fin de limitar el tamaño de la población o acelerar la rotación de las generaciones, ayudando así a la adaptación de los organismos a los cambios del entorno. Un defecto fundamental en este argumento es que para la mayoría de las especies, excepto aquellas que, como

el [salmón del Pacífico](#), donde la muerte coincide directamente con el final de una prueba semélpara (una sola vez) el ciclo reproductivo, escasamente la senescencia contribuye significativamente a la mortalidad en la naturaleza. La mortalidad natural, en oposición a la observada en las poblaciones protegidas, se debe principalmente a los riesgos extrínsecos, como la infección, la depredación, el hambre o frío, y se presenta principalmente en seres jóvenes. Por regla general, los animales salvajes, simplemente, no viven lo suficiente para envejecer. Por lo tanto su oportunidad, la selección natural ha limitado a ejercer una influencia directa sobre el proceso de senescencia. Incluso en especies en las que la senescencia es hace alguna contribución a la mortalidad en la naturaleza (por ejemplo, los mamíferos más grandes y algunas aves de larga vida), cualquier hipótesis dice que el "envejecimiento es acelerado por los genes", es una posición perjudicial para el individuo. Por tanto, es difícil ver cómo los genes para el envejecimiento acelerado pueden mantenerse en equilibrio estable, uno podría pensar que en individuos en los que los genes estaban inactivados por mutación, gozaría de una ventaja de selección.

La rareza de la edad de los animales en la naturaleza, de hecho, da la clave para un importante principio que subyace a todas de las actuales teorías evolutivas del envejecimiento. Estudios de biología matemática observan el cómo da resultado la [mortalidad extrínseca](#), hay un debilitamiento progresivo de la fuerza de la selección con el aumento de edad⁷. En una época en que la supervivencia silvestre ha disminuido a niveles muy bajos, la fuerza de la selección es demasiado débil como para oponerse a la acumulación de mutaciones en la línea germinal con fines de acción nocivos⁸. Esta "sombra de selección" permite una amplia gama de alelos con el fin acumular efectos nocivos en las generaciones, con poco o ningún cheque. Esta es la teoría de "[acumulación de mutaciones](#)", por qué los alelos deletéreos son esencialmente no seleccionados, se podría esperar una considerable heterogeneidad en la distribución de alelos como entre los individuos dentro de una población⁹.

Una segunda teoría es la de "[pleiotropía](#)", también llamada a veces pleiotropía antagónica. Williams¹⁰ sugiere que los genes pleiotrópicos con buenos efectos iniciales, podrían verse favorecidos por la selección, incluso si estos genes tienen efectos malos a edades más tardías. Debido a la contribución de la magnitud del efecto, la probabilidad de sobrevivir se ve afectada por ella, un pequeño efecto beneficioso en la vida temprana puede compensar los efectos perjudiciales más tarde, incluso si los resultados de estos últimos se presentan en la senectud y la muerte. Esto introduce la idea de una negociación importante en la historia de la vida, que es también un elemento fundamental en la tercera teoría, la teoría "soma desechable", que se basa en una asignación óptima de recursos entre el mantenimiento del metabolismo y la reproducción

somática¹¹, dice que el mantenimiento somático efectivo es necesario sólo para mantener el organismo en condiciones fisiológicas buenas durante el tiempo que tiene una posibilidad razonable de supervivencia en la naturaleza. Por ejemplo, ya que más del 90% de los ratones silvestres, mueren en su primer año¹², cualquier inversión en los mecanismos de supervivencia más allá de esto, beneficia a la mayoría en su aumento de edad en un 10% de la población. Casi todos los mecanismos necesarios para luchar contra el deterioro intrínseco (como la reparación de ADN o los sistemas antioxidantes) requieren recursos metabólicos. Los recursos son escasos, como lo demuestra el hecho de que la principal causa de mortalidad de los ratones silvestres es frío, debido a la falta de mantenimiento **termogénesis**¹³. La teoría soma desechable, sugiere que el ratón se beneficiará de invertir los recursos de repuesto en la termogénesis o la reproducción, en lugar de mejorar la capacidad de reparación, aunque esto significa que el daño se acumula a la larga causan el envejecimiento. Aunque la distinción entre la pleiotropía y conceptos de soma desechable es a veces borrosa, este último puede ser visto como centrado específicamente en los mecanismos, en particular el papel de mantenimiento y reparación somáticas, mientras que el primero se formula en términos de un patrón general de la acción de genes y puede implicar genes pleiotrópicos de diversa índole.

Las tres teorías ofrecen explicaciones complementarias sobre por qué se produce el envejecimiento. Cada una también aborda la cuestión: ¿por qué las especies tienen la esperanza de vida que tienen? El principal factor determinante en la evolución de la longevidad se prevé que es el nivel de mortalidad extrínseca. Si este nivel es alto, la esperanza de vida en la naturaleza es corta, la fuerza de la selección atenúa rápidamente, efectos nocivos del gen se acumulan a edades más tempranas, y no es pequeña la selección de un alto nivel de **mantenimiento somático**. En consecuencia, el organismo se prevé que la corta sea vida aun cuando se estudió sea en un ambiente protegido. Por el contrario, si el nivel de mortalidad extrínseca es baja, la selección se prevé aplazara los efectos nocivos de genes y para dirigir una mayor inversión en la construcción y el mantenimiento de un soma duradero.

Las teorías evolucionistas asumen implícitamente el envejecimiento de la población estructurado por edad, es decir, una población en la que los individuos pueden estar separados por edad, y por lo tanto predecir que el envejecimiento no debe aparecer en las poblaciones donde las clases de edad no pueden ser asignadas por inestabilidad genómica. A nivel unicelular, es por tanto sorprendente que el envejecimiento en general no se observa en las poblaciones bacterianas. Algunos organismos unicelulares muestran asimetría de la división celular, tales como la levadura en ciernes, *Schizosaccharomyces cerevisiae*. Las células madre con la edad en la levadura muestran una

creciente probabilidad de muerte celular con las divisiones sucesivas. En los organismos multicelulares, la necesidad de la estructura por edades y el envejecimiento también se aplica por lo general, predice el requerimiento de una clara separación entre la **línea de germen** y el **soma**¹⁰. La presencia o ausencia de envejecimiento se atribuye a veces a la presencia o ausencia de reproducción sexual, pero esto es erróneo. Es la distinción entre lo somático y de la línea germinal (un correlato común, pero no universal al sexo) que tiene la llave. De acuerdo con estas predicciones, dos especies de **oligoquetos** que se reproducen por fisión simétrica, se encontró que no muestran un aumento de la mortalidad específica por edad, mientras que cuatro especies (dos rotíferos, un ostrácodos y uno de crustáceos cladóceros), que se reproducen por la producción de huevos asexuales, todos ellos con un muy significativo aumento¹⁴. *Hydra*, que puede reproducirse sexualmente, pero por lo general se reproducen por **gemación asexual**, y que pueden regenerar un nuevo individuo a partir de casi cualquier parte del organismo, carece de una clara separación de la línea germinal y el soma, no muestra signos evidentes de envejecimiento intrínseco¹⁵.

Una predicción importante de las teorías evolutivas es que la alteración de la tasa de disminución en la fuerza de la selección natural dará lugar a la evolución de un índice de alteración concomitante del envejecimiento. Esto ha sido probado mediante la aplicación de la selección artificial sobre las variables del ciclo vital o por comparaciones intra e interespecies de las poblaciones que están sujetas a diferentes niveles de mortalidad extrínseca.

La mayoría de los experimentos de selección han utilizado la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*. Al limitar la reproducción a edades más avanzadas, la intensidad de la selección en las partes posteriores de la vida se incrementó la longevidad¹⁶. Por otra parte, un correlato general de retraso de senescencia ha reducido la fecundidad en la recta larga vida, que apoya la idea de un negociación entre la fertilidad y la supervivencia, como lo sugiere el soma desechable y la teoría pleiotropía. Una disyuntiva similar se observó en un experimento de selección directamente para longevidad¹⁷. Por último, cuando la selección opera a través del nivel de mortalidad extrínseca, las poblaciones sometidas a una baja mortalidad mostraron una mayor longevidad, tiempos más largos de desarrollo y disminución de la fecundidad temprana¹⁸.

En general a partir de los experimentos de selección en *Drosophila* es, pues, que el envejecimiento se asocia con retraso en la depresión de los componentes del estado físico en la vida temprana, aunque hay una variación en el que los componentes del estado se ven afectados. Algunos estudios encontraron que el tamaño corporal y el tiempo de desarrollo se incrementaron en las líneas de larga vida¹⁸ mientras que otros estudios no observan estos efectos. Otra investigación demostró que la reducción de la fecundidad temprana -la característica más constante observada- estaba involucrada

en el envejecimiento causal, con el retraso de sus líneas de larga duración, después de la supresión de la reproducción, ya sea a través de la irradiación o la manipulación genética encontraron en las diferencias en el envejecimiento, que desaparecieron el tipo de cambio entre sus controles y las líneas seleccionadas de larga duración¹⁹.

Las compensaciones también se han reportado en el nematodo *C. elegans*, donde ha sido una serie de mutantes de larga vida identificados. Sin embargo, aunque algunos estudios reportan el mismo tipo de equilibrio entre la [longevidad](#) y los componentes de la vida temprana de estado físico que se encuentra en *Drosophila*²⁰, esto no es invariablemente cierto incluso para los mismos genotipos en otros laboratorios²¹. Un estudio reciente de la larga duración de edad-1 en *C. elegans* mutantes mostraron que los efectos estado físico relativo de las mutaciones pueden ser fuertemente afectados por el medio ambiente²². Cuando mutantes fueron criadas con los individuos de tipo silvestre en condiciones normales de cultivo, el genotipo no mostró una ventaja competitiva. Sin embargo, cuando los cultivos fueron alimentados con carácter adicional y matados de hambre el tipo silvestre rápidamente saco de competencia al mutante.

Aunque gran cantidad de datos apoyan la existencia de una negociación del ciclo vital de fuerza²³. Otros estudios han examinado directamente la predicción de que la acumulación de mutaciones debe ser revelado por un aumento en la variación genética aditiva en la tasa de mortalidad en edades posteriores. Los estudios iniciales en *Drosophila* parecían apoyar la acumulación de mutaciones, pero experimentos posteriores y el posterior análisis han dado lugar a dudas sobre esta conclusión²⁴.

Desde la perspectiva comparativa, existen numerosas oportunidades para poner a prueba la predicción de que en ambientes seguros (aquellos con baja mortalidad extrínseca) el envejecimiento va a evolucionar para ser retrasado, mientras que el envejecimiento debe evolucionar para ser más rápido en ambientes peligrosos. Las adaptaciones que reducen la mortalidad extrínseca están generalmente vinculadas con el aumento de la longevidad (en murciélagos, aves, tortugas y humanos). Las observaciones de campo comparando una población continental de zarigüeyas sujetas a la depredación por mamíferos, con una población de isla que no están sujetos a la depredación de mamíferos, se encuentra el previsto más lento envejecimiento en la población de la isla²⁵. Entre las especies de insectos sociales, los que tienen la mayoría de los nidos protegidos contienen hembras reproductoras, con mucho más largo periodos de vida²⁶. Un análisis comparativo de los patrones de mortalidad entre las aves encontró que la tasa de mortalidad aumenta con la edad relacionada directamente con la magnitud de la mortalidad presente²⁷.

La predicción es a nivel molecular y celular en la teoría soma desechable, esfuerzo proporcional dedicado al mantenimiento y la reparación celular variará directamente con la longevidad. Numerosos estudios apoyan esta idea. La capacidad de reparación del ADN se ha demostrado que es equivalente al tiempo de vida de mamíferos en los numerosos estudios comparativos de 40 años, así como el nivel de poli (ADP-ribosa) polimerasa, una enzima que es importante en el mantenimiento de la integridad genómica. La calidad del mantenimiento y los mecanismos de reparación pueden ser revelados por la capacidad de lidiar con el estrés externo. Es notable, por lo tanto, que las manipulaciones ambientales o genéticas que confieren una mayor longevidad en una serie de animales también confieren una mayor resistencia a factores de estrés ambiental. Del mismo modo, las comparaciones de la capacidad funcional de las células cultivadas en una variedad de factores de estrés han demostrado que las células tomadas de especies de larga vida tienen resistencia a la tensión superior a la de las células de las especies de vida más corta²⁸. Todos estos estudios apoyan la idea de que es la capacidad de evolución de las células somáticas para llevar a cabo el mantenimiento y la reparación efectiva, lo que gobierna el tiempo necesario para que el daño acumulado a niveles en donde interfiera con la viabilidad del organismo regula la longevidad.

Muchos organismos viven sus vidas en ambientes altamente variables. En tales circunstancias, podemos esperar que la "arquitectura genética" de la historia de vida, es decir, co-adaptadas un conjunto de rasgos que influyen en la supervivencia y la fecundidad, a gozar de cierto grado de plasticidad evolucionada que permite una gama de respuestas óptimas adaptadas a las diferentes circunstancias. En *poiquilotermos*, por ejemplo, la temperatura ambiental, a menudo influye en la longevidad. Esto generalmente es una consecuencia directa de alterar la tasa metabólica, como lo indica el hecho de que la longevidad puede ser igualmente alterada por la actividad, aunque la capacidad de efectuar tales modificaciones, y mantener una rentabilidad reflejará la gama de temperaturas a las cuales los organismos han sido expuestos en su pasado evolutivo. Más reveladores son los casos de la plasticidad inducida por condiciones tales como la falta de alimentos, a la que muchos organismos parecen haber desarrollado una no reproductiva, estado altamente resistente a la tensión. Los períodos de hambre a menudo disparan lo que parece ser interruptores metabólicos que, paradójicamente, amplían el período de vida normal, sin sacrificar fines de reproducción y supervivencia en caso del retorno de condiciones favorables²⁹.

El caso más investigado a fondo de este tipo de historia de vida, es la plasticidad que se ve en el nematodo *C. elegans*. A 20 ° C, hermafroditas *C. elegans* de tipo silvestre en vivo durante una media de unos 17 días con un máximo de 25 días. Sin embargo, en condiciones de alta densidad de

larvas y baja disponibilidad de alimento, las larvas se convierten en la alternativa, que no se alimenta; un tercer estadio de reproducción llamado *dauer* ([ver http://www.wormbook.org/chapters/www_dauer/dauer.html](http://www.wormbook.org/chapters/www_dauer/dauer.html)), puede hacer sobrevivir a estas *C. elegans* durante al menos 60 días³⁰. Si mejoran las condiciones, *dauers* se muda a la edad adulta y la exhibe la longevidad de los adultos normales y su reproducción. A pesar de exhibir *dauers* reducción de la actividad y la tasa metabólica en comparación con las larvas no *Dauer*^{30,31}, la preservación de la longevidad del adulto, inclusive después de un período de *Dauer* extendido indica que el efecto no es del todo debido a la disminución del metabolismo. Al igual que las cepas de vida más larga y las especies de otros animales, *dauers* también son resistentes a una variedad de estreses ambientales, las temperaturas extremas y en radiación ionizantes, aumento de la longevidad de los gusanos adultos, resultado de mutaciones en varios de los genes implicados en la ruta *Dauer*, lo que indica que algunos se activaron la fisiología del *dauer*, pueden estar implicados en estos mutantes, incluso en ausencia de una escasez de disparo de los alimentos. Exactamente ¿qué fracción del efecto mejora la longevidad de la formación del *dauer* o mutantes genéticos de larga vida, si debe a la reducción de la tasa metabólica, es objeto de controversia actual³².

Es bien sabido que la ingesta de calorías reduce el envejecimiento en roedores en el laboratorio³³, un efecto que puede tener paralelismo con el fenómeno de los invertebrados. Es decir, la respuesta de los roedores a la restricción calórica puede ser un *Dauer*, como el estado de adaptación fisiológica a esperar a que los períodos de escasez de alimentos, generalmente se asocian con una interrupción parcial o total de la fertilidad. Al igual que para muchos invertebrados, los roedores de laboratorio muestran en la restricción calórica un aumento en la resistencia a una gama de tensiones, pero a diferencia de los invertebrados, no se requiere para el efecto la reducción general en la tasa metabólica específica. A pesar de la falta de la tasa metabólica reducida en virtud de la restricción calórica, se han señalado una serie de similitudes bioquímicas entre el estado de calorías y la restricción de la hibernación de los mamíferos³⁴, que también se puede extender la vida. Un modelo de evolución ha demostrado que los roedores pueden haber desarrollado una respuesta a las fluctuaciones temporales en la disponibilidad de recursos³⁵, donde la energía se desvía de la reproducción a funciones de mantenimiento en períodos de escasez de alimentos, mejorando así la supervivencia y cuando las condiciones mejoran reanudar el mantenimiento de la capacidad de reproducción.

Quizás el impacto más pronunciado sea el medio ambiente sobre la tasa de envejecimiento, se ha mostrado que las diferencias entre la longevidad de las reinas y de las trabajadoras entre las abejas, hace que la esperanza de vida de los trabajadores se suele medir en semanas, los de las reinas en

años. Las diferencias en la longevidad tan grandes como cien veces, a pesar de que ambas, reinas y los trabajadores se desarrollan a partir de huevos puestos por la misma madre y fertilizados por el mismo padre. La divergencia en su relativa longevidad está mediada por la exposición o la tasa de feromona y la composición de los alimentos suministrados a las larvas. Aunque los trabajadores son más activos físicamente, las reinas producen cientos de miles de huevos por año, por lo que la diferencia en la tasa de envejecimiento es probable que sea debido a las diferencias en el gasto metabólico. La evidencia indirecta indica que los factores neuroendocrinos están envueltos, aunque nos basemos en estos factores, finalmente se deben las diferencias en la expresión génica⁶. Una cuestión aún no resuelta es la medida en que las grandes diferencias en los span de la mortalidad es debido a factores puramente extrínsecos (el peligro mayor a los trabajadores en comparación con la relativa seguridad de la reina instalada en un nido protegido, con clima controlado) o de las diferencias en la tasa de descomposición interna. Esta es un área para la investigación sobre cómo la expresión diferencial en la misma configuración de los genes pueden afectar profundamente a la senescencia.

5.2. La reproducción y el envejecimiento

La mayoría de discusión sobre la evolución del envejecimiento se centra en sus efectos sobre la mortalidad, en lugar de la reproducción, a pesar del hecho de que en términos de un impacto en la vida, la forma del programa de reproducción es tan importante como el de la curva de mortalidad³⁶. Una buena razón para pensar esto es que muchos aspectos de la senectud reproductiva se explican en los mismos términos generales que la senescencia fisiológica. Sin embargo, además de los importantes aspectos de los **trade-offs** entre la supervivencia y la fecundidad, considerada anteriormente, hay intrigantes cuestiones evolutivas acerca de los vínculos entre la reproducción y el envejecimiento, en particular la importancia de la supervivencia post-reproductiva (donde se produce), los efectos de los daños y selección en la línea germinal.

La existencia de una fase bien diferenciada post-reproductora, es característica de ciertas especies **semélpara**, en que los individuos se reproducen una sola vez. Por otra parte, muchas especies semélpara se someten a la senescencia muy rápida tras el cierre de la reproducción, a menudo como una consecuencia directa de los enormes cambios fisiológicos asociados con una reproducción explosiva. La base evolutiva de **semélpara** no está bien entendida³⁷ y desde la perspectiva de las teorías evolutivas del envejecimiento, **semélpara** representa una versión extrema de la disminución

de la fuerza de la selección natural con el envejecimiento. En una especie semélpara, la fuerza de la selección natural se aproxima a una función escalón, siendo elevado y uniforme hasta que comienza la reproducción, y la disminución abrupta como la reproducción se ha completado, ya que la probabilidad de sobrevivir para reproducirse de nuevo es efectivamente cero. Esto explica el repentino colapso de cualquier presión para invertir en mantenimiento y reparación somática. Si existe o no es significativa en la supervivencia post-reproductiva que puede regirse principalmente por la contribución activa a las probabilidades de supervivencia de las crías.

Un ejemplo muy diferente de la supervivencia post-reproductiva es la menopausia humana, donde la fertilidad en las hembras humanas *iteroparous* se detiene relativamente brusca en torno a la edad de 45-50 años, cuando el impacto del envejecimiento en las funciones todavía pequeño. Aunque la causa inmediata de la menopausia parece ser el agotamiento de los *ovocitos* (relacionado también con los cambios neuroendocrinos), esto plantea la pregunta de por qué la selección natural no ha producido una fábrica de ovocitos que se prolongue durante más tiempo. Una posibilidad es que durante la mayor parte de la historia evolutiva de la humanidad, las mujeres rara vez sobreviven más allá de 45-50 años, así que la selección sólo produjo ovocitos necesarios para tal periodo. Pero la evidencia de las comunidades de cazadores-recolectores indica que a pesar de que la esperanza media de vida es corta, las mujeres que evitan los peligros de la vida temprana y llegar en edad fértil tienen una posibilidad razonable de sobrevivir hasta la edad de la menopausia y más allá³⁸. Esto indica que la menopausia puede tener un significado más profundo en la evolución.

Los primeros estudios de la senescencia femenina han sido reportados en otras especies (por ejemplo, los chimpancés, macacos y en las ballenas)³⁸ pero en general no es clara, lo que indica que si la menopausia tiene una base evolutiva, esto puede ser encontrado en las circunstancias especiales de la historias de vida humana. En particular, la menopausia podría estar relacionada con la evolución de la longevidad humana, en particular, por los efectos del aumento de tamaño del cerebro y la sociabilidad³⁹. El aumento de tamaño del cerebro neonatal, junto con la restricción en el canal del parto, impuestas por la mecánica de una marcha bípeda de dar a luz para las hembras humanas. Los riesgos de tener hijos, sobre todo con la ausencia de atención obstétrica moderna, aumentaría de forma más pronunciada el riesgo con la edad si la fecundidad persisten durante el último período de la vida. El problema de un tamaño de cerebro grande también se refleja en el hecho de que los bebés humanos nacen demasiado temprano, en relación con otras especies, con respecto a la realización del crecimiento del cerebro y el desarrollo. Los niños siguen siendo muy dependientes durante períodos prolongados y, en el ambiente ancestral, su supervivencia se habrá poco probable si su madre murió en el parto. Puede haber, pues una ventaja de intrínseca en la

limitación de la reproducción a edades en que es relativamente seguro, lo que aumenta la probabilidad de sobrevivir a la madre para criar a sus crías hasta la independencia de estas. Además, las mujeres post-menopáusicas pueden contribuir a la cría con éxito de sus nietos, al prestar ayuda a sus hijos adultos propios y aumentar así su contribución general genética a las generaciones futuras. Es probable que una combinación de todos estos factores sea necesaria para explicar la menopausia humana de 62 años, lo que podría explicar la falta de apoyo de evolución para la menopausia en otras especies.⁴⁰

En el envejecimiento humano reproductivo también destaca que, aunque la línea germinal debe, en un sentido fundamental, ser inmortal, hay pruebas claras de que las células individuales germen se acumulan daños. De hecho, sería sorprendente que la línea germinal fuera inmune a la acumulación de daño, porque las células germinales están sujetas a los mismos tipos de daños moleculares que las células somáticas. Desde un punto de vista estadístico, es evidente que la población de células germinales se somete a un envejecimiento importante. En el caso del ovario humano la tasa de pérdida folicular se acelera alrededor de los 35 años de edad, y la fertilidad masculina empieza a disminuir a partir de los 30 años. También hay un aumento en la frecuencia de anomalías cromosómicas en los niños recién nacidos en función de la edad de la madre y, en menor medida, en función de la edad paterna^{41,42}. Sin embargo, los niños sanos nacidos de padres mayores no están prematuramente envejecidos, aunque hay algunos indicios de que las hijas (no hijos) la longevidad se ven afectada por la edad paterna avanzada⁴². Por tanto, las células germinales están dotadas de un especial sistema de mantenimiento y reparación¹¹ -la [enzima telomerasa](#) es un buen ejemplo- o la selección en la célula o el embrión a nivel de la gametogénesis; la concepción y el embarazo sirven para detectar a la mayoría de las fallas. Puede ser relevante que durante cada ciclo menstrual humano alrededor de 20 folículos ováricos se activan para iniciar el proceso de maduración, aunque por lo general sólo una completa su desarrollo y es ovulado. Un mecanismo de probable importancia en la evolución de la inmortalidad de la línea germinal femenina es el cuello de botella estricto en el tamaño de la población mitocondrial celular en la embriogénesis temprana. Una complementa salud de la mitocondria es esencial para la viabilidad posterior de las crías, y las mutaciones en el ADN mitocondrial ([ADNmt](#)) tienden a acumularse con la edad⁴³.

Comprender las fuerzas que han esculpido nuestra constitución genética puede proporcionar información importante que no sólo puede guiar nuestra investigación de las bases moleculares y celulares del envejecimiento, también puede ayudar a identificar nuevas rutas a las intervenciones positivas en el proceso de envejecimiento. No es una predicción clara de que múltiples genes influyen en el proceso de envejecimiento. La base de la variación genética para la longevidad ha

comenzado a ser estudiado en *Drosophila* mediante la estimación de parámetros genéticos cuantitativos y mapeo de caracteres cuantitativos⁴⁴. A partir de perfiles de expresión genética del envejecimiento de los tejidos de roedores se está comenzando a revelar genes que alteran su expresión con la edad avanzada o cuya expresión se ve alterada por las intervenciones, tales como la restricción calórica, que afectan la tasa de envejecimiento⁴⁵. Como era de esperar, varios de estos genes se han identificado como los implicados en daños y vías de respuesta al estrés. Sólo en su caso, estas técnicas también podrían revelar los **alelos deletéreos** finales de acción, como sugiere la teoría de la mutación-acumulativa. En general, sin embargo, las teorías evolutivas advierten en contra la interpretación de los genes cuya expresión se altera en la vejez y la aceleran, estos cambios en la expresión genética es probable que sean consecuencias secundarias en lugar de las principales causas del proceso de envejecimiento.

Un corolario importante en la predicción de los genes claves que regulan el ritmo de envejecimiento, señalan a los que controlan el mantenimiento y reparación somática, es que a nivel del individuo existe un considerable margen estocástico de acción⁴⁶. No sólo las células individuales dentro de los tejidos experimentan diferentes acumulaciones desordenadas de defectos, pero también puede haber importantes variaciones estocásticas en los procesos de desarrollo debido, por ejemplo, al número diferente de células que se forman en órganos clave, como el hipocampo. Variación del número de células iniciales y la tasa de daños, a su vez, afectan el tiempo necesario antes de un umbral para la disfunción durante la neurodegeneración progresiva que ocurre más adelante en la vida. Esto significa que los individuos genéticamente idénticos, mantenidos en ambientes uniformes, pueden presentar una variación considerable en los aspectos del fenotipo senescente, como frecuentemente se ha observado en estudios sobre el envejecimiento de laboratorio⁴⁶. La heterogeneidad en el fenotipo senescente, derivados de la **estocasticidad** intrínseca, así como las variaciones genéticas y ambientales, también pueden ayudar a explicar el fenómeno en que varias especies su tasa de mortalidad específica por edad eventualmente disminuye su tasa de crecimiento y puede incluso declinar⁴⁷. La heterogeneidad que explica tal efecto, se suponemos que es para que las personas más frágiles mueran primero, dejando una población residual que, al pasa del tiempo, representa una disminución de la subpoblación constituida por aquellas personas que siempre fueron las más resistentes.

5.3. Oxidantes, estrés oxidativo y la biología del envejecimiento

Al vivir en un ambiente oxigenado, se ha requerido que la evolución construya estrategias celulares eficaces para detectar y desintoxicar de los metabolitos de oxígeno molecular conocido como

especies reactivas del oxígeno. La evidencia sobre la producción apropiada e inapropiada de oxidantes, junto con la capacidad de los organismos para responder al estrés oxidativo, está estrechamente conectada con el envejecimiento y la longevidad.

Casi un siglo atrás se observó que los animales con una tasa metabólica grande tienen menor esperanza de vida. Estas observaciones llevaron a la formulación de la hipótesis de tasa de vida, que establece que la **tasa metabólica** de una especie en última instancia determina su esperanza de vida. Inicialmente, la relación mecanicista entre el metabolismo y el envejecimiento era desconocida. A mediados de la década de 1950, Denham Harman creó una teoría de los **radicales libres** del envejecimiento, especulando que los radicales de oxígeno endógenos se generaron en las células y dio lugar a un patrón de daño acumulativo⁴⁸. Aunque el concepto de oxidantes endógenos al principio fue polémica, la identificación una década después del superóxido dismutasa (**SOD**)⁴⁹, una enzima cuya única función parece ser la eliminación de aniones superóxido, proporcionó apoyo para la hipótesis mecanicista de Harman. Dado que las mitocondrias producen la mayor parte de la energía en la célula, y en consecuencia consumen la mayor parte de oxígeno intracelular, la teoría de los radicales libres del envejecimiento ahora se piensa a menudo como sinónimo de la hipótesis de tasa de vida, mayor es la producción de especies reactivas del oxígeno (**ROS**) y por lo tanto, cuanto será menor cuando sea el periodo de vida corto. Sin embargo, en algunas especies la correlación estricta entre la tasa metabólica y la vida no se mantiene. Esto es particularmente cierto para las aves y primates, que tienden a vivir más de lo que se predijo por sus tasas metabólicas. Un cuidadoso análisis de la producción de oxidantes demostró que a una determinada tasa metabólica, las mitocondrias de estas especies tienden a producir menos ROS⁵⁰. Esto indica que la producción de ROS en lugar de la tasa metabólica proporciona la correlación más fuerte con la longevidad en general.

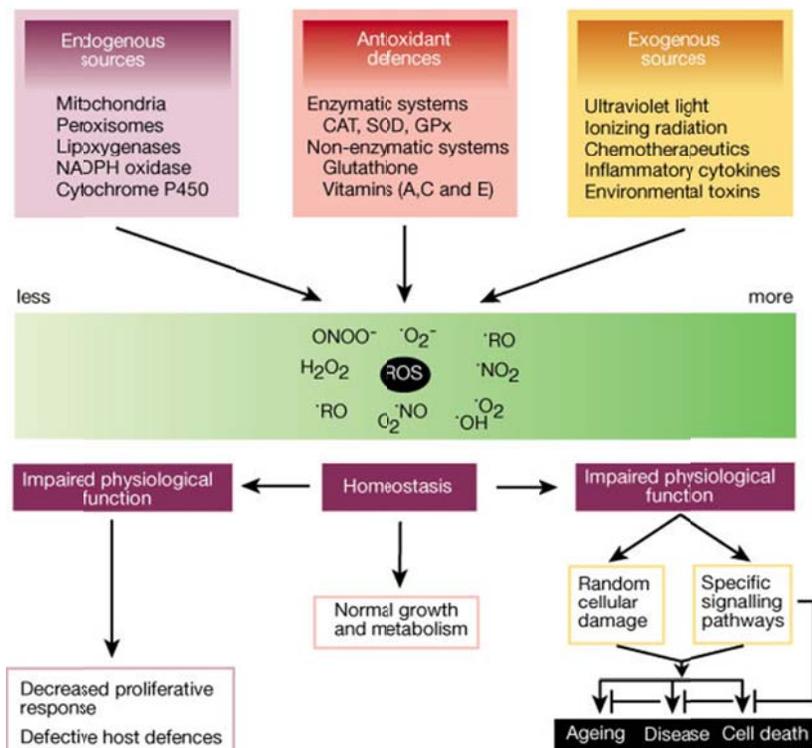


Fig. 1. Las fuentes y las respuestas celulares a las especies reactivas de oxígeno (ROS)

La teoría de los radicales libres del envejecimiento originalmente implicaba que los objetivos de ROS eran al azar y acumulativos. Sin embargo, aunque ciertamente los oxidantes pueden funcionar estocásticamente, sea acumulando evidencia que implica ROS como moléculas de señalización específica bajo las dos condiciones fisiológicas y fisiopatológicas. Esta visión más compleja de la importancia de los oxidantes en los procesos biológicos se representa en la figura 1. Como se indicó, la generación de ROS, dentro de ciertos límites, es esencial para mantener la homeostasis. Por ejemplo, la generación de ROS por las células fagocíticas constituye un mecanismo de defensa del huésped esencial necesario para combatir la infección. Del mismo modo, ROS citosólico producido en respuesta a la estimulación por factores de crecimiento están implicados en la regulación de la respuesta proliferativa⁵¹. En determinadas situaciones de estrés metabólico, incluso con oxidantes mitocondriales derivados parece funcionar como moléculas de señalización⁵². Independientemente de cómo o dónde se generan, el aumento de los niveles de oxidantes intracelulares tiene dos efectos potencialmente importantes: daños a varios componentes de la célula y la activación de las vías de señalización específicas. Ambos efectos pueden influir en numerosos procesos celulares relacionados con el envejecimiento y el desarrollo de enfermedades relacionadas con la edad. En esta revisión tutorial, nos enfocamos en cómo se generan ROS, cómo la célula responde al estrés oxidativo y cómo estas respuestas cambian con la edad. Además, se

describe la creciente evidencia genética que vincula a los oxidantes y su capacidad de respuesta de estrés oxidativo con el envejecimiento y se discute los retos asociados con el desarrollo potencial de las terapias anti-envejecimiento.

La producción de oxidantes y antioxidantes de defensa. A los efectos de esta discusión, ROS abarcan una variedad de especies químicas diversas, incluyendo aniones superóxido, radicales hidroxilo y peróxido de hidrógeno. Algunas de estas especies, como el superóxido o radicales hidroxilo, son extremadamente inestables, mientras que otros, como el peróxido de hidrógeno, que es libremente difusible y relativamente de larga duración. Estas especies de radicales pueden ser generados exógenamente o se hayan producido dentro de la célula de diferentes fuentes. Sistemas de la enzima citosólica que contribuye al estrés oxidativo incluyen, entre otros, la creciente familia de las oxidasas de **NADPH**, un sistema de generación de superóxido que fue descrito por primera vez en los neutrófilos. El NADPH puede desencadenar la transformación celular o senescencia replicativa⁵³. La observación de los diferentes miembros de la familia de la NADPH oxidasa puede tener resultados tan diferentes biológicamente, que refuerza la complejidad en la determinación de la respuesta celular a los oxidantes. Los factores que contribuyen pueden incluir el tipo de célula, el nivel absoluto y la duración de la producción de antioxidantes, las especies de ROS generados, y el sitio específico de la producción intracelular de ROS. Sin embargo, la familia de las enzimas NADPH oxidasa, como el *óxido nítrico sintasa* ampliamente caracterizado (**NOS**) de la familia, se muestra el uso aparente deliberado de la generación de oxidantes en la señalización celular normal y la homeostasis.

La mayoría de las estimaciones sugieren que la producción de ROS intracelular se deriva de la mitocondria. La producción de radicales superóxido mitocondrial se produce principalmente en dos puntos discretos en la cadena de transporte de electrones, es decir, en el complejo I (NADH deshidrogenasa) y en el complejo III (ubiquinona-citocromo c reductasa). En las condiciones normales del metabolismo, el complejo III es el principal sitio de producción de ROS⁵⁴. Con respecto al envejecimiento humano, el talón de Aquiles de este sistema reside en la formación de las especies radicales libres anión semiquinona (Q⁻) que se produce como producto intermedio en la regeneración de la **coenzima Q**. Una vez formado, Q⁻ puede fácilmente transferir electrones al oxígeno molecular con la subsiguiente generación de un radical superóxido. La generación de ROS por lo tanto se convierte en todo una función de la tasa metabólica y, por tanto, la tasa de vida puede ser indirectamente traducida a un tipo correspondiente de **estrés oxidativo**. Además de generar oxidantes, el metabolismo puede producir una variedad de otros subproductos como **glioxal** y

[methylglyoxal](#), los cuales pueden contribuir a finales de [glicación](#) avanzada (AGE), formación que, a su vez, parece contribuir al fenotipo del envejecimiento⁵⁵.

La evidencia indica que, in vitro, las mitocondrias convertir el 1-2% de las moléculas de oxígeno que se consume en aniones [superóxido](#)⁵⁶. Teniendo en cuenta que estas estimaciones se realizaron en mitocondrias aisladas en presencia de altas concentraciones, no en la fisiológica con oxígeno, la tasa de in vivo de la producción de superóxido mitocondrial es, sin duda, considerablemente menor. Cualquiera que sea la cantidad absoluta de ROS mitocondriales, dado sus efectos potencialmente nocivos, es probable que numerosos mecanismos de protección se han desarrollado para limitar la producción de oxidantes y su liberación. Una comprensión de dichos mecanismos de regulación puede revelar posibles hechos importantes para la intervención terapéutica. Un mecanismo postulado para reducir la producción oxidante mitocondrial es aumentar la tasa de desacoplamiento metabólico⁵⁷.

Cuando el consumo de oxígeno de un desdoblamiento de la generación de ATP se da, se produce calor. Esta termogénesis está mediada por una creciente familia de proteínas desacoplantes ([UCP-1](#), [UCP-2](#) y [UCP-3](#)). Sin embargo, el consumo de oxígeno sin la producción de ATP también se reduciría el nivel de oxígeno libre molecular potencialmente disponible para la formación de anión superóxido. De acuerdo con la hipótesis de desacoplamiento metabólico podría se podría regular la liberación de ROS, esto lo pensamos por la evidencia que indica que un aumento de desacoplamiento reduce la liberación de ROS mitocondrial⁵⁸, mientras que los niveles de oxidantes mitocondriales en ratones muestran una delación específica de [UCP-3](#)⁵⁹.

La carga de la producción de ROS es en gran parte contrarrestada por un sistema de defensa antioxidante complejo que incluye la enzimática [SOD](#), enzima superóxido dismutasa. SOD acelera la conversión de superóxido en peróxido de hidrógeno, mientras que la catalasa y glutatión peroxidasa convertir el peróxido de hidrógeno en agua. Además de estas enzimas antioxidantes bien caracterizadas, por lo menos cinco miembros de una nueva familia de recolectores de peróxido llamado peroxirredoxinas se han aislado⁶⁰. Una variedad no enzimática, las moléculas de bajo peso molecular son importantes en los basureros ROS. Estas incluyen el ascorbato, el piruvato, flavonoides carotenoides, y quizás más importante, el glutatión, que está presente en concentraciones mili molar dentro de las células⁶¹.

El equilibrio entre la producción de ROS y las defensas antioxidantes determina el grado de [estrés oxidativo](#). Las consecuencias de este estrés se encuentran la modificación de las proteínas celulares, los lípidos y el ADN. La modificación más ampliamente estudiada del estrés oxidativo inducido a

las proteínas es la formación de derivados carbonilos⁶². La formación de grupos carbonilo puede ocurrir a través de una variedad de mecanismos, tales como la oxidación directa de determinadas cadenas laterales de aminoácidos e inducida por oxidación-escisión del péptido. A pesar de que todos los órganos y todas las proteínas pueden ser potencialmente modificados por el estrés oxidativo, determinados tejidos y objetivos específicos de proteínas pueden ser especialmente sensibles⁶³. Un informe de investigación indica que el mal plegamiento de proteínas, independiente del estado redox celular, aumenta la proteína carbonilación⁶⁴. Como tal, la idea de que la tasa de formación de grupos carbonilo es siempre directamente proporcional al grado de estrés oxidativo puede ser necesario tomarse con reserva, dado lo poco claro de este mecanismo.

Varios estudios han demostrado que las células que sufren el envejecimiento y de los organismos que acumulan mayores niveles de oxidante nuclear dañan el ADN⁶⁵. Quizás debido a su proximidad a la principal fuente de generación de oxidantes, o por un sistema de reparación del ADN limitado, el ADN mitocondrial se considera generalmente para ser aún más sensible que el ADN nuclear al daño oxidativo. Dos estudios proporcionan pruebas directas de que el estrés oxidativo puede inducir daño en el ADN mitocondrial. En estos estudios, el estrés oxidativo fue manipulado genéticamente por delaciones específicas en cualquier Mn-SOD o en los transportadores nucleares adenina. Estos ratones **knock-out** tenían un defecto en dismutasa mitocondrial. El análisis posterior de estos animales mostraron aumento significativo en el nivel de los reordenamientos del ADN mitocondrial^{66,67}. El aumento de daños en el ADN mitocondrial conduce inevitablemente a la afectación de la función mitocondrial y su integridad. Las mitocondrias dañadas se cree que en la liberación de ROS ponen en marcha un círculo vicioso de aumento de daño en el ADN que conducen a una mayor producción de ROS que a su vez conduce a más daños en el ADN^{68,69}.

La senescencia celular y el estrés oxidativo. Después de un número finito de divisiones, cultivos primarios de células entran en un estado de senescencia replicativo en el que están detenidas y además, se presenta el crecimiento refractario a la estimulación mitogénica. A pesar de la relevancia de la senescencia in vitro con el envejecimiento de organismos sigue siendo controvertido, varios estudios indican que los oxidantes son importantes en el desarrollo del fenotipo senescente. Los primeros estudios con fibroblastos humanos diploides revelaron que las células cultivadas exhiben una baja tensión de oxígeno y una vida útil prolongada⁷⁰. En contraste, las células cultivadas en la presencia de altas concentraciones de oxígeno tienen una vida útil reducida y muestran un acelerado ritmo de reducción de los telómeros en poblaciones duplicadas⁷¹. Del mismo modo, el tratamiento de cultivos de fibroblastos primarios, con la dosis no letal de peróxido de hidrógeno exógeno activa de forma rápida la detención del crecimiento de la senectud⁷².

El papel de los oxidantes en la senescencia celular se puso de relieve aún más por observaciones de la sobreexpresión de un gen **RAS** activado, que también puede inducir un estado de senescencia, como en fibroblastos humanos diploides⁷³. El análisis posterior se demostró que la expresión de Ras activa en los fibroblastos diploides como resultado un aumento en los niveles de oxidantes⁷⁴. Además, aunque la expresión de RAS activo en células diploides humanas fibroblastos producen detención del crecimiento, esta detención podría revertirse ya sea mediante la reducción de oxígeno en el ambiente o por el tratamiento con un antioxidante celular permeable. Por lo tanto, estos resultados plantean la posibilidad de que un aumento moderado y sostenido en los oxidantes puede funcionar como un disparador común para la activación del programa de senescencia⁷⁵.

Oxidantes en la señalización celular. Aunque los debates anteriores se han centrado principalmente en la generación endógena de ROS como consecuencia de las actividades metabólicas, muchos estímulos ambientales como las citocinas, los rayos ultravioleta (**UV**), los agentes quimioterapéuticos, hipertermia e incluso factores de crecimiento generan altos niveles de ROS que pueden perturbar el balance normal de **redox** y cambian a las células hacia un estado de estrés oxidativo. Cuando el estrés es severo, la supervivencia depende de la capacidad de las células para adaptarse o resistir el estrés, y para reparar o reemplazar las moléculas dañadas⁷⁶. Alternativamente, las células pueden responder a la agresión, sometiéndose a la apoptosis, un proceso mediante el cual los severos daños se extraen de células del huésped multicelulares y dentro de pequeños límites, conserva el organismo. Una serie de mecanismos de respuesta al estrés se han desarrollado para ayudar a la célula y el organismo a adaptarse al estrés agudo, y actuando en bien de forma cooperativa o antagónicas que sirven para coordinar la respuesta aguda de estrés celular y en última instancia determinan el resultado. Muchas de estas vías han sido fielmente preservadas a lo largo de la evolución. Así, tanto el estrés y los mecanismos de respuesta representan los jugadores en una batalla antigua. Muchas mutaciones que prolongan la vida parecen proporcionar un aumento global de la resistencia al estrés. Por lo tanto, una comprensión más completa de la respuesta celular al estrés debe ofrecer una imagen significativa del envejecimiento.

Entre las principales vías de señalización de estrés mediadores centrales se activan en respuesta a las lesiones oxidantes, son las señales extracelulares quinasa regulada (**ERK**)⁷⁷, **c-Jun** amino-terminal quinasa (**JNK**)⁷⁸ y la proteína **p38** cinasa activada por mitógenos (**MAPK**) en cascadas de señalización⁷⁹; los fosfoinosítidos 3-quinasa (**PI(3)K**)/vía de **Akt**, el factor nuclear (**NF**)-**KB** sistema de señalización⁸⁰; la activación de **p53**, y la respuesta de choque térmico, ver figura 2. La activación de estas vías no es exclusiva del estrés oxidativo, ya que se sabe que tienen un papel central en la regulación de las respuestas celulares, así como la regulación del crecimiento normal y el

metabolismo. De hecho, en algunas situaciones la respuesta a los oxidantes puede implicar la sobre estimulación de las vías de señalización normal ROS-regulado⁸¹. En general, la respuesta de choque térmico, ERK, PI(3)/Akt y vías de señalización NF- κ B ejercen una influencia a favor de la supervivencia durante el estrés oxidativo, la activación de p53, mientras que, JNK y p38 son más comunes relacionados con la apoptosis. Sin embargo, numerosas excepciones a estas generalidades se puede encontrar.

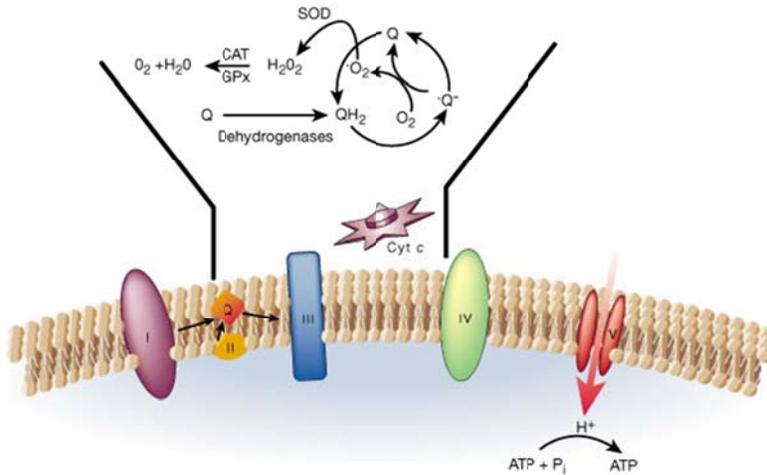


Fig. 2. Producción ROS.

Los acontecimientos que conducen al iniciar la activación de las vías en respuesta a los oxidantes no se comprenden. En el caso de la activación de P53, el estrés oxidativo puede ser percibida como una consecuencia del daño en el ADN. Sin embargo, en algunas células, la expresión de P53 es resultado en el aumento del estrés oxidativo⁸², lo que sugiere que una consecuencia importante de la activación de P53 inducida por el oxidante es un nuevo aumento en el nivel de estrés oxidativo. Este ciclo de retroalimentación positiva puede ser importante en el compromiso de una respuesta apoptótica.

Oxidantes parecen activar la ERK y la PI(3)K/Akt principalmente a través de las vías de estimulación de los receptores del factor de crecimiento. Muchos receptores del factor de crecimiento se ha demostrado que sufren fosforilación en respuesta al tratamiento directo con oxidantes y agentes o condiciones que impidan la fosforilación del receptor, también inhibe la activación de ERK y Akt por oxidantes⁸³. Uno de los mecanismos propuestos para explicar este efecto es mediado por la inactivación oxidante de las fosfatasa, actividad crítica necesaria para la desfosforilación (apagar) de los receptores del factor de crecimiento⁸⁴. El apoyo a este mecanismo ha venido de la constatación de que el peróxido de hidrógeno, ya sea derivados exógena o endógena

producido después de la estimulación del factor de crecimiento, de forma reversible puede inactivar la proteína tirosina fosfatasa **1B** en las células^{84,85}. La activación del factor de crecimiento-receptor de las vías de señalización por los oxidantes es coherente con la demostración de que bajas concentraciones de peróxido de hidrógeno exógeno son mitogénicos⁸⁶.

El estrés oxidativo puede inducir la activación de las vías de JNK y p38 cinasa por un mecanismo adicional. La tiorredoxina redox proteína reguladora (Trx)⁸⁷ se ha demostrado que se unen a la apoptosis de la señal de regulación de la quinasa (**ASK1**), un activador ascendente de ambos JNK y p38, y en condiciones normales inhiben su actividad⁸⁸. Sin embargo, el estrés oxidativo causa la disociación de la activación Trx-ASK1 compleja y sguido de la JNK y p38⁸⁸. Del mismo modo, las pruebas bioquímicas indican que en ausencia de energía hizo hincapié en las condiciones una glutatión S-transferasa de JNK para inhibir su activación, pero que esta interacción también se ve afectada por el estrés oxidativo⁸⁹. Estos resultados demuestran un acoplamiento íntimo entre las alteraciones en el estado redox intracelular y la actividad de vías activadas con el estrés. La observación de que múltiples vías son sensibles a un aumento en los niveles de ROS indica que estas vías pueden haber evolucionado, en parte, para permitir que los organismos puedan sobrevivir dentro de un ambiente aeróbico. Además, sugiere que un aumento de ROS podría no representar un enfoque común, si no universal de la señal de estrés celular.

Un efecto común de la activación de estas vías es un cambio en el patrón de expresión génica mediada en gran medida mediante la modulación de las actividades de los factores de transcripción. En consecuencia, un gran número de factores de transcripción sensibles oxidativos con el estrés y los genes se han identificado^{90,91} y algunas de ellas han sido implicadas en influir en los procesos de envejecimiento. El efecto, ROS en la expresión y actividad de factores de transcripción es compleja y se produce en múltiples niveles, a menudo en un modo aparentemente antagónicos o paradójico. Por ejemplo, aunque ROS generalmente causa un aumento de **AP-1** y el aumento de los niveles de translocación nuclear de **NF-B**, el estrés oxidativo puede al mismo tiempo, reducir la actividad transcripcional de estas moléculas a través de la oxidación directa de residuos de cisteína crítica contenida en el dominio ADN vinculante⁹⁰.

El análisis de la respuesta integrada celular al estrés oxidativo es un área que es especialmente adecuado para el análisis mediante una aproximación genómica o proteómica^{92,93}. La caracterización inicial con esta última técnica en el peróxido de levadura impugnado revela más de 100 proteínas cuyos niveles de estrés oxidativo cambian⁹⁴. Como era de esperar, ha establecido entre estas proteínas que participan en el barrido del ROS, así como proteínas de choque térmico y acompañantes. Casi una cuarta parte de las proteínas identificadas estaban involucradas en el

metabolismo de los hidratos de carbono. En general, el estrés oxidativo reprime una serie de proteínas implicadas en la glucólisis y el ciclo del ácido tricarboxílico. Esto fue interpretado como un intento de restaurar los niveles de equivalentes de reducción como **NADPH** a expensas de la generación de **ATP**. Si estos resultados se confirman en los eucariontes superiores, implicaría que ROS no sólo puede ser subproducto del metabolismo, sino también regulador de las tasas metabólicas. Este concepto aún más difícil, provoca la distinción entre la hipótesis de tasa de la vida y la teoría de los radicales libres del envejecimiento y aumenta la posibilidad de que la tasa de vida pueda determinar el nivel de generación de oxidantes y que la generación de oxidantes puede a su vez modular la tasa de vida.

Varias de las vías activadas por el estrés oxidativo agudo muestran una actividad disminuida en función de la edad. En una variedad de sistemas modelo de paradigmas y el estrés oxidativo, como el estrés, la magnitud de la inducción de las proteínas de choque térmico, y **Hsp70**, en particular, se atenúa con la edad^{95,96}. La familia de proteínas de choque térmico abarca muchos acompañantes que participan en la regulación del plegado, transporte y degradación de otras proteínas celulares. La relación entre el envejecimiento y la disminución de la solidez de esta respuesta de estrés no es clara, pero la evidencia indica que los niveles de elevación de la Hsp70 mejora la supervivencia de las células, mientras que al inhibir esta respuesta de estrés se reduce la supervivencia⁹⁷.

En contraste con la atenuación relacionada con la edad en la inducción de proteínas de choque térmico en respuesta al estrés agudo, dos estudios utilizando el análisis de microarrays de ADN complementario para examinar los cambios globales asociados con la edad en la expresión génica en los tejidos del ratón proporcionan evidencia de que la expresión basal (que se observa en manifiesta la ausencia de estrés) de ciertas proteínas de choque térmico aumenta con el envejecimiento⁴⁵. Esta expresión elevada (que implica a otros miembros de la Hsp70) se interpretó que se produzca como respuesta a la acumulación asociada a la edad de las proteínas dañadas por oxidación. Elevaciones asociada a la edad en la expresión de las proteínas de choque térmico también se han observado en *Drosophila*⁹⁸ y *Caenorhabditis elegans*. En algunos sistemas, la tensión inducida por la activación de la vía de señalización de **ERK** también se atenúa con la edad^{99,100}. Al igual que la respuesta de choque térmico, la activación de ERK ejerce una señal a favor de la supervivencia durante el estrés oxidativo¹⁰¹, por lo que reducción en la actividad de ERK en células envejecidas puede tener un impacto negativo en la supervivencia. Es también digno de mención que la activación de ERK en respuesta a la estimulación mitogénica también se reduce en función de envejecimiento¹⁰², de nuevo haciendo hincapié en la íntima relación entre las vías de respuesta al estrés oxidativo y proliferativa. La actividad basal de unión al DNA de NF-B se ha demostrado que

aumenta con la edad, lo que también ha sido sugerido para reflejar el aumento del estrés oxidativo en las células y los tejidos de edad avanzada¹⁰³. Sin embargo, como se expresó de la proteína de choque térmico, la evidencia indica que la activación aguda de este factor de transcripción por señales extracelulares en las células T disminuye con el envejecimiento¹⁰⁴.

La genética, los fenómenos oxidativos y la longevidad. El estrés oxidativo y la capacidad de responder adecuadamente en el envejecimiento se deduce de los factores que aumentan la resistencia a la tensión, deben tener beneficios contra el envejecimiento y conducir a una mayor duración de la vida. En apoyo de esta afirmación, los vínculos genéticos entre la capacidad de respuesta de estrés y la longevidad se han establecido en *C. elegans*, *Drosophila* y ratones. En *C. elegans*, es una relación entre la vida y la resistencia al estrés, la cual fue demostrada por primera vez para la edad-1 mutante que también muestra las elevaciones dependientes de la edad en CuZn-SOD y catalasa activa¹⁰⁵.

En la medida en que sus funciones son conocidas, se revelan muchas de las proteínas mutadas y genes implicados en la regulación del uso de la energía, y por lo tanto, potencialmente, el nivel de ROS. Por ejemplo, la edad-1 (*age-1* gen), y los genes *daf-2* y *daf-16* en *C. elegans* se asocian con una vía de señalización similar a la insulina, regulan la formación de *larvas dauer* que permiten al gusano sobrevivir a períodos de escasez de alimentos. Age-1 y daf 2 parecen suprimir la actividad corriente abajo (*downstream*) de la meta *daf-16*, un *factor de transcripción fork head*¹⁰⁶. Por lo tanto, la pérdida de la función de cualquiera de estos reguladores aguas arriba (*upstream*) aumenta *daf-16*, la función que provoca la vida. Es importante destacar que la no mutación de pérdida de función en *daf-16*, sólo impide la longevidad que confiere la *age-1* y *daf-2*, pero también elimina la resistencia al estrés¹⁰⁷, fortaleciendo así el vínculo íntimo entre la longevidad y la capacidad de respuesta de estrés asociados con esta vía. Lo que queda por determinar es cómo las mutaciones *Dauer* influyen sobre el desempeño de estrés y la longevidad. Otro gen en *C. elegans* cuya mutación confiere una mayor longevidad y capacidad de respuesta al estrés es *clk-1*¹⁰⁸. *clk-1* codifica una proteína mitocondrial homóloga a una proteína de la levadura que participa en la síntesis de la *coenzima Q*, un transportador de electrones necesarios para la respiración. Aunque su función biológica en el nematodo no es clara, *clk-1* mutantes se cree que estimulan el ciclo de vida mediante la reducción de la tasa de metabolismo, que a su vez podría conducir a una menor acumulación de daños resultantes de los subproductos metabólicos como ROS. De acuerdo con esta hipótesis, la sobreexpresión de *clk-1* lleva a una reducción en el rango de vida¹⁰⁹.

Las mutaciones genéticas que resultan en esperanza de vida reducida en *C. elegans* también se han observado. Por ejemplo, la evaluación de los genes asociados con el envejecimiento, dos de estas

mutaciones son, *mev-1* y *ctl-1*, merecen mención especial, ya que parecen estar vinculadas al estrés oxidativo. *mev-1* codifica una subunidad de la enzima **citocromo b succinato deshidrogenasa**, un componente del complejo II de transporte de cadena de electrones mitocondrial¹¹⁰. Estos animales han puesto en peligro la función mitocondrial, por la reducción de actividad de la **SOD** citoplasmática y muestran hipersensibilidad al oxígeno. *ctl-1* codifica una catalasa localizada en el citosol¹¹¹. Es probable que contribuyan a las defensas antioxidantes de las células, pero *ctl-1* mutante no ha sido examinado directamente para la capacidad de respuesta al estrés oxidativo. Sorprende, que la pérdida de la función *ctl-1* también elimina la longevidad conferida tanto por la vía dauer mutante y *clk-1*. Otra evidencia de un vínculo entre la longevidad y la resistencia al estrés oxidativo en el nematodo se ha obtenido con un método farmacológico para impulsar defensas antioxidantes¹¹². El tratamiento de *C. elegans* de tipo silvestre con SOD sintético/miméticos catalasa demostró prolongar la vida media en un 44%. Por otra parte, el agente fue también eficaz en la restauración de vida normal con *mev-1* mutante.

Una relación similar entre la longevidad y la resistencia al estrés también existe en la *Drosophila*. Varias cepas de moscas seleccionadas observaron resistencia al estrés oxidativo, que en algunos pasos también se correlaciona con una mayor actividad de las enzimas antioxidantes¹¹³. Además, al menos un gen, Matusalén (**MTH**), se ha identificado cuya mutación no sólo mejora la longevidad, sino también aumenta la resistencia al estrés térmico¹¹⁴.

La restricción calórica y estrés oxidativo. Limitar la ingesta de alimentos, o la restricción calórica, se ha demostrado que prolonga la vida útil en una amplia gama de especies y en los roedores que también retarda la progresión de una variedad de enfermedades asociadas a la edad¹¹⁵. Aunque varias teorías han surgido en los últimos años para explicar los efectos anti-envejecimiento de la restricción calórica, una hipótesis propone que actúa disminuyendo el estrés de oxidación¹¹⁶. En apoyo de esta hipótesis, la tasa de generación de oxidantes de la mitocondria de los ratones calóricamente restringida es significativamente menor que el de sus homólogos que reciben alimentados a voluntad, la restricción calórica reduce la acumulación asociada a la edad de las proteínas dañadas por oxidación, lípidos y **DNA**¹¹⁵. La restricción calórica también evita que muchos de los cambios en la expresión genética y el factor de transcripción que normalmente ocurren con el envejecimiento, se atenúen en la tensión inducida por expresión de **Hsp70**¹¹⁷.

Los seres humanos y muchas otras especies, sufren senescencia, la mortalidad y la fertilidad, en una correlación fuerte. Los modelos matemáticos muestran cómo la demografía puede profundizar la comprensión de la evolución del envejecimiento. ¿Por qué los seres humanos nos deterioramos con la edad?, ¿y por qué es esta senescencia que es común a través de muchas especies, y al mismo

tiempo no todas las especies la comparten? Una respuesta breve es que crecemos al envejecimiento porque continuamente sufrimos daños, y porque algunos, pero no todo se reparan. El desequilibrio acumulado entre el daño y la reparación produce la senescencia, con el aumento de la mortalidad y la fecundidad con la edad avanzada.

Se hace indispensable contar con conceptos de los procesos ontogénicos y filogénicos en un desarrollo específico de carácter biológico, esto permitirá observar, con mayor profundidad tanto aspectos dentro de un pretendido "desarrollo" estructural en su perspectiva original o natural de referencia, como a su vez en sus formaciones culturales y artificiales. De este modo, se pueden establecer parámetros más correctos que busquen modelar desarrollos prototipo adecuados a cada cual en su relación con el sistema del entorno donde actúan, por ejemplo, el caso de mordeduras de serpientes, estos prototipos son indispensables para desarrollar instrumentos enzimáticos que neutralizaran el veneno¹¹⁸.

En un modo generalizado un proceso ontogénico es la expresión armónica de todo desarrollo biológico individual o de sistemas autónomos, en la búsqueda de plenitud en su crecimiento interno y en constante correlación con el medio donde adquiere este desarrollo. Proceso, además, que busca satisfacer las premisas genéticas establecidas por la evolución natural para esa individualidad o unidad autónoma como potencial interno en respuesta al desafío externo.¹¹⁹ Esta ontogénica puede ser extendida a todo proceso funcional que pretende adecuarse a condiciones homeostáticas.

Se han propuesto varias ecuaciones que describen las trayectorias de crecimiento ontogénico en organismos, que justifican principalmente la bondad de atacar el problema así, en lugar de buscar una precisión sobre mecanismos biológicos. Geoffrey deriva un modelo cuantitativo general¹²⁰ basado en los principios fundamentales para la asignación de **energía metabólica** entre el mantenimiento de tejido existente y la producción de nueva biomasa.¹²¹ El modelo mantiene la base derivada de las relaciones alométricas para las proporciones de crecimiento y el cronometrando de eventos históricos de vida.

$$B = Z + P + M ,$$

donde **B** es el flujo de energía entrante; **Z** proporción del gasto energético por mantenimiento de tejido; **P** proporción del gasto por formación de nuevo tejido y **M** es la proporción del gasto de energía por comunicación celular.

El desarrollo ontogénico es producto del combustible llevado en el metabolismo y ocurre principalmente por la división celular. Se transporta la energía entrante y materiales del ambiente a

través de los sistemas de red de bifurcación jerárquicos para todas las células. Estos recursos se transforman en energía metabólica que se usa para sostener las actividades de la vida. Durante el crecimiento, algún fragmento de esta energía se asigna a la producción de nuevo tejido. Así, la proporción de transformación de energía es la suma de dos condiciones –minimizando el gasto por comunicaciones-, una de los cuales representan el mantenimiento de tejido existente y el otro, la creación de nuevo tejido. Esto se expresa por la ecuación de conservación de la energía:

$$B = \sum_c [N_c B_c + E_c \frac{dN_c}{dt}] \quad (1)$$

La proporción de flujo de energía de entrada al sistema se denota con **B**, es la media proporcional metabólica del organismo entero en reposo en un momento **t**, **B_c** es la proporción metabólica de una sola célula, **E_c** es la energía metabólica exigida para crear una sola célula y **N_c** es el número total de células; la suma es sobre todos los tipos de tejido. Se ignoran posibles diferencias entre los tejidos, el promedio de la célula típica se toma como la unidad fundamental. El primer término, **N_cB_c**, es el poder necesario para sostener al organismo en todas sus actividades, considerando que el segundo es el poder asignado a la producción de nuevas células y por consiguiente al crecimiento. Se asumen **E_c**, **B_c**, y la masa de una célula **m_c**, son independientes de **m** por permanecer constantes a lo largo del crecimiento y desarrollo.

En cualquier tiempo **t** la masa del cuerpo total **m = m_cN_c**, la ecuación (1) puede escribirse como:

$$B = N_c B_c + E_c d\left(\frac{N_c}{dt}\right)$$

$$B - N_c B_c = E_c d\left(\frac{N_c}{dt}\right)$$

$$\frac{B}{E_c} - \frac{N_c B_c}{E_c} = d\left(\frac{N_c}{dt}\right) \text{ Como } m_c \text{ es constante y } N_c = m / m_c \text{ entonces:}$$

$$\frac{B}{E_c} - \frac{m B_c}{m_c E_c} = d\left(\frac{m}{m_c dt}\right)$$

$$\frac{B}{E_c} - \frac{mB_c}{m_c E_c} = \frac{1}{m_c} d\left(\frac{m}{dt}\right)$$

$$\frac{m_c}{E_c} B - \frac{B_c}{E_c} m = d\left(\frac{m}{dt}\right) \quad (2)$$

Ahora, si $B = B_0 m^{3/4}$ donde B_0 es constante dada por taxonomía, entonces,

$$\frac{dm}{dt} = am^{3/4} - bm \quad (3)$$

Donde $- \equiv$ es definición- $a \equiv B_0 m_c/E_c$ y $b \equiv B_c/E_c$. El $3/4$ es un exponente que se apoya bien en los datos en mamíferos¹²², pájaros¹²³, peces¹²⁴, moluscos¹²⁵ y planta¹²⁶. Aunque algunos mamíferos pueden mostrar fluctuaciones alrededor de la escala de la potencia $3/4$.

Un modelo se desarrolló para entender el exponente $3/4$ más generalmente y la potencia $1/4$, ubicuo que ocurre en la alométrica biológica,¹²⁷ es basado en la premisa que la tendencia de selección natural a perfeccionar en el transporte de energía, ha llevado a la evolución como una red fractal de distribución. El exponente $3/4$ fue mostrado para ser relacionado a la escala del número total (N_t) de unidades terminales (los capilares) en la red: $B \propto m^{3/4}$ de N_t ¹²⁸. En contraste, el número total de células, $N_c \propto m$. Así, la razón para los exponentes diferentes de m en las dos condiciones en el lado derecho de la ecuación (3) es que la red reprime el número total de unidades de suministro (los capilar) para diferentes escalas del número total de las células. Este desequilibrio entre el suministro exige finalmente el crecimiento de los límites. Si los exponentes fueran el mismo, entonces $dm/dt \neq 0$, los organismos continuarían creciendo indefinidamente. Nosotros tenemos una explicación fundamental por consiguiente para el origen de crecimiento determinado en el tamaño asintótico máximo que alcanza del cuerpo, M . Esto ocurre cuando el $dm/dt = 0$, dando $M = (a/b)^4 = (B_0 m_c/B_c)^4$. Así, la variación en M entre las especies dentro de una taxonomía donde B_0 y m_c no cambian, es determinado por la variación sistemática en el ser de la proporción metabólica celular, B_c que se escala como $M^{1/4}$. Dentro de un taxon B_0 , m_c y E_c son aproximadamente constantes, para que a sea aproximadamente independiente de M , considerando que $b (= a/M^{1/4})$ debe escalar como $M^{1/4}$. Entre diferentes grupos sin embargo, varía mientras refleja las variaciones principalmente en B_0 . La ecuación (3) puede re-expresarse por consiguiente como

$$\frac{dm}{dt} = am^{3/4} \left[1 - \left(\frac{m}{M}\right)^{3/4} \right] \quad (4)$$

Si la integramos:

$$\left(\frac{m}{M}\right)^{1/4} = 1 - \left[1 - \left(\frac{m_o}{M}\right)^{3/4}\right] e^{-at/4M^{1/4}} \quad (5)$$

Otro modelo es el Modelo alométrico de cascada.

$$MR = a \sum_i c_i M^{b_i} \quad (1)$$

Donde **MR** es la proporción metabólica en cualquier estado dado, **M** es la masa del cuerpo, **a** es un coeficiente, el **b_i** es el exponente de escala del proceso **i**, y el **c_i** es el coeficiente de control del proceso **i**. Los coeficientes de control son escogidos para que

$$\sum_i c_i = 1 \quad (2)$$

La alometría de cascada es un principio unificador de los efectos de masa en el metabolismo.¹²⁹

Entender la asignación de energía metabólica entre el sustento de un organismo y su crecimiento es un problema importante en la ecología. Una curva universal paramétrica que describe el crecimiento de muchas especies.

5.4. Demografía y envejecimiento

Cuanto más invierte un organismo en reparación, menor degeneración presenta con la edad. Si la reparación es suficiente, entonces el organismo puede mantenerse. Tal sustento sin embargo, es costoso y requiere de recursos del organismo que de otro modo podría invertir en una mayor reproducción. La evolución darwiniana optimiza el equilibrio para que cada uno siga trayectorias específicas por edad en especies que dependen del medio ambiente¹³⁰. Estos modelos se basan en la hipótesis de una población estacionaria cerrada a la migración en un entorno constante, donde la densidad poblacional regula tamaño de la población a través de la supervivencia de las crías. En una población, la aptitud darwiniana viene dada por la tasa neta de reproducción:

$$R = \int_0^{\infty} l(x)m(x)dx$$

Dónde $l(x)$ denota la supervivencia de la edad de madurez a la edad x , y $m(x)$ denota la reproducción específica por edad. La edad es a escala para ser igual a cero en la madurez reproductiva y la mortalidad de menores está implícitamente incluida en $m(x)$. Si la reproducción es constante a lo largo de la edad, entonces $m(x) = m$ es igual a la producción de progenie, por unidad de tiempo a lo largo de la vida, que sobreviven a la madurez reproductiva, y R es igual al producto de la esperanza de vida en la madurez reproductiva, e_0 , los tiempos reproducción, m , la esperanza de vida en la madurez reproductiva dada por:

$$e_0 = \int_0^{\infty} l(x) dx$$

Y por lo tanto

$$R = m \int_0^{\infty} l(x) dx = m e_0$$

El equilibrio en la asignación de recursos entre la supervivencia y la reproducción implica que a medida que aumenta el nivel de m , disminuye la esperanza de vida e_0 . De esta manera, a pesar de que m se supone que es constante, la comprensión básica acerca de cómo la negociación minorista entre la supervivencia y la reproducción determinan la senescencia vs sustento, se puede calcular sin especificar la edad de la dependencia de fertilidad.

Tenga en cuenta que para algunas especies lo importe de las reparaciones necesarias para eliminar el deterioro, podría ser imposible para el organismo, incluso sin tener ninguna relación con la reproducción. En este modelo, nos centramos en las especies que potencialmente serían capaces de lograr el sustento si se desvían recursos suficientes al mantenimiento de la reproducción.

Suponga que los individuos crecen a su tamaño final y llegan a la reproducción madura a una edad definida como la edad 0. Estrategias de subsistencia o senescencia la denotamos por $^{\circ}$ y * , respectivamente. Siendo m° el nivel de reproducción por unidad de tiempo, si una persona goza de sustento después de la madurez. Sea m^* es el nivel si el individuo sufre la senescencia después de la madurez. En general, $m^* > m^{\circ}$, debido a que más recursos están disponibles para la reproducción si el organismo no gasta por el mantenimiento excesivo.

Sea μ° la fuerza de mortalidad que da sustento; e° la esperanza de vida es o simplemente el μ° inversa, porque

$$e^o = \int_0^{\infty} l(x)dx = \int_0^{\infty} e^{-\mu^0 x} dx = \frac{1}{\mu^0}$$

Esto quiere decir que la historia de muchas especies, la vida será el balance entre el sustento o senescencia. Hay, sin embargo, algunas especies con individuos que pueden elegir sustento o senescencia en función de las claves del entorno: reinas vs trabajadores en especies sociales son un ejemplo. Para otras especies pueden ser posible empujar las sucesivas generaciones de subsistencia hacia la senescencia o visa-versa por las manipulaciones del medio ambiente. La identificación y el estudio de estas especies, las más convenientes son las de vida corta que permiten a investigadores profundizar en la comprensión de cómo evolucionó el sustento y la senescencia.

En síntesis podemos concluir. El envejecimiento normal es un fenómeno complejo, multifactorial, “irreversible”, gradual y adaptativo, que tiene lugar durante la última etapa del ciclo vital, es caracterizado por modificaciones morfológicas, fisiológicas, bioquímicas, psicológicas y sociales propiciadas por cambios inherentes a la edad y al desgaste acumulado en un ambiente determinado, en el ser humano, se asocia con una acumulación de grasa corporal, el desarrollo progresivo de la resistencia a la insulina y la obesidad; enfermedades asociadas que contribuyen a disminuir la esperanza de vida^{131,132,133,134,135}.

Se han postulado varias teorías que explican el proceso del envejecimiento desde el punto de vista evolutivo. Una de las teorías más aceptadas para organismos silvestres es de la mortalidad extrínseca que postula que la muerte natural no es producto de la vejez, sino de condiciones extrínsecas del ambiente. En las especies silvestres, el envejecimiento no es un proceso frecuente, dado que la predación, los accidentes naturales, las condiciones ambientales drásticas y las infecciones acaban con los individuos en edades tempranas. Cuando la longevidad de las especies escapa del control de la naturaleza, tal y como ocurre con una población protegida como la humana o los animales domésticos, la muerte se convierte en un proceso intrínseco que se relaciona con la vejez. Todas las adaptaciones que disminuyen la muerte extrínseca, tales como alas, caparzones, conchas, entre otros, favorecen una longevidad más prolongada¹³⁶.

Desde un punto de vista antropocéntrico, se consideran poblaciones envejecidas aquéllas en las que existen proporciones elevadas de personas mayores de 65 años. En su conjunto, *Homo sapiens* no es una especie muy envejecida, aunque probablemente lo sea en un futuro próximo (véase tabla 1) (en el año 2000, un 8% de personas era mayor de 60 años y en el 2025 lo será el 16%). La distribución no es homogénea ni entre países, ni entre sexos, ni entre sectores sociales diferentes de un mismo

país; las poblaciones más envejecidas se encuentran en los países occidentales y Japón, y las que menos en los países en desarrollo¹³¹.

Tabla 1. Proporción de personas mayores de 65. Sobrevivientes (lx), a los 65 años y a los 80 años. Esperanza de vida (EV_0) al nacer en hombres (H) y en mujeres (M), y mortalidad infantil en algunos países del mundo y en el conjunto de nuestra especie en 2001. (La edad mediana de muerte corresponde a 1990). Tomado de Bernis, 2004.

País	% Mayores de 65 años	Tasa global de fecundidad	% Supervivientes (lx) a los:				H EV_0	M EV_0	Edad mediana muerte (H-M)	Mort. infantil (%) (H-M)
			65 años		80 años					
			H	M	H	M				
Afganistán	3	6.5	33.6	38.5	9.1	12.2	44.1	45.0	1	154
Nigeria	3	6.3	38.4	44.3	11.1	16.1	49.8	51.4	1	75
Pakistán	4	2.1	46.5	35.1	31.4	24.3	60.1	60.7	1	91
Papua N. G.	4	47.0	51.1	15.6	22.7	55.1	57.4	22	69	
La India	4	4.6	53.8	17.6	62.2	18.7	59.7	62.8	37	70
Indonesia	4	60.8	72.1	21.6	57.3	63.3	67.4	47	46	
China	7	1.8	59.1	69.5	43.4	46.1	68.8	72.9	64	31
España	17	1.6	81.3	92.1	45.8	69.5	75.3	82.3	75	4.9
Suecia	17	1.8	85.9	90.8	50.9	67.2	77.3	81.9	78	3.4
Japón	17	1.5	84.3	92.7	52.6	75.1	77.5	84.3	78	3.4
EEUU	1.9	77.9	86.4	42.6	57.9	73.9	79.4	74	7	
Total <i>Homo sapiens</i>	7	3.6					65	69	55	56

Muchas personas temen envejecer, pues es sabido que la vejez implica un deterioro fisiológico capaz de incrementar la vulnerabilidad de nuestro organismo, al enfrentar ciertos retos del ambiente, así como un riesgo de enfermedad y muerte (veasé Fig. 3)¹³⁷.

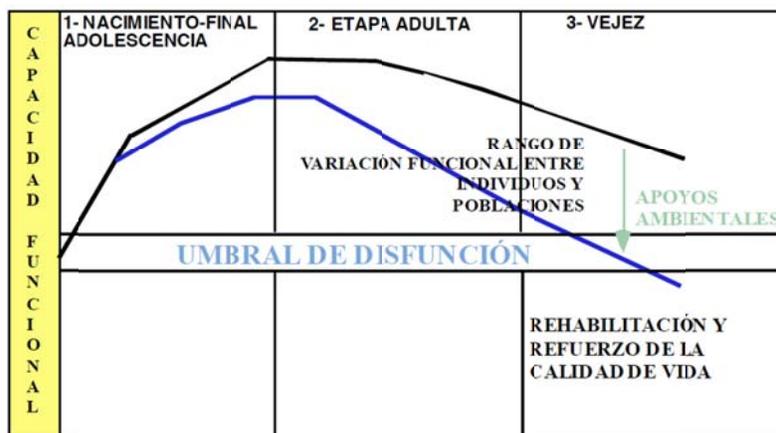


Fig. 3. Representación de la pérdida de capacidad funcional a lo largo del ciclo vital. El nivel de máxima funcionalidad alcanzado en etapas tempranas, y la edad cronológica a la que se alcanza, determinan respectivamente la capacidad funcional en la vejez, y su velocidad de pérdida. Tomado de Bernis, 2004.

Independientemente del grado de envejecimiento poblacional, el número absoluto de ancianos ha crecido de manera espectacular en todas las poblaciones del mundo; de hecho, dos tercios de los

600 millones de ancianos se concentran en los países en vías de desarrollo, especialmente en China e India, que mantienen poblaciones todavía jóvenes¹³¹.

Cada especie tiene programada una edad de inicio a toda una serie de eventos que conducen a la vejez, por lo que retrasar el envejecimiento implicaría demorar el reloj biológico, pero de cualquier manera éste no se detiene, el tiempo o plazo de vida de una especie ya está definido; por ejemplo, el plazo de vida humano puede ser de unos 115 años, pero esto depende de muchas variables¹³⁷.

Los procesos ontogénicos (procesos evolutivos de un individuo dentro de una especie), la secuencia en que ocurren y su expresión fenotípica están genéticamente programados y ambientalmente limitados. La expresión de los genes que determinan las características bioquímicas, somáticas y cognitivas que singularizan nuestros ciclo vitales requiere el aporte constante de energía y materia para poder mantener las funciones vitales, además de mecanismos de protección frente a factores ambientales que, como las radiaciones o los productos acumulados del metabolismo celular o de errores de codificación, pueden dañar la estabilidad y alterar la expresión génica. Lo que ocurre en cada etapa está condicionado por lo que ha ocurrido en las anteriores, de manera que la acción de factores limitantes del medio en etapas tempranas del ciclo vital pueden tener consecuencias a largo plazo sobre el proceso de envejecimiento, algunas evidencias sugieren que la aceleración en los procesos de desarrollo se acompañan de un inicio más temprano de los proceso involutivos, y otras, que el riesgo de padecer algunas enfermedades en la vejez se asocia con situaciones de derivación ambiental en las etapas tempranas¹³⁸.

El proceso de envejecimiento limita el tamaño de las poblaciones y acelera el cambio de las generaciones para adaptarse apropiadamente a las modificaciones en el ambiente. No se trata de un proceso universal puesto que no se experimentan estos fenotipos en todos los organismos vivientes. Las amebas y los procariotas, por ejemplo, no envejecen y mantienen su capacidad metabólica y reproductiva intacta mientras viven¹³⁶.

Metz-Baer y Bravo-Zehnder, mencionan que muchos de los procesos en biología, tales como la diferenciación y el desarrollo, aumentan la complejidad del organismo. A diferencia de estos, en el proceso de envejecimiento aumenta la entropía culminando con la muerte del ser vivo. Los seres vivos han sido diseñados para reproducirse y posteriormente extinguirse, puesto que la evolución favorece la reproducción frente a la inmortalidad. De esta forma, una vez traspasado el umbral que deja atrás el período fértil de la vida, el deterioro de los seres vivos prevalece por sobre la síntesis y el organismo envejece¹³⁹.

Se han descrito varios mecanismos que modulan el proceso del envejecimiento, entre ellos, el efecto del estrés oxidativo, la restricción calórica, la capacidad de reparación y mantenimiento del material genético y la relación de los factores de crecimiento con la progresión hacia la vejez (Campos y Barzuna, 2004).

Por ejemplo, se sabe que las variaciones de temperatura modulan el envejecimiento y las características del ciclo vital en poiquilotermos, los gusanos, moscas y peces. En invertebrados, la temperatura afecta su vida útil. Valenzano, *et al.*, en el 2006 realizaron estudios con *Nothobranchius furzeri*, un pescado de corta vida, el cual está vinculado con la aceleración y la expresión de marcadores biológicos de envejecimiento, de manera que lo emplearon para probar los efectos experimentales en los rasgos de la historia de vida de los vertebrados. Ellos muestran que la disminución de la temperatura de 25°C a 22°C aumenta tanto la mediana y máxima vida útil, también retarda la disfunción del sistema locomotor relacionado con la edad y los déficits de aprendizaje, al igual que reduce la acumulación de lipofuscina marcador de la edad.

La capacidad que tiene un mismo genotipo de expresarse de manera diferencial en función de las condiciones ambientales en las que viven los individuos se llama ecosensibilidad, y es el resultado de respuestas o ajustes biológicos a través de los factores hormonales y de reguladores metabólicos de la energía¹³¹.

Otro proceso que interviene en el proceso del envejecimiento es que cada célula hija es “casi” una copia idéntica de la célula madre con una sutil pero importante diferencia, sus cromosomas son más cortos. Normalmente los cromosomas tienen un estrechamiento de ADN en cada uno de sus extremos conocidos como telómeros. Estas estructuras no llevan información genética pero ejercen su función como una especie de “bomba de tiempo” cuya integridad conserva la capacidad celular para dividirse. Entre más divisiones celulares, los telómeros son más cortos llegando un momento en que la célula pierde su capacidad de división^{136,140}.

Como se ha mencionado en capítulos anteriores, la célula actúa como la unidad anatómica y funcional de todo ser vivo, un conjunto de células da lugar a los tejidos y por lo tanto a los órganos y sistemas que trabajan de manera integral para darle manutención al individuo eucariota que están integrando. La célula depende para su normal funcionamiento en primera instancia de la producción de energía, la cual al ser utilizada le permite realizar trabajo y al mismo tiempo generar energía (calor), fundamental para mantener la temperatura corporal. La generación de energía proviene principalmente de la actividad de sus mitocondrias, las mitocondrias son estructuras primitivas originadas por una endosimbiosis de una bacteria purpúrea hace 1,500 millones de años, la cuál

para evitar su extinción evolucionó, adaptándose para sobrevivir integrándose a la célula y asumió el rol de la generación de energía mediante la producción de ATP a través del proceso de respiración celular¹³⁷.

Las moléculas que constituyen a los seres vivos son principalmente carbohidratos, lípidos, proteínas y ácidos nucleicos, estos últimos, aunque presentes en una menor proporción, fueron las moléculas encargadas de los primeros procesos químicos organizados que dieron origen a la vida, el primer ácido nucleico en formarse fue el ARN. El ARN es un ácido nucleico muy frágil y de corta vida, por lo que éste tuvo que encontrar la manera de almacenarse en una forma más resistente, dando origen al DNA forma casi eterna de almacenamiento de información genética. Este maravilloso fenómeno se logró a través de la enzima transcriptasa reversa esencial para este proceso. Otro gran evento evolutivo a favor de la vida fue la aparición de una membrana celular impermeable al agua (formada por una doble capa de lípidos) con el objeto de preservar un medio interno (intracelular) rico en potasio, en el cuál, tanto el material genético como las enzimas y procesos biológicos pudieran actuar. El proceso final de la generación de ATP se realiza en las proteínas de la cadena transportadora de electrones o citocromos los cuales son codificados por el propio ADN_m (ácido desoxirribonucleico mitocondrial). La mitocondria entonces es autónoma, posee su propio ADN_m que regula no solamente el funcionamiento autónomo mitocondrial y la codificación genética de sus diferentes estructuras (genes mitocondriales) si no también tiene la capacidad de replicarse y dar origen a la reproducción mitocondrial interna independiente de la reproducción celular¹³⁷.

La amplia evidencia a partir de organismos modelo ha identificado que una sutil variación en los genes puede influir drásticamente en la esperanza de vida. Los genes clave y vías moleculares que se han identificado hasta el momento codifican para el mantenimiento y los mecanismos de reparación que reducen al mínimo la acumulación relativa a la edad de daño permanente¹⁴¹.

Las doctoras Bratic y Trifunovic (2010), basándose en estudios gerontológicos llevados a cabo en los últimos 20 años, han identificado algunos elementos involucrados en el proceso de envejecimiento, los cuales apuntan hacia la mitocondria como uno de los orgánulos clave de la longevidad. Por otro lado, las mismas investigadoras observaron que una variedad de fenotipos de la vejez, tales como pérdida de peso, pérdida y encanecimiento del cabello, osteoporosis, encorvamiento de la columna vertebral (joroba), reducción de la masa muscular y disminución de la fertilidad coinciden con un mayor daño mitocondrial en las células del organismo¹³⁴.

En la mitocondria se lleva a cabo la respiración aeróbica, y como en toda combustión, se utiliza oxígeno y al mismo tiempo libera radicales libres o especies reactivas de oxígeno. El oxígeno que

representa el 20% de la atmósfera es esencial para la vida, pero al mismo tiempo es la fuente principal de radicales libres entre ellos los más importantes, –moléculas de oxígeno altamente reactivas que no fueron completamente reducidas a agua–, los cuales son capaces de reaccionar con lípidos, proteínas o ácidos nucleicos como el ADN, causando un daño celular que se acumula a lo largo del tiempo y es considerado una fuente de envejecimiento. El ADNm muta diez veces más rápido que el nuclear de tal manera que cada mitocondria cuenta con al menos diez copias de ADNm, y este es su principal mecanismo protector contra daños. No obstante, la sobreproducción de radicales libres puede acelerar la velocidad con la cual se acortan los telómeros, y con ello contribuir al envejecimiento celular¹³⁷.

Romero y colaboradores (2010) mencionan que durante el envejecimiento, la propia mitocondria sufre alteraciones tanto en la estructura –al hacerse irregular, delgada y larga– como en la función que lleva al deterioro del proceso de respiración aeróbica; en consecuencia, la producción de ATP disminuye y la generación de radicales libres aumenta; este deterioro de la función mitocondrial podría estar relacionado con una acumulación de mutaciones en el ADNm, lo que, a su vez, conduciría a la síntesis de proteínas mitocondriales defectuosas o, incluso, a suspender la producción de éstas. Un adulto de 65 años tendrá cerca de la mitad de sus moléculas de ADNm dañadas, con una pérdida similar en la capacidad respiratoria mitocondrial; debido a ello, comúnmente se observa en las células viejas un incremento en la cantidad de las mitocondrias, así como en su tamaño, mecanismo que intenta compensar el declive funcional de la mitocondria en la vejez¹³⁷.

Durante el envejecimiento, el musculo esquelético sufre sarcopenia, una enfermedad caracterizada por una pérdida de masa de las células musculares y las alteraciones de la función contráctil. El origen de estas disminuciones se desconoce, pero las evidencias sugieren que puede atribuirse en parte a la disfunción mitocondrial¹⁴².

El cáncer es otra enfermedad relacionada con la edad, fundamentalmente es una compleja interacción con el crecimiento celular, la división, la metástasis y la muerte, los procesos relacionados a la mitocondria a través de la energía del metabolismo¹⁴³.

Se ha advertido que el envejecimiento natural se deriva de un cambio inevitable en ciertos parámetros de los sistemas de control fisiológico bajo la influencia de condiciones ambientales inadecuadas, Khalyavkin y Yashin en el 2006, mencionan que la tasa de envejecimiento es proporcional a la diferencia entre las señales multidimensionales del hábitat de acuerdo a su

adaptación evolutiva y a las señales del entorno real¹⁴⁴. Los niveles bajos en la temperatura ambiental y una dieta moderada extienden la vida en diversos organismos¹⁴⁵.

Por otro lado Dröge y Schipper en el 2007, señalan que el envejecimiento del cerebro está asociado con un desequilibrio progresivo entre las defensas antioxidantes y las concentraciones intracelulares de especies reactivas del oxígeno, sobre la base de aumentos en los productos de la peroxidación de lípidos, la oxidación de proteínas, y la oxidación del ADN¹⁴⁶. Sin embargo, se correlaciona varias correlaciones de envejecimiento se han demostrado mejor por los oxidantes. El daño oxidativo del ADN mitocondrial y la cadena de transporte de electrones, las perturbaciones en hierro cerebral y la homeostasis del calcio, y los cambios en la homeostasis del plasma de la cisteína puede representar por completo las causas y consecuencias de que el estrés oxidativo aumente.

Terminología

ADNmt, AGE, AKT, Alelos deletéreos, AP- 1, ASK ,ATP, Coenzima Q, Ctl-1, Dauers, Diversidad biológica, DNA, Edad, Envejecimiento, ERK, Estocasticidad, Estrés oxidativo, Fertilidad, Gemación asexual, Hsp70, Inestabilidad genómica, Iteroparous, JNK, Línea de germen, Longevidad, Mantenimiento somático, Mortalidad intrínseca, MTH, Muerte, NADPH, NF-B, Ovocitos, P38, P53, Pleiotropía, Poiquilothermos, Polimerasa, Radicales libres, RAS, Redox, ROS, Semélpara, Senescencia, SOD, Soma, Superóxido, Tasa metabólica, Termogénesis, UCP, UV, Vigor fisiológico

Referencias

- ¹ Ronald D. Lee. Rethinking the evolutionary theory of aging: Transfers, not births, shape senescence in social species. PNAS 100(16): 9637-9642 (2003) Recuperado el 7 de agosto de 2010, de <http://www.pnas.org/content/100/16/9637.full?sid=0c1f4b7a-8b57-4b7e-a088-b27d922bb7a4>
- ² Kimberly A. Hughes, Julie A. Alipaz, Jenny M. Drnevich & Rose M. Reynolds. A test of evolutionary theories of aging PNAS 99(22): 14286-14291 (2002) Recuperado el 7 de agosto de 2010, de <http://www.pnas.org/content/99/22/14286.full?sid=8938d02b-7cbe-4944-a4f7-b06d29936457>
- ³ Kirkwood, T. B. L. & Cremer, T. Cytogerontology since 1881: a reappraisal of August Weismann and a review of modern progress. Hum. Genet. 60, 101-121 (1982) Recuperado el 7 de agosto de 2010, de http://epub.ub.uni-muenchen.de/9265/1/cremer_thomas_9265.pdf
- ⁴ Norman S. Wolf. Comparative Biology of Aging. London New York: Springer. (2010) Recuperado el 7 de agosto de 2010, de [http://books.google.com.mx/books?id=NzAR60TKFWAC&pg=PA39&dq=Rose,+M.+R.+Evolutionary+Biology+of+Ageing+\(Oxford+Univ.+Press,+New+York,+1991\).&hl=es&ei=OxdTPqTLlvksQOtoLWqCw&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=6&ved=0CEcO6AEwBQ#v=onepage&q&f=false](http://books.google.com.mx/books?id=NzAR60TKFWAC&pg=PA39&dq=Rose,+M.+R.+Evolutionary+Biology+of+Ageing+(Oxford+Univ.+Press,+New+York,+1991).&hl=es&ei=OxdTPqTLlvksQOtoLWqCw&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=6&ved=0CEcO6AEwBQ#v=onepage&q&f=false)
- ⁵ Kirkwood, T. B. L. Time of Our Lives: The Science of Human Ageing (Oxford Univ. Press, New York, 1999) Recuperado el 7 de agosto de 2010, de [http://books.google.com.mx/books?id=8upvtKVfdYC&pg=PR3&dq=Kirkwood,+T.+B.+L.+Time+of+Our+Lives:+The+Science+of+Human+Ageing+\(Oxford+Univ.+Press,+New+York,+1999\).&hl=es&ei=TN1dTNDJIzCsAOxx_mQCg&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=1&ved=0CCcQ6AEwAA#v=onepage&q&f=false](http://books.google.com.mx/books?id=8upvtKVfdYC&pg=PR3&dq=Kirkwood,+T.+B.+L.+Time+of+Our+Lives:+The+Science+of+Human+Ageing+(Oxford+Univ.+Press,+New+York,+1999).&hl=es&ei=TN1dTNDJIzCsAOxx_mQCg&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=1&ved=0CCcQ6AEwAA#v=onepage&q&f=false)
- ⁶ Finch, C. E. Longevity, Senescence and the Genome (Chicago Univ. Press, Chicago, 1990) Recuperado el 7 de agosto de 2010, de [http://books.google.com.mx/books?id=JkMRundeNcC&pg=PA784&dq=Finch,+C.+E.+Longevity,+Senescence+and+the+Genome+\(Chicago+Univ.+Press,+Chicago,+1990\).&hl=es&ei=w91dTX1LY3UtQOZ_fSqCw&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=2&ved=0CDIO6AEwAQ#v=onepage&q&f=false](http://books.google.com.mx/books?id=JkMRundeNcC&pg=PA784&dq=Finch,+C.+E.+Longevity,+Senescence+and+the+Genome+(Chicago+Univ.+Press,+Chicago,+1990).&hl=es&ei=w91dTX1LY3UtQOZ_fSqCw&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=2&ved=0CDIO6AEwAQ#v=onepage&q&f=false)
- ⁷ Charlesworth, B. Evolution in Age-Structured Populations (Cambridge Univ. Press, Cambridge, 1994) Recuperado el 7 de agosto de 2010, de [http://books.google.com.mx/books?id=pXGVYjoVCFAC&pg=PA127&dq=Charlesworth,+B.+Evolution+in+Age-Structured+Populations+\(Cambridge+Univ.+Press,+Cambridge,+1994&hl=es&ei=JOFdTI_dNYWCsQPkuJGpCw&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=6&ved=0CEgQ6AEwBQ#v=onepage&q&f=false](http://books.google.com.mx/books?id=pXGVYjoVCFAC&pg=PA127&dq=Charlesworth,+B.+Evolution+in+Age-Structured+Populations+(Cambridge+Univ.+Press,+Cambridge,+1994&hl=es&ei=JOFdTI_dNYWCsQPkuJGpCw&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=6&ved=0CEgQ6AEwBQ#v=onepage&q&f=false)
- ⁸ Robin Holliday. Understanding ageing. New York: Cambridge University Press (1996) Recuperado el 7 de agosto de 2010, de [http://books.google.com.mx/books?id=excFO72_9NQC&pg=PA185&dq=Medawar,+P.+B.+An+Unsolved+Problem+of+Biology+\(Lewis,+London,+1952\)&hl=es&ei=C-JdTJHuGZCCsQPu5vyqCw&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=10&ved=0CGMQ6AEwCQ#v=onepage&q=Medawar%2C%20P.%20B.%20An%20Unsolved%20Problem%20of%20Biology%20\(Lewis%2C%20London%2C%201952\)&f=false](http://books.google.com.mx/books?id=excFO72_9NQC&pg=PA185&dq=Medawar,+P.+B.+An+Unsolved+Problem+of+Biology+(Lewis,+London,+1952)&hl=es&ei=C-JdTJHuGZCCsQPu5vyqCw&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=10&ved=0CGMQ6AEwCQ#v=onepage&q=Medawar%2C%20P.%20B.%20An%20Unsolved%20Problem%20of%20Biology%20(Lewis%2C%20London%2C%201952)&f=false)
- ⁹ Martin, G. M., Austad, S. N. & Johnson, T. E. Genetic analysis of aging: role of oxidative damage and environmental stresses. Nature Genet. 13, 25-34 (1996) Recuperado el 7 de agosto de 2010, de <http://www.nature.com/ng/journal/v13/n1/abs/ng0596-25.html>

-
- ¹⁰ Williams, G. C. Pleiotropy, natural selection and the evolution of senescence. *Evolution* 11, 398-411 (1957) Recuperado el 7 de agosto de 2010, de <http://sageke.sciencemag.org/cgi/content/abstract/2001/1/cp13>
- ¹¹ Kirkwood, T. B. L. Human senescence. *BioEssays* 18, 1009-1016 (1996) Recuperado el 7 de agosto de 2010, de http://www.programmed-aging.org/theories/disposable_soma.html
- ¹² Erica D Smith, et al. Age- and calorie-independent life span extension from dietary restriction by bacterial deprivation in *Caenorhabditis elegans* *BMC Developmental Biology* 8:49 (2008) Recuperado el 7 de agosto de 2010, de <http://www.biomedcentral.com/1471-213X/8/49>
- ¹³ Berry, R. J. & Bronson, F. H. Life history and bioeconomy of the house mouse. *Biol. Rev.* 67, 519-550 (1992) Recuperado el 7 de agosto de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1463810>
- ¹⁴ Bell, G. Evolutionary and nonevolutionary theories of senescence. *Am. Nat.* 124, 600-603 (1984) Recuperado el 7 de agosto de 2010, de <http://www.life.illinois.edu/ib/443/Bell.pdf>
- ¹⁵ Martinez, D. E. Mortality patterns suggest lack of senescence in hydra. *Exp. Gerontol.* 33, 217-225 (1997) Recuperado el 7 de agosto de 2010, de http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T6J-3T6RY7C-2&_user=10&_coverDate=05%2F31%2F1998&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_sort=d&_docanchor=&_view=c&_searchStrId=1424160517&_rerunOrigin=google&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=76c569bb81a77f025063f7be1b9e1d24
- ¹⁶ Rose, M. R. & Charlesworth, B. A test of evolutionary theories of senescence. *Nature* 287, 141-142 (1980) Recuperado el 7 de agosto de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC137876/>
- ¹⁷ Zwaan, B. J., Bijlsma, R. & Hoekstra, R. F. Direct selection on lifespan in *Drosophila melanogaster*. *Evolution* 49, 649-659 (1995) Recuperado el 7 de agosto de 2010, de <http://www.jstor.org/pss/2410318>
- ¹⁸ Stearns, S. C., Ackermann, M., Doebeli, M. & Kaiser, M. Experimental evolution of aging, growth, and reproduction in fruitflies. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 97, 3309-3313 (2000) Recuperado el 7 de agosto de 2010, de <http://www.pnas.org/content/97/7/3309.full>
- ¹⁹ Sgró, C. M. & Partridge, L. A delayed wave of death from reproduction in *Drosophila*. *Science* 286, 2521-2524 (1999) Recuperado el 7 de agosto de 2010, de <http://sciencemag.org/cgi/content/abstract/286/5449/2521>
- ²⁰ Van Voorheis, W. A. & Ward, S. Genetic and environmental conditions that increase longevity in *Caenorhabditis elegans* decrease metabolic rate. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 95, 11399-11403 (1999) Recuperado el 7 de agosto de 2010, de <http://www.pnas.org/content/96/20/11399.full>
- ²¹ Johnson, T. E. & Hutchinson, E. W. Absence of strong heterosis for life span and other life history traits in *Caenorhabditis elegans*. *Genetics* 134, 465-474 (1993) Recuperado el 7 de agosto de 2010, de <http://www.genetics.org/cgi/content/abstract/134/2/465>
- ²² Walker, D. W., McColl, G., Jenkins, N. L., Harris, J. & Lithgow, G. J. Evolution of lifespan in *C. elegans*. *Nature* 405, 296-297 (2000) Recuperado el 7 de agosto de 2010, de <http://www.nature.com/nature/journal/v405/n6784/full/405296a0.html>
- ²³ Leonard Guarente, Linda Partridge, Douglas C. Wallace. *Molecular biology of aging*, Issue 51. New York: Cold Harbor Laboratory Press (2008) Recuperado el 7 de agosto de [http://books.google.com.mx/books?id=Wgx4iBZ60RQC&pg=PA109&dq=Stearns,+S.+C.+%26+Partridge,+L.+in+Handbook+of+the+Biology+of+Aging+\(eds+Masoro,+E.+J.+%26+Austad,+S.+N.\)+\(Academic,+San+Diego,+in+the+press\).&hl=es&ei=RBBBeTKnkMYyesQP894mqCw&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=1&ved=0CCoQ6AEwAA#v=onepage&q&f=false](http://books.google.com.mx/books?id=Wgx4iBZ60RQC&pg=PA109&dq=Stearns,+S.+C.+%26+Partridge,+L.+in+Handbook+of+the+Biology+of+Aging+(eds+Masoro,+E.+J.+%26+Austad,+S.+N.)+(Academic,+San+Diego,+in+the+press).&hl=es&ei=RBBBeTKnkMYyesQP894mqCw&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=1&ved=0CCoQ6AEwAA#v=onepage&q&f=false)

-
- ²⁴ Promislow, D. E. L., Tatar, M., Khazaeli, A. A. & Curtsinger, J. W. Age-specific patterns of genetic variation in *Drosophila melanogaster*. I. Mortality. *Genetics* 143, 839-848 (1995) Recuperado el 7 de agosto de 2010, de <http://www.genetics.org/cgi/content/abstract/143/2/839>
- ²⁵ Austad, S. N. Retarded senescence in an insular population of opossums. *J. Zool.* 229, 695-708 (1993)
- ²⁶ Keller, L. & Genoud, M. Extraordinary lifespans in ants: a test of evolutionary theories of aging. *Nature* 389, 958-960 (1997) Recuperado el 7 de agosto de 2010, de <http://www.nature.com/nature/journal/v389/n6654/full/389958a0.html>
- ²⁷ Ricklefs, R. E. Evolutionary theories of aging: confirmation of a fundamental prediction, with implications for the genetic basis and evolution of life span. *Am. Nat.* 152, 24-44 (1998) Recuperado el 7 de agosto de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18811399>
- ²⁸ Ogburn, C. E. et al. Cultured renal epithelial cells from birds and mice: enhanced resistance of avian cells to oxidative stress and DNA damage. *J. Gerontol.* 53, B287-B292 (1998) Recuperado el 7 de agosto de 2010, de <http://biomedgerontology.oxfordjournals.org/content/53A/4/B287.abstract>
- ²⁹ Austad, S. N. Life extension by dietary restriction in the bowl and doily spider, *Frontinella pyramitela*. *Exp. Gerontol.* 24, 83-92 (1989) Recuperado el 7 de agosto de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2707314>
- ³⁰ Klass, M. & Hirsh, D. Non-ageing developmental variant of *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 260, 523-525 (1976) Recuperado el 7 de agosto de 2010, de <http://www.nature.com/nature/journal/v260/n5551/abs/260523a0.html>
- ³¹ Anderson, G. L. Responses of dauer larvae of *Caenorhabditis elegans* (Nematoda: Rhabditidae) to thermal stress and oxygen deprivation. *Can. J. Zool.* 56, 1786-1791 (1978)
- ³² Vanfleteren, S. L. & De Vreese, A. Rate of aerobic metabolism and superoxide production rate potential in the nematode *Caenorhabditis elegans*. *J. Exp. Zool.* 274, 93-100 (1996) Recuperado el 7 de agosto de 2010, de <http://www.curehunter.com/public/pubmed8742689.do>
- ³³ Weindruch, R. & Walford, R. L. *The Retardation of Aging and Disease by Dietary Restriction* (Thomas, Springfield, IL, 1988) Recuperado el 7 de agosto de 2010, de <http://tpx.sagepub.com/content/24/6/742.refs>
- ³⁴ Walford, R. L. & Spindler, S. R. The response to calorie restriction in mammals shows features also common to hibernation: a cross-adaptation hypothesis. *J. Gerontol.* 52, B179-B183 (1997) Recuperado el 7 de agosto de 2010, de <http://biomedgerontology.oxfordjournals.org/content/52A/4/B179.abstract>
- ³⁵ Shanley, D. P. & Kirkwood, T. B. L. Calorie restriction and aging: a life history analysis. *Evolution* 54, 740-750 (2000) Recuperado el 7 de agosto de 2010, de <http://www.jstor.org/pss/2640568>
- ³⁶ Partridge, L. & Barton, N. H. On measuring the rate of ageing. *Proc. R. Soc. Lond. B* 263, 1365-1371 (1996) Recuperado el 10 de agosto de 2010, de <http://www.jstor.org/pss/50496>
- ³⁷ Derek A. Roff. *The evolution of life histories: theory and analysis*. London: British Library (1992) Recuperado el 10 de agosto de 2010, de [http://books.google.com.mx/books?id=pv37gw8Cl0C&pg=PA451&dq=The+Evolution+of+Life+Histories+\(Oxford+Univ.+Press,+New+York,+1992\)&hl=es&ei=X-JhTL_DN4j4sAPswayxCA&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=1&ved=0CCcQ6AEwAA#v=onepage&q&f=false](http://books.google.com.mx/books?id=pv37gw8Cl0C&pg=PA451&dq=The+Evolution+of+Life+Histories+(Oxford+Univ.+Press,+New+York,+1992)&hl=es&ei=X-JhTL_DN4j4sAPswayxCA&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=1&ved=0CCcQ6AEwAA#v=onepage&q&f=false)
- ³⁸ Peter Thorpe Ellison. *Reproductive ecology and human evolution*. New York: Walter de Gruyter (2001) Recuperado el 10 de agosto de 2010, de <http://books.google.com.mx/books?id=7F6lZFitL5kC&pg=PA315&dq=Hill,+K.+%26+Hurtado,+A.+M.+Ac>

[he+Life+History:+the+Ecology+and+Demography+of+a+Foraging+People+\(de+Gruyter,+New+York,+1996\).&hl=es&ei=L-VhTlSOC5T6swPYqpiXCA&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=1&ved=0CCcQ6AEwAA#v=onepage&q=Hill%2C%20K.%20%26%20Hurtado%2C%20A.%20M.%20Ache%20Life%20History%3A%20the%20Ecology%20and%20Demography%20of%20a%20Foraging%20People%20\(de%20Gruyter%2C%20New%20York%2C%201996\).&f=false](#)

³⁹ Hawkes, K., O'Connell, J. F., Jones, N. G. B., Alvarez, H. & Charnov, E. L. Grandmothering, menopause, and the evolution of human life histories. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 95, 1336-1339 (1998) Recuperado el 10 de agosto de 2010, de <http://www.pnas.org/content/95/3/1336.full>

⁴⁰ Packer, C., Tatar, M. & Collins, A. Reproductive cessation in female mammals. *Nature* 392, 807-822 (1998) Recuperado el 10 de agosto de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9572138>

⁴¹ Risch, N., Reich, E. W., Wishnick, M. M. & McCarthy, J. G. Spontaneous mutation and parental age in humans. *Am. J. Hum. Genet.* 41, 218-248 (1987) Recuperado el 10 de agosto de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1684215/>

⁴² Gavrilov, L. A. & Gavrilova, N. S. Parental age at conception and offspring longevity. *Rev. Clin. Gerontol.* 7, 5-12 (1997) Recuperado el 10 de agosto de 2010, de <http://health-studies.org/Rev-Clin-Geront-1997.pdf>

⁴³ Wallace, D. C. Mitochondrial diseases in man and mouse. *Science* 283, 1482-1488 (1999) Recuperado el 10 de agosto de <http://science-mag.aaas.org/cgi/content/abstract/283/5407/1482>

⁴⁴ Vieira, C. et al. Genotype-environment interaction for quantitative trait loci affecting life span in *Drosophila melanogaster*. *Genetics* 154, 213-227 (2000) Recuperado el 10 de agosto de 2010, de <http://www.genetics.org/cgi/content/full/154/1/213>

⁴⁵ Lee, C. K., Klopp, R. G., Weindruch, R. & Prolla, T. A. Gene expression profile of aging and its retardation by caloric restriction. *Science* 285, 1390-1393 (1999) Recuperado el 10 de agosto de 2010, de <http://www.sciencemag.org/cgi/content/abstract/285/5432/1390>

⁴⁶ Finch, C. E. & Kirkwood, T. B. L. *Chance, Development and Aging* (Oxford Univ. Press, New York, 2000) Recuperado el 10 de agosto de 2010, de www.springerlink.com/index/j051n1022756235v.pdf

⁴⁷ Vaupel, J. W. et al. Biodemographic trajectories of longevity. *Science* 280, 855-860 (1998) Recuperado el 10 de agosto de 2010, de <http://www.sciencemag.org/cgi/content/abstract/280/5365/855>

⁴⁸ Harman, D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J. Gerontol.* 2, 298-300 (1957) Recuperado el 10 de agosto de 2010, de <http://www.antioxidantes.com.ar/FrArt148.htm>

⁴⁹ McCord, J. M. & Fridovich, I. Superoxide dismutase. An enzymatic function for erythrocyperin (hemocuperin). *J. Biol. Chem.* 244, 6049-6055 (1969) Recuperado el 10 de agosto de 2010, de <http://www.jbc.org/content/244/22/6056.short>

⁵⁰ Ku, H. H., Brunk, U. T. & Sohal, R. S. Relationship between mitochondrial superoxide and hydrogen peroxide production and longevity of mammalian species. *Free Radical Biol. Med.* 15, 621-627 (1993) Recuperado el 10 de agosto de 2010, de [doi:10.1016/0891-5849\(93\)90165-Q](http://doi:10.1016/0891-5849(93)90165-Q)

⁵¹ Finkel, T. Oxygen radicals and signaling. *Curr. Opin. Cell Biol.* 10, 248-253 (1998) Recuperado el 10 de agosto de 2010, de [doi:10.1016/S0955-0674\(98\)80147-6](http://doi:10.1016/S0955-0674(98)80147-6)

⁵² Nemoto, S., Takeda, K., Yu, Z. X., Ferrans, V. J. & Finkel, T. A role for mitochondrial oxidants as regulators of cellular metabolism. *Mol. Cell. Biol.* 20, 7311-7318 (2000) Recuperado el 10 de agosto de 2010, de <http://mcb.asm.org/cgi/content/full/20/19/7311>

-
- ⁵³ Geiszt, M., Kopp, J. B., Varnai, P., & Leto, T. L. Identification of Renox, an NAD(P)H oxidase in kidney. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 97, 8010-8014 (2000) Recuperado el 10 de agosto de 2010, de <http://www.pnas.org/content/97/14/8010.full>
- ⁵⁴ Turrens, J. F. Superoxide production by the mitochondrial respiratory chain. *Biosci. Rep.* 17, 3-8 (1997) Recuperado el 10 de agosto de <http://www.bioscirep.org/bsr/017/0003/0170003.pdf>
- ⁵⁵ Golubev, A. G. The other side of metabolism: a review. *Biochemistry* 61, 1443-1460 (1996) Recuperado el 10 de agosto de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9004862>
- ⁵⁶ Boveris, A. & Chance, B. The mitochondrial generation of hydrogen peroxide. General properties and effect of hyperbaric oxygen. *Biochem. J.* 134, 707-716 (1973) Recuperado el 10 de agosto 2010 de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1177867/pdf/biochemj00601-0045.pdf>
- ⁵⁷ Mats Olsson, Mark Wilson, Tobias Uller & Caroline Isaksson. Free radicals run in lizard families without (and perhaps with) mitochondrial uncoupling. *Biol Lett.* 5(3): 345-346 (2009) Recuperado el 11 de agosto de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2679938/>
- ⁵⁸ Sergey V. Brodsky, Shujuan Gao, Hong Li, and Michael S. Goligorsky. Hyperglycemic switch from mitochondrial nitric oxide to superoxide production in endothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 283 (5): H2130-H2139 (2002) Recuperado el 11 de agosto de 2010, de <http://ajpheart.physiology.org/cgi/content/full/283/5/H2130>
- ⁵⁹ Vidal-Puig, A. J. et al. Energy metabolism in uncoupling protein 3 gene knockout mice. *J. Biol. Chem.* 275, 16258-16266 (2000) Recuperado el 11 de agosto de <http://www.jbc.org/content/275/21/16258.abstract?cited-by=yes&legid=jbc:275/21/16258>
- ⁶⁰ Chae, H. Z., Kang, S. W. & Rhee, S. G. Isoforms of mammalian peroxiredoxin that reduce peroxides in presence of thioredoxin. *Methods Enzymol.* 300, 219-226 (1999) Recuperado el 11 de agosto de 2010, de http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B7CV2-4B432BW-9J&_user=10&_coverDate=12%2F31%2F1999&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_sort=d&_docanchor=&_view=c&_searchStrId=1428108622&_rerunOrigin=google&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=568ce66768973b90d435561620fabe45
- ⁶¹ J S Armstrong, K K Steinauer, B Hornung, J M Irish, P Lecane, G W Birrell, D M Peehl & S J Knox. *Cell Death and Differentiation* 9, 252-263 (2002) Recuperado el 11 de agosto de 2010, de <http://www.nature.com/cdd/journal/v9/n3/abs/4400959a.html>
- ⁶² Stadtman, E. R. Protein oxidation and aging. *Science* 257, 1220-1224 (1992) Recuperado el 11 de agosto de <http://www.sciencemag.org/cgi/content/abstract/257/5074/1220?ck=nck>
- ⁶³ Yan, L. J., Levine, R. L. & Sohal, R. S. Oxidative damage during aging targets mitochondrial aconitase. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 94, 11168-11172 (1997) Recuperado el 11 de agosto de 2010, de <http://www.pnas.org/content/94/21/11168.full>
- ⁶⁴ Dukan, S. et al. Protein oxidation in response to increased transcriptional or translational errors. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 97, 5746-5749 (2000) Recuperado el 11 de agosto de 2010, de <http://www.pnas.org/content/97/11/5746.full>
- ⁶⁵ Beckman, K. B. & Ames, B. N. The free radical theory of aging matures. *Physiol. Rev.* 78, 547-581 (1998) Recuperado el 11 de agosto de <http://physrev.physiology.org/cgi/content/full/78/2/547>

-
- ⁶⁶ Esposito, L. A., Melov, S., Panov, A., Cottrell, B. A. & Wallace, D. C. Mitochondrial disease in mouse results in increased oxidative stress. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 96, 4820-4825 (1999) Recuperado el 11 de agosto de 2010, de <http://www.pnas.org/content/96/9/4820.full>
- ⁶⁷ Melov, S. et al. Mitochondrial disease in superoxide dismutase 2 mutant mice. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 96, 846-851 (1999) Recuperado el 11 de agosto de 2010, de <http://www.pnas.org/content/96/3/846.full>
- ⁶⁸ Ho-Chou Tu, Decheng Ren, Gary X. Wang, David Y. Chen, Todd D. Westergard, Hyungjin Kim, Satoru Sasagawa, James J.-D. Hsieh & Emily H.-Y. Cheng. The p53-cathepsin axis cooperates with ROS to activate programmed necrotic death upon DNA damage. *PNAS* 106(4): 1093-1098 (2009) Recuperado el 11 de agosto de 2010, de <http://www.pnas.org/content/106/4/1093.full?sid=42cf4690-b2f9-42f6-9e70-a93e2b498d5a>
- ⁶⁹ F. Michael Yakes & Bennett Van Houten. Mitochondrial DNA damage is more extensive and persists longer than nuclear DNA damage in human cells following oxidative stress. *PNAS* 94(2): 514-519 (1997) Recuperado el 11 de agosto de 2010, de <http://www.pnas.org/content/94/2/514.full?sid=42cf4690-b2f9-42f6-9e70-a93e2b498d5a>
- ⁷⁰ Packer, L. & Fuehr, K. Low oxygen concentration extends the lifespan of cultured human diploid cells. *Nature* 267, 423-425 (1977) Recuperado el 11 de agosto de 2010, de <http://www.nature.com/nature/journal/v267/n5610/abs/267423a0.html>
- ⁷¹ Simone A. Joosten, Vanessa van Ham, Claire E. Nolan, Maria C. Borrias, Alan G. Jardine, Paul G. Shiels, Cees van Kooten & Leendert C. Paul. Telomere Shortening and Cellular Senescence in a Model of Chronic Renal Allograft Rejection. *American Journal of Pathology*; 162:1305-1312 (2003) Recuperado el 11 de agosto de 2010, de <http://ajp.amjpathol.org/cgi/content/full/162/4/1305>
- ⁷² Chen, Q. & Ames, B. N. Senescence-like growth arrest induced by hydrogen peroxide in human diploid fibroblast F65 cells. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 91, 4130-4134 (1994) Recuperado el 11 de agosto de <http://www.pnas.org/content/91/10/4130.full.pdf>
- ⁷³ Serrano, M., Lin, A. W., McCurrach, M. E., Beach, D. & Lowe, S. W. Oncogenic ras provokes premature cell senescence associated with accumulation of p53 and p16INK4a. *Cell* 88, 593-602 (1997) Recuperado el 11 de agosto de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9054499>
- ⁷⁴ Lee, A. C. et al. Ras proteins induce senescence by altering the intracellular levels of reactive oxygen species. *J. Biol. Chem.* 274, 7936-7940 (1999) Recuperado el 11 de agosto de 2010, de <http://www.jbc.org/content/274/12/7936.full>
- ⁷⁵ Gong Yang, et al. The chemokine growth-regulated oncogene 1 (Gro-1) links RAS signaling to the senescence of stromal fibroblasts and ovarian tumorigenesis. *PNAS* 103(44):16472-16477 (2006) Recuperado el 11 de agosto de 2010, de <http://www.pnas.org/content/103/44/16472.full?sid=070db772-b8fd-4eb8-b291-8633325a9e50>
- ⁷⁶ Jiqiang Ling & Dieter Söll. Severe oxidative stress induces protein mistranslation through impairment of an aminoacyl-tRNA synthetase editing site. *PNAS* 107(9): 4028-4033 (2010)) Recuperado el 11 de agosto de 2010, de <http://www.pnas.org/content/107/9/4028.full?sid=8ac904df-8bea-49ac-bf8d-e029e7e8f884>
- ⁷⁷ Ashish Banerjee, Raffi Gugasyan, Martin McMahon & Steve Gerondakis. Diverse Toll-like receptors utilize Tpl2 to activate extracellular signal-regulated kinase (ERK) in hemopoietic cells. *PNAS* 103(9): 3274-3279 (2006) Recuperado el 11 de agosto de 2010, de <http://www.pnas.org/content/103/9/3274.full?sid=d0c4a0af-9385-404d-ae0d-ceca420aff12>
- ⁷⁸ Peter Teismann, et al. Cyclooxygenase-2 is instrumental in Parkinson's disease neurodegeneration. *PNAS* 100(9): 5473-5478 (2003) Recuperado el 11 de agosto de 2010, de <http://www.pnas.org/content/100/9/5473.full?sid=4c480be7-9311-478f-8d65-78cc9a94f83d>

-
- ⁷⁹ Jianru Shi, et al. Amyloidogenic light chains induce cardiomyocyte contractile dysfunction and apoptosis via a non-canonical p38 α MAPK pathway. PNAS 107(9): 4188-4193 (2010) Recuperado el 11 de agosto de 2010, de <http://www.pnas.org/content/107/9/4188.full?sid=98239f27-79cb-4a47-84cc-edebde8743d3>
- ⁸⁰ Cu Nguyen, Jia-Ling Teo, Akihisa Matsuda, Masakatsu Eguchi, Emil Y. Chi, William R. Henderson, Jr. & Michael Kahn. Chemogenomic identification of Ref-1/AP-1 as a therapeutic target for asthma. PNAS 100(3): 1169-1173 (2003) Recuperado el 11 de agosto de 2010, de <http://www.pnas.org/content/100/3/1169.full?sid=ebb41f76-489c-41f2-956f-5bbf35197dbd>
- ⁸¹ Yuanfu Xu, Fabien Loison & Hongbo R. Luo. Neutrophil spontaneous death is mediated by down-regulation of autocrine signaling through GPCR, PI3K γ , ROS, and actin. PNAS 107(7): 2950-2955 (2010) Recuperado el 11 de agosto de 2010, de <http://www.pnas.org/content/107/7/2950.full?sid=39fec0f-f7dd-4955-afa2-718c0d7cc384>
- ⁸² Johnson, T. M., Yu, Z. X., Ferrans, V. J., Lowenstein, R. A. & Finkel, T. Reactive oxygen species are downstream mediators of p53-dependent apoptosis. Proc. Natl Acad. Sci. USA 93, 11848-11852 (1996) Recuperado el 11 de agosto de 2010, de <http://www.pnas.org/content/93/21/11848.full.pdf>
- ⁸³ Sachsenmaier, C. et al. Involvement of growth factor receptors in the mammalian UVC response. Cell 78, 963-972 (1994) Recuperado el 11 de agosto de 2010, de <http://www.cell.com/retrieve/pii/0092867494902720>
- ⁸⁴ Knebel, A., Rahmsdorf, H. J., Ullrich, A. & Herrlich, P. Dephosphorylation of receptor tyrosine kinases as target of regulation by radiation, oxidants or alkylating agents. EMBO J. 15, 5314-5325 (1996) Recuperado el 11 de agosto de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC452275/pdf/emboj00019-0194.pdf>
- ⁸⁵ Richard G. Cutler. Peroxide-producing potential of tissues: Inverse correlation with longevity of mammalian species. PNAS 82(14): 4798-4802 (1985) Recuperado el 11 de agosto de 2010, de <http://www.pnas.org/content/82/14/4798.full.pdf+html?sid=08681183-2087-4dbf-8cf7-72dc17a616ee>
- ⁸⁶ Burdon, R. H. Superoxide and hydrogen peroxide in relation to mammalian cell proliferation. Free Radical Biol. Med. 18, 775-794 (1995) Recuperado el 11 de agosto de 2010, de http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T38-3Y6PRVX-W&_user=10&_coverDate=04%2F30%2F1995&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_sort=d&_docanchor=&_view=c&_searchStrId=1428193049&_rerunOrigin=google&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=3ba4c9a25180e8c5b802d4e03e1c7238
- ⁸⁷ Douglas A. Mitchell, Sarah U. Morton, Nathaniel B. Fernhoff & Michael A. Marletta. Thioredoxin is required for S-nitrosation of procaspase-3 and the inhibition of apoptosis in Jurkat cells. PNAS 104(28): 11609-11614 (2007) Recuperado el 11 de agosto de 2010, de <http://www.pnas.org/content/104/28/11609.full?sid=0f9792ad-3c35-4a54-b6e2-fa9715c10668>
- ⁸⁸ Saitoh, M. et al. Mammalian thioredoxin is a direct inhibitor of apoptosis signal-regulating kinase (ASK) 1. EMBO J. 17, 2596-2606 (1998) Recuperado el 11 de agosto de 2010, de <http://www.nature.com/emboj/journal/v17/n9/full/7590968a.html>
- ⁸⁹ Adler, V. et al. Regulation of JNK signaling by GSTp. EMBO J. 18, 1321-1334 (1999) Recuperado el 11 de agosto de 2010, de <http://www.nature.com/emboj/journal/v18/n5/full/7591564a.html>
- ⁹⁰ Allen, R. G. & Tresini, M. Oxidative stress and gene regulation. Free Radical Biol. Med. 28, 463-499 (2000) Recuperado el 11 de agosto de 2010, de http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T38-3YNXYM6-M&_user=10&_coverDate=02%2F01%2F2000&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_sort=d&_docanchor=&_view=c&_searchStrId=1428200518&_rerunOrigin=google&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=072589c2b50855f7695669c82a4e6609

-
- ⁹¹ Gary N. Landis, et al. Similar gene expression patterns characterize aging and oxidative stress in *Drosophila melanogaster*. PNAS 101(20): 7663-7668 (2004) Recuperado el 11 de agosto de 2010, de <http://www.pnas.org/content/101/20/7663.full?sid=57531405-a9fa-4315-b092-fe13ec6844f6>
- ⁹² Audrey P. Gasch. Genomic Expression Programs in the Response of Yeast Cells to Environmental Changes. MBoC 11(12): 4241-4257 (2000) Recuperado el 11 de agosto de 2010, de <http://www.molbiolcell.org/cgi/content/full/11/12/4241?view=full&pmid=11102521>
- ⁹³ Kevin C. Kregel and Hannah J. Zhang. An integrated view of oxidative stress in aging: basic mechanisms, functional effects, and pathological considerations. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 292: R18-R36 (2007) Recuperado el 11 de agosto de 2010, de <http://ajpregu.physiology.org/cgi/content/full/292/1/R18>
- ⁹⁴ Godon, C. et al. The H₂O₂ stimulon in *Saccharomyces cerevisiae*. J. Biol. Chem. 273, 22480-22489 (1998) Recuperado el 11 de agosto de 2010, de <http://www.jbc.org/content/273/35/22480.full>
- ⁹⁵ Paolo De Los Rios, et al. Hsp70 chaperones accelerate protein translocation and the unfolding of stable protein aggregates by entropic pulling. PNAS 103(16): 6166-6171 (2006) Recuperado el 11 de agosto de 2010, de <http://www.pnas.org/content/103/16/6166.full?sid=9946f3b9-dc1d-4ce4-b728-47624bae4a12>
- ⁹⁶ National Institute of General Medical Sciences. Inside the cell. NIGMS (2005) Recuperado el 11 de agosto de 2010, de <http://publications.nigms.nih.gov/insidethecell/index.html> <http://www.nigms.nih.gov/>
- ⁹⁷ Morimoto, R. I. & Santoro, M. G. Stress-inducible responses and heat shock proteins: new pharmacologic targets for cytoprotection. Nature Biotechnol. 16, 833-838 (1998) Recuperado el 11 de agosto de 2010, de <http://www.nature.com/nbt/journal/v16/n9/abs/nbt0998-833.html>
- ⁹⁸ Wheeler, J. C., Bieschke, E. T. & Tower, J. Muscle-specific expression of *Drosophila* hsp70 in response to aging and oxidative stress. Proc. Natl Acad. Sci. USA 92, 10408-10412 (1995) Recuperado el 11 de agosto de 2010, de <http://www.pnas.org/content/92/22/10408.full.pdf>
- ⁹⁹ A. R. Jayakumar, K. S. Panickar, Ch. R. K. Murthy & M. D. Norenberg. Oxidative Stress and Mitogen-Activated Protein Kinase Phosphorylation Mediate Ammonia-Induced Cell Swelling and Glutamate Uptake Inhibition in Cultured Astrocytes. The Journal of Neuroscience, 26(18):4774-4784 (2006) Recuperado el 11 de agosto de 2010, de <http://www.jneurosci.org/cgi/reprint/26/18/4774.pdf>
- ¹⁰⁰ Guyton, K. Z. et al. Age-related changes in activation of mitogen-activated protein kinase cascades by oxidative stress. J. Invest. Dermatol. Symp. Proc. 3, 23-27 (1998) Recuperado el 11 de agosto de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9732053>
- ¹⁰¹ Carola M. Rosseland, et al. Cytoplasmic Retention of Peroxide-Activated ERK Provides Survival in Primary Cultures of Rat Hepatocytes. HEPATOLOGY 42(1):201-207 (2005) Recuperado el 11 de agosto de 2010, de <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.20762/pdf>
- ¹⁰² Liu et. al. Age-related decline in MAP kinase activity in EGF-stimulated rat hepatocytes. J. Biol. Chem. 271, 3604-3607 (1996) Recuperado el 11 de agosto de 2010, de <http://www.jbc.org/content/271/7/3604.full>
- ¹⁰³ Supakar, P. C., Jung, M. H., Song, C. S., Chatterjee, B. & Roy, A. K. Nuclear factor kappa B functions as a negative regulator for the rat androgen receptor gene and NF-kappa B activity increases during the age-dependent desensitization of the liver. J. Biol. Chem. 270, 837-842 (1995) Recuperado el 11 de agosto de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7822319>
- ¹⁰⁴ Ponnappan, U. Regulation of transcription factor NFkappa B in immune senescence. Front. Biosci. 1, D152-D168 (1998) Recuperado el 11 de agosto de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9445466>

-
- ¹⁰⁵ Larsen, P. L. Aging and resistance to oxidative damage in *Caenorhabditis elegans*. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 90, 8905-8909 (1993) Recuperado el 20 de agosto de 2010, de <http://www.pnas.org/content/90/19/8905?related-urls=yes&legid=pnas:90/19/8905>
- ¹⁰⁶ Ogg, S. et al. The Fork head transcription factor DAF-16 transduces insulin-like metabolic and longevity signals in *C. elegans*. *Nature* 389, 994-999 (1997) Recuperado el 20 de agosto de 2010 <http://www.nature.com/nature/journal/v389/n6654/full/389994a0.html>
- ¹⁰⁷ Murakami, S. & Johnson, T. E. A genetic pathway conferring life extension and resistance to UV stress in *Caenorhabditis elegans*. *Genetics* 143, 1207-1218 (1996) Recuperado el 20 de agosto de 2010 <http://www.genetics.org/cgi/content/abstract/143/3/1207>
- ¹⁰⁸ Wong, A., Boutis, P. & Hekimi, S. Mutations in the *clk-1* gene of *Caenorhabditis elegans* affect developmental and behavioral timing. *Genetics* 139, 1247-1259 (1995) Recuperado el 20 de agosto de 2010 <http://www.genetics.org/cgi/content/abstract/139/3/1247>
- ¹⁰⁹ Branicky, R., Benard, C. & Hekimi, S. *clk-1*, mitochondria, and physiological rates. *Bioessays* 22, 48-56 (2000) Recuperado el 20 de agosto de 2010 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10649290>
- ¹¹⁰ Ishii, N. et al. A mutation in succinate dehydrogenase cytochrome b causes oxidative stress and ageing in nematodes. *Nature* 394, 694-697 (1998) Recuperado el 20 de agosto de 2010 <http://www.nature.com/nature/journal/v394/n6694/full/394694a0.html>
- ¹¹¹ Taub, J. et al. A cytosolic catalase is needed to extend adult lifespan in *C. elegans* *daf-C* and *clk-1* mutants. *Nature* 399, 162-166 (1999) Recuperado el 20 de agosto de 2010 <http://www.nature.com/nature/journal/v399/n6732/abs/399162a0.html>
- ¹¹² Melov, S. et al. Extension of lifespan with superoxide dismutase/catalase mimetics. *Science* 289, 1567-1569 (2000) Recuperado el 20 de agosto de 2010 <http://www.sciencemag.org/cgi/content/abstract/289/5484/1567>
- ¹¹³ Dudas S. et al. A coordinate upregulation of antioxidant gene activities is associated with the delayed onset of senescence in a long-lived strain of *Drosophila*. *J. Gerontol. A* 50, B117-B127 (1995) Recuperado el 25 de agosto de 2010 <http://biomedgerontology.oxfordjournals.org/content/50A/3/B117.abstract>
- ¹¹⁴ Lin, Y. J., Seroude, L. & Benzer, S. Extended life-span and stress resistance in the *Drosophila* mutant *methuselah*. *Science* 282, 943-946 (1998) Recuperado el 25 de agosto de 2010 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9794765>
- ¹¹⁵ Masoro, E. J. Caloric restriction and aging: an update. *Exp. Gerontol.* 35, 299-305 (2000) Recuperado el 25 de agosto de 2010 http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T6J-40BG7TN-4&_user=10&_coverDate=05%2F31%2F2000&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_sort=d&_docanchor=&_view=c&_searchStrId=1441672514&_rerunOrigin=google&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=f46f4af71853e9fc91a15e2829b489b6
- ¹¹⁶ Sohal, R. S. & Weindruch, R. Oxidative stress, caloric restriction, and aging. *Science* 273, 59-63 (1996) Recuperado el 25 de agosto de 2010 http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T6J-40BG7TN-4&_user=10&_coverDate=05%2F31%2F2000&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_sort=d&_docanchor=&_view=c&_searchStrId=1441672514&_rerunOrigin=google&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=f46f4af71853e9fc91a15e2829b489b6

-
- ¹¹⁷ Heydari, A. R., Wu, B., Takahashi, R., Strong, R. & Richardson, A. Expression of heat shock protein 70 is altered by age and diet at the level of transcription. *Mol. Cell Biol.* 13, 2909-2918 (1993) Recuperado el 25 de agosto de 2010, de <http://mcb.asm.org/cgi/content/abstract/13/5/2909>
- ¹¹⁸ Rafael Otero, Vitelbina Núñez, Jacqueline Barona, Abel Díaz, Mónica Saldarriaga. Características bioquímicas y capacidad neutralizante de cuatro antivenenos polivalentes frente a los efectos farmacológicos y enzimáticos del veneno de *Bothrops asper* y *Porthidium nasutum* de Antioquia y Chocó; *IATREIA* 15, No.1, 5 -15 (2002) Recuperado el 25 de agosto de 2010, de <http://medicina.udea.edu.co/iatreia/Vol15%20No1%20-%20Mar%202002/IATREIA%20Vol%2015%20N%C2%B01%20Art.1.pdf>
- ¹¹⁹ Kobayashi K, Tomonaga S, Teshima K, Kajii T. Ontogenic studies on the appearance of two classes of immunoglobulin-forming cells in the spleen of the Aleutian skate, *Bathyraja aleutica*, a cartilaginous fish. *Eur J Immunol* 9, 952-6 (1985) Recuperado el 25 de agosto de 2010, de http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?holding=np&cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3899680&dopt=Abstract
- ¹²⁰ Geoffrey B. West, James H. Brown, Brian J. Enquist, A general model for ontogenetic growth. *Nature* 413, 628 - 631 (2001) Recuperado el 25 de agosto de 2010, de <http://www.nature.com/nature/journal/v413/n6856/full/413628a0.html>
- ¹²¹ Acosta Mireles, Miguel, et al. Estimaciones de la biomasa aérea mediante el uso de realciones alométricas en seis especies arbóreas en Oaxaca, México. *Agrociencia* 36: 725-736 (2002) Recuperado el 25 de agosto de 2010, de <http://www.colpos.mx/agrocien/Bimestral/2002/nov-dic/art-10.pdf>
- ¹²² Rogers, D. M., Olson, B. L. & Wilmore, J. H. Scaling for the $\dot{V}O_2$ -to-body size relationship among children and adults. *J. Appl. Physiol.* 79(3), 958-967 (1995) Recuperado el 25 de agosto de 2010 <http://jap.physiology.org/cgi/content/abstract/79/3/958>
- ¹²³ Weathers, W. W. & Siegel, R. B. Body size establishes the scaling of avian postnatal metabolic rate: an interspecific analysis using phylogenetically independent contrasts. *Ibis* 137, 532-542 (1995) Recuperado el 25 de agosto de 2010, de <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1474-919X.1995.tb03263.x/abstract>
- ¹²⁴ Xiaojun, X. & Ruyung, S. The bioenergetics of the southern catfish (*Silurus meridionalis* chen). I. Resting metabolic rate as a function of body weight and temperature. *Physiol. Zool.* 63, 1181-1195 (1990) Recuperado el 25 de agosto de 2010, de <http://www.jstor.org/pss/30152639>
- ¹²⁵ Hamburger, K. et al. Size, oxygen consumption and growth in the mussel *Mytilus edulis*. *Mar. Biol.* 75, 303-306 (1983) Recuperado el 25 de agosto de 2010, de <http://www.springerlink.com/content/t828931802g83446/>
- ¹²⁶ Enquist, B. J., Brown, J. H. & West, G. B. Scaling of plant energetics and population density. *Nature* 395, 163-165 (1998) Recuperado el 25 de agosto de 2010 <http://www.nature.com/nature/journal/v395/n6698/abs/395163a0.html>
- ¹²⁷ West, G. B., Brown, J. H. & Enquist, B. J. A general model for the origin of allometric scaling laws in biology. *Science* 276, 122-126 (1997) Recuperado el 25 de agosto de 2010 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&Dopt=r&uid=9082983>
- ¹²⁸ Brian J. Enquist, James H. Brown y Geoffrey B. West, Allometric scaling of plant energetics and population density, *Nature* 395, 163 - 165 (1998) Recuperado el 25 de agosto de 2010, de http://www.ffn.ub.es/oscar/Biologia/Escala/Nature_395_163_1998.pdf

-
- ¹²⁹ Charles-A. Darveau, Raul K. Suarez, Russel D. Andrews y Peter W. Hochachka, Allometric cascade as a unifying principle of body mass effects on metabolism, *Nature* 417, 166 - 170 (2002) Recuperado el 25 de agosto de 2010 <http://fire.biol.wvu.edu/donovan/scaling/Darveau.pdf>
- ¹³⁰ G. Hildrew, Dave G. Raffaelli, Ronni Edmonds-Brown. *Body size: the structure and function of aquatic ecosystems*. Cambridge University Press (2007) Recuperado el 25 de agosto de 2010, de [http://books.google.com.mx/books?id=vxkjF7ILzHcC&pg=PA53&dq=Roff,+D.A.+\(2002\).+Life+history+evolution.+Sunderland,+Massachusetts:+Sinauer&hl=es&ei=ELV1TzjloH6swPRsIChDQ&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=1&ved=0CCcQ6AEwAA#v=onepage&q&f=false](http://books.google.com.mx/books?id=vxkjF7ILzHcC&pg=PA53&dq=Roff,+D.A.+(2002).+Life+history+evolution.+Sunderland,+Massachusetts:+Sinauer&hl=es&ei=ELV1TzjloH6swPRsIChDQ&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=1&ved=0CCcQ6AEwAA#v=onepage&q&f=false)
- ¹³¹ Bernis, Cristina. Envejecimiento, poblaciones envejecidas y personas ancianas. *Antropo*, 6, 1-14. (2004) Recuperado 23 de Agosto del 2010 de <http://www.didac.edu.es/antropo/>
- ¹³² Correa Muñoz, Elsa, María de la Luz Martínez Maldonado y Víctor Manuel Mendoza Nuñez. Envejecimiento activo: Calidad de vida para los adultos mayores. *Ciencia y Desarrollo*, 35(200) (2006) Recuperado 23 de Agosto del 2010 de <http://www.conacyt.gob.mx/comunicacion/Revista/200/articulos/envejecimiento/envejecimiento00.htm#>
- ¹³³ Miller PD, Zapalowski C, Kulak CAM, Bilezikian JP. Bone densitometry: the best way to detect osteoporosis and to monitor therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 1867-1871. (1999) Recuperado 23 de Agosto del 2010 de <http://jcem.endojournals.org/cgi/content/full/84/6/1867>
- ¹³⁴ Bratic, Ivana y Aleksandra Trifunovic. Mitochondrial energy metabolism and ageing. *Biochim Biophys Acta*. 1797(6-7):961-967 (2010) Recuperado 23 de Agosto del 2010 de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20064485>
- ¹³⁵ Thompson, RF., G. Atzmon, C. Gheorghe, H. Qian-Liang, C. Lowes, JM. Greally y N. Barzilai. Tissue-specific dysregulation of DNA methylation in aging. *Aging Cell*. 9(4): 506-518. (2010) Recuperado 23 de Agosto del 2010 de <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1474-9726.2010.00577.x/abstract>
- ¹³⁶ Campos, Rebeca y Laura Barzuna . Estudio del Envejecimiento. *Rev. méd. Hosp. Nac. Niños* 39(2): 33-47. (2004) Recuperado 23 de Agosto del 2010 de http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1017-85462004000200004&lng=es&nrm=iso
- ¹³⁷ Romero García, Susana et al. Un lifting para tus mitocondrias. Longevidad y vejez. *Revista Ciencia y Desarrollo*, 36(243): 62-69. (2010) Recuperado 23 de Agosto del 2010 de <http://www.conacyt.mx/comunicacion/revista/243/Articulos/Lifting/Lifting4.html>
- ¹³⁸ Cameron N, Demerath EW.. Critical periods in human growth and their relationship to diseases of aging.. *Am J Phys Anthropol. Suppl.*, 35:159-84. (2002) Recuperado 23 de Agosto del 2010 de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12653312>
- ¹³⁹ Metz-Baer, C. y M. Bravo-Zehnder. Bases moleculares y celulares del envejecimiento. *ARS Medica Revista de estudios medico humanisticos*. 8(8) Recuperado 23 de Agosto del 2010 de <http://escuela.med.puc.cl/publ/arsmedica/ArsMedica8/Art03.html>
- ¹⁴⁰ Codd Veryan, Massimo Mangino, Pim van der Harst, Peter S Braund, Michael Kaiser, Alan J Beveridge, Suzanne Rafelt, Jasbir Moore, Chris Nelson, Nicole Soranzo, Guangju Zhai, Ana M Valdes, Hannah Blackburn, Irene Mateo Leach, Rudolf A de Boer, Masayuki Kimura, Abraham Aviv, Wellcome Trust Case Control Consortium, Alison H Goodall, Willem Ouwehand, Dirk J van Veldhuisen, Wiek H van Gilst, Gerjan

Navis, Paul R Burton, Martin D Tobin, Alistair S Hall, John R Thompson, Tim Spector y Nilesh J Samani. Common variants near TERC are associated with mean telomere length. *Nature Genetics*, *Nature Genetics*, 42; 197-199. (2010) Recuperado 23 de Agosto del 2010 de <http://www.nature.com/ng/journal/v42/n3/abs/ng.532.html>

¹⁴¹ Kuningas, Maris, Simon P. Mooijaart, Diana van Heemst, Bas J. Zwaan, P. Eline Slagboom y Rudi G. J. Westendorp. Genes encoding longevity: from model organisms to humans. *Aging Cell*, 7: 270–280. (2008) Recuperado 23 de Agosto del 2010 de <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1474-9726.2008.00366.x/pdf>

¹⁴² Chabi, Béatrice, Vladimir Ljubicic, Keir J. Menzies, Julianna H. Huang, Ayesha Saleem y David A. Hood. Mitochondrial function and apoptotic susceptibility in aging skeletal muscle. *Aging Cell*, 7: 2–12. (2008) Recuperado 23 de Agosto del 2010 de <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1474-9726.2007.00347.x/pdf>

¹⁴³ Ladiges, Warren, Jonathan Wanagat, Bradley Preston, Lawrence Loeb y Peter Rabinovitch. A Mitochondrial view of aging, reactive oxygen species and metastatic cancer. *Aging Cell*, 9, 462–465 pp. (2010) Recuperado 23 de Agosto del 2010 de <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1474-9726.2010.00579.x/pdf>

¹⁴⁴ Khalyavkin, AV. y AI. Yashin. Inadequate Intensity of Various Components of Total Environmental Signals Can Lead to Natural Aging. *Annals of the New York Academy of Sciences*. Vol. 1067, Understanding and Modulating Aging, 45–46 pp. (2006) Recuperado 23 de Agosto del 2010 de <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1196/annals.1354.007/abstract>

¹⁴⁵ Jacobson, J., AJ. Lambert, M. Portero-Otín, R. Pamplona, T. Magwere, S. Miwa, Y. Drieger, MD. Brand y L. Partridge. Biomarkers of aging in *Drosophila* (pages 466–477). *Aging Cell*, 9(4); 466–477 (2010) Recuperado 23 de Agosto del 2010 de <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1474-9726.2010.00573.x/abstract>

¹⁴⁶ Dröge, Wulf y Hyman M. Schipper. Oxidative stress and aberrant signaling in aging and cognitive decline. *Aging Cell*, 6; 361–370. (2007) Recuperado 23 de Agosto del 2010 de <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1474-9726.2007.00294.x/pdf>