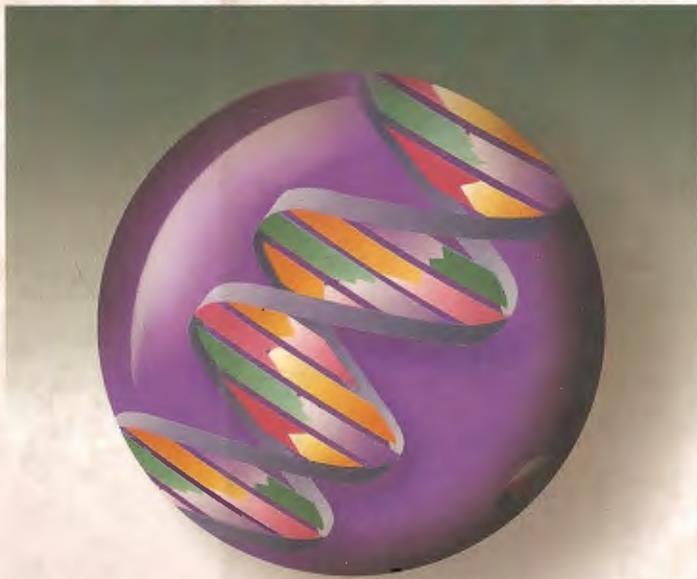


EDUARDO DE ROBERTIS  
JOSÉ HIB

# FUNDAMENTOS DE BIOLOGÍA CELULAR Y MOLECULAR DE DE ROBERTIS



REVISADA Y  
ACTUALIZADA  
4ª  
Edición

**A** Editorial El Ateneo

*Fundamentos* ha sido concebido como texto para estudiantes de bachilleratos especializados y para quienes desean ingresar a instituciones universitarias o realizan cursos superiores de biología celular en el campo de las ciencias médicas, agronómicas, veterinarias, exactas y biotecnológicas.

Su contenido ha sido organizado de manera didáctica e integrada, pasando de las cuestiones más simples a las más complejas. Brinda una cobertura completa de los componentes de la célula, abordados con un criterio funcional a fin de facilitar la conexión de sus temas con los de otras materias biológicas. En lo concerniente a las ciencias médicas, el texto responde tanto a los programas tradicionales como a los basados en el autoaprendizaje y la resolución de problemas, ya que los contenidos de sus 23 capítulos son presentados de modo tal que el estudiante puede localizarlos, incorporarlos e interrelacionarlos autónomamente.

*Fundamentos* es un texto de biología celular conciso, actualizado, muy comprensible y profusamente ilustrado con micrografías y figuras en colores, concordante con la orientación seguida por la enseñanza de la materia en los principales centros en que se imparte.

## BIBLIOGRAFÍA

- Autexier C. and Greider C.W. (1996) Telomerase and cancer: revisiting the hypothesis. *TIBS* 21:387.
- Bramhill D. and Kornberg A. (1988) A model for initiation at origins of DNA replication. *Cell* 54:915.
- Calos M. and Miller J. (1980) Transposable elements. *Cell* 20:579.
- Chase J.W. and Williams K.R. (1986) Single-stranded DNA binding protein required for DNA replication. *Annu. Rev. Biochem.* 55:103.
- Chong J.P.J., Thömmes P. and Blow J.J. (1996) The role of MCM/PI proteins in the licensing of DNA replication. *TIBS* 21:102.
- Dillin A. and Rine J. (1998) Roles for ORC in M phase and S phase. *Science* 279:1733.
- Drake J.W. (1991) Spontaneous mutation. *Annu. Rev. Genet.* 25:125.
- Dubey D.D. et al. (1996) Large, complex modular structure of a fission yeast DNA replication origin. *Curr. Biol.* 6:467.
- Edmondson D.G. and Roth S.Y. (1996) Chromatin and transcription. *FASEB J.* 10:1173.
- Gierl A. and Frey M. (1991) Eukaryotic transposable elements with short terminal inverted repeats. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2:698.
- Greider C.W. and Blackburn E.H. (1996) Telomeres, telomerase and cancer. *Sci. Am.* 274 (2):80.
- Grossman L., Caron P.R., Mazur S.J. and Oh E.Y. (1988) Repair of DNA-containing pyrimidine dimers. *FASEB J.* 2:2629.
- Harley C.B. and Villeponteau B. (1995) Telomeres and telomerase in aging and cancer. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 5:249.
- Huberman J.A. and Tsai A. (1973) Direction of DNA replication in mammalian cells. *J. Mol. Biol.* 75:5.
- Jackson V. (1988) Deposition of newly synthesized histones: hybrid nucleosomes are not tandemly arranged on daughter DNA strands. *Biochemistry* 27:2109.
- Kaguni L.S. and Lehman I.R. (1988) Eukaryotic DNA polymerase-primase: structure, mechanism and function. *Biochem. Biophys. Acta* 950:87.
- Karlseder J., Smogorzewska A. and de Lange T. (2002) Senescence induced by altered telomere state, not telomere loss. *Science* 295:2446.
- Kolodner R.D. (1995) Mismatch repair: mechanisms and relationship to cancer susceptibility. *TIBS* 20:397.
- Lange T. (1998) Telomeres and senescence: Ending the debate. *Science* 279:334.
- Lange T. (2001) Telomere capping: One strand fits all. *Science* 292:1075.
- Laskey R.A., Fairman M.P. and Blow J.J. (1989) S phase of the cell cycle. *Science* 246:609.
- Leffell D.J. and Brash D.E. (1996) Sunlight and skin cancer. *Sci. Am.* 275 (1):38.
- Li R., Hannon G.J., Beach D. and Stillman B. (1996) Subcellular distribution of p21 and PCNA in normal and repair-deficient cells following DNA damage. *Curr. Biol.* 6:189.
- Lingner J., Cooper J. and Cech T.P. (1995) Telomerase and DNA end replication: No longer a lagging strand problem? *Science* 269:1533.
- Lingner J. et al. (1997) Reverse transcriptase motifs in the catalytic subunit of telomerase. *Science* 276:561.
- Loeb L.A. (1985) Apurinic sites as mutagenic intermediates. *Cell* 40:483.
- Lohman T.M. (1993) Helicase-catalyzed DNA unwinding. *J. Biol. Chem.* 268:2269.
- Marx J. (1994) New link found between p53 and RNA repair. *Science* 266:1321.
- Marx J. (1995) How DNA replication originates. *Science* 270:1585.
- Muzi-Falconi M., Brown G.W. and Kelly T.J. (1996) DNA replication: controlling initiation during the cell cycle. *Curr. Biol.* 6:229.
- Ogawa T. and Okazaki T. (1980) Discontinuous DNA replication. *Annu. Rev. Biochem.* 49:421.
- Prelich G. and Stillman B. (1988) Coordinated leading and lagging strand synthesis during SV40 replication in vitro requires PCNA. *Cell* 53:117.
- Romanowski P. et al. (1996) The *Xenopus* origin recognition complex is essential for DNA replication and MCM binding to chromatin. *Curr. Biol.* 6:1416.
- Sancar A. (1994) Mechanisms of DNA excision repair. *Science* 266:1954.
- Sancar A. and Sancar G.B. (1988) DNA repair enzymes. *Annu. Rev. Biochem.* 57:29.
- Seeberg E., Lars E. and Björås M. (1995) The base excision repair pathway. *TIBS* 20:391.
- Sharma A. and Mondragon A. (1995) DNA topoisomerase. *Curr. Opin. Struc. Biol.* 5:39.
- Sharp P.A. (1983) Conversion of RNA to DNA in mammalian Alu-like elements and pseudogenes. *Nature* 301:471.
- Shinohara A. and Ogawa T. (1995) Homologous recombination and the roles of double-strand breaks. *TIBS* 20:387.
- Stillman B. (1996) Cell cycle control of DNA replication. *Science* 274:1659.
- Wang J.C. (1991) DNA topoisomerases: why so many? *J. Biol. Chem.* 266:533.
- Wevrick R. and Buchwald M. (1993) Mammalian DNA repair genes. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 3:470.

# La mitosis

## Control del ciclo celular

18

## MITOSIS

18-1. Un individuo adulto está formado por unas  $10^{13}$  células

La capacidad de reproducirse es una propiedad fundamental de la célula. Se puede tener una idea de la magnitud de la reproducción celular si se considera que un individuo adulto está formado por billones de células ( $10^{13}$ ), todas derivadas de una sola, el cigoto. La multiplicación celular sigue siendo notable aun en un ser adulto que ha dejado de crecer. Un ejemplo llamativo lo dan los eritrocitos, cuya vida media es de sólo 120 días. Así, el organismo debe producir unos 2,5 millones de eritrocitos por segundo para mantener su número relativamente constante. Esa reproducción celular debe ser regulada de manera perfecta para que la formación de nuevas células compense las pérdidas y se mantenga el equilibrio.

## 18-2. En el ciclo celular se intercalan períodos de interfase con divisiones celulares

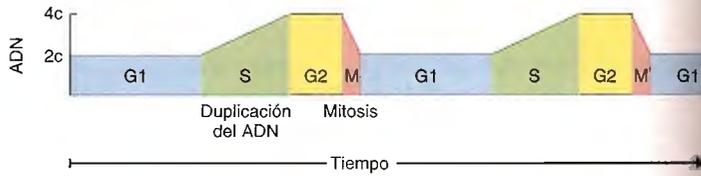
Como adelantáramos en el capítulo 17-11, las células pasan por un ciclo que comprende dos períodos fundamentales: la interfase y la división celular. Esta última tiene lugar por mitosis o por meiosis. A causa de los profundos cambios que el microscopio óptico permitía observar, el período de división constituyó durante muchos años el punto de interés primordial para los citólogos, ya que la interfase fue considerada como una etapa de "reposo", a pesar de ser el período en el que ocurren las funciones más importantes del ciclo celular, tanto en el núcleo como en el citoplasma. La mayoría de las células pasan la parte más extensa de su vida en interfase, durante la cual —si se van a dividir— se duplican todos sus componentes. Debe señalarse que algunos tipos celulares diferenciados se dividen rara vez, y que las células nerviosas, después del nacimiento, no se dividen en absoluto; así, en las neuronas el período de interfase dura toda la vida del individuo.

El ciclo celular puede ser considerado como una compleja serie de fenómenos que culminan cuando el material celular duplicado se distribuye en las células hijas. La división celular es sólo la fase final y microscópicamente visible de cambios previos a nivel molecular. Así, antes que la célula se divida por mitosis, sus principales componentes ya se han duplicado. En este aspecto la división celular representa la separación final de las unidades moleculares y estructurales previamente duplicadas.

## 18-3. La interfase comprende los períodos G1, S y G2

El uso de métodos citoquímicos brindó los primeros indicios de que la duplicación del ADN ocurre durante la interfase. Más tarde, la radioautografía

**Fig. 18-1.** Cambios en el contenido del ADN nuclear durante las fases del ciclo vital de la célula. La letra *c* representa la cantidad de ADN contenida en un juego haploide de 23 cromosomas. *2c*, contenido doble de ADN. *4c*, contenido cuádruple de ADN.



con timidina marcada permitió determinar el período exacto en que se produce la duplicación del ADN, y demostró que la síntesis tiene lugar solamente durante un tramo limitado de la interfase, denominado fase S (por *synthesis de ADN*), que es precedido y seguido por las fases G1 y G2 (por *gap, intervalo*), en las que no hay síntesis de ADN. Esto llevó a dividir el ciclo celular en cuatro fases sucesivas: G1, S, G2 y M (por *mitosis*) (fig. 17-1). G2 es el tiempo que transcurre entre el final de la síntesis de ADN y el comienzo de la mitosis.

Como muestra la figura 18-1, durante la fase G2 la célula contiene el doble (4c) de la cantidad de ADN presente en la célula diploide original (2c). Después de la mitosis las células hijas ingresan en la fase G1 y recuperan el contenido de ADN de las células diploides (2c).

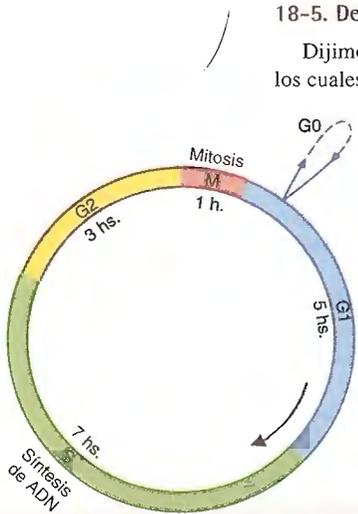
**18-4. El período G1 es el más variable del ciclo celular**

La duración del ciclo varía mucho de un tipo celular a otro. En una célula cultivada de mamífero, con un tiempo de vida generacional de 16 horas, la fase G1 dura 5 horas; la fase S, 7 horas; la fase G2, 3 horas, y la fase M, 1 hora (fig. 18-2). Los períodos S, G2 y M son relativamente constantes en la mayoría de los tipos celulares. El más variable es el período G1, que puede durar días, meses o años. Las células que no se dividen (como las nerviosas o las del músculo esquelético), o que se dividen poco (como los linfocitos), se hallan en el período G1, que en estos casos se denomina G0 porque las células se retiran del ciclo celular.

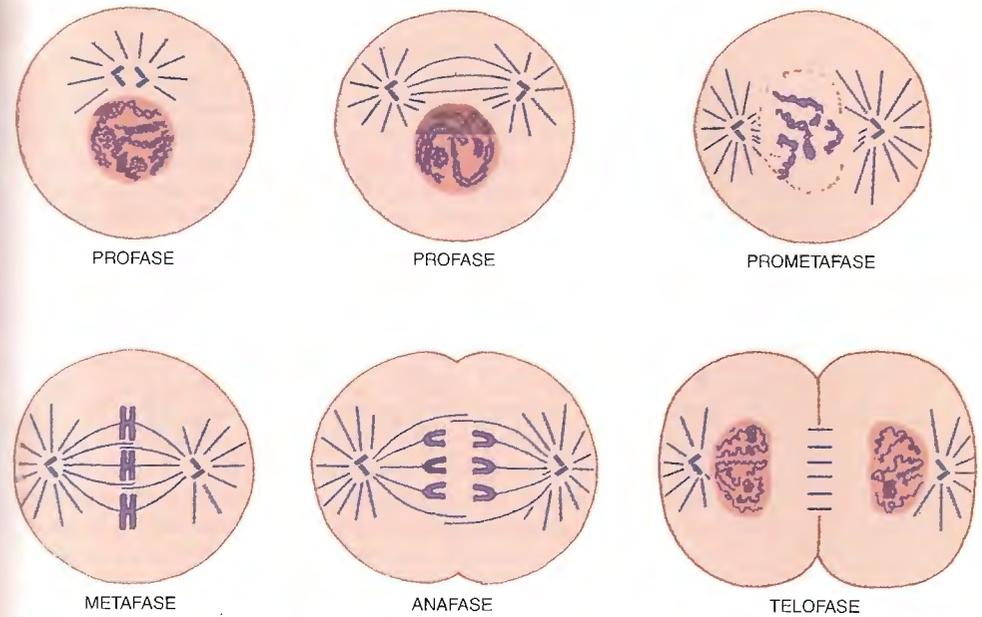
**18-5. Descripción general de la mitosis**

Dijimos que la división celular comprende una serie de fenómenos por los cuales los materiales primero se duplican y luego se reparten en proporciones virtualmente iguales entre las dos células hijas. Todos los componentes de la célula —no sólo los que están relacionados con la transmisión de la herencia genética— se duplican antes de que la célula se divida por mitosis. En los capítulos respectivos se analizaron los mecanismos por los cuales se produce un aumento en el número de algunos orgánulos y el incremento de volumen de otros. La mitosis comprende también el problema de la continuidad de los cromosomas como entidades capaces de autoduplicarse y de mantener sus características morfológicas a través de las sucesivas divisiones, de ahí que resulte necesario repasar los procesos vinculados con la replicación del ADN y los que dan lugar al enrollamiento de la cromatina.

Entre los procesos que tienen lugar en el citoplasma, el más llamativo es la formación del **huso mitótico**, que se organiza cada vez que la célula comienza a dividirse y desaparece al final de la división. Veremos que es un armazón estructural compuesto por microtúbulos que controlan la posición de los cro-



**Fig. 18-2.** Ciclo celular, con la duración de cada fase en una célula que se divide cada 16 horas.



**Fig. 18-3.** Esquema general de la mitosis.

mosomas y su reparto entre las células hijas. Los microtúbulos del huso nacen de un par de centrosomas, los cuales se forman durante la interfase al duplicarse el centrosoma ilustrado en la figura 5-23 (sección 18-12).

Como corolario de la mitosis se produce la partición del citoplasma y su distribución equitativa en las células hijas, fenómeno conocido con el nombre de **citocinesis**.

En general, los procesos que dan lugar a las mitosis son semejantes en todas las células del organismo. Las figuras 1-12 y 18-3 muestran las diferentes etapas de la mitosis, que son consideradas como fases de un ciclo que comienza al final de la interfase —o período intermitótico— y termina al comenzar la interfase siguiente. Las etapas en que se divide la mitosis son: **profase, prometáfase, metafase, anafase y telofase**. A partir de la penúltima comienza la **citocinesis** —o separación de los dos territorios citoplasmáticos hijos—, que culmina cuando concluye la telofase.

En primer término, las distintas fases de la mitosis serán consideradas de una manera eminentemente descriptiva, tratando de dar una idea global de los fenómenos que ocurren tanto en el núcleo como en el citoplasma. En secciones ulteriores se pasará revista a la ultraestructura y a la bioquímica de algunos de esos fenómenos.

**18-6. Durante la profase las cromátidas se condensan, se forma el huso mitótico y se desintegra el nucléolo**

La detección de los cromosomas como filamentos delgados indica el comienzo de la **profase**. El término mitosis (del griego *mitos*, filamento) expresa este fenómeno, que se vuelve más evidente a medida que los cromosomas se siguen condensando por el enrollamiento de la cromatina. Como vimos en el capítulo 17-1, después de la duplicación del ADN en la fase S cada cromosoma está compuesto por dos moléculas de ADN denominadas **cromátidas** (fig. 17-2). A medida que avanza la profase, las cromátidas se hacen más cortas y gruesas. Además, los centrómeros (o constricciones pri-

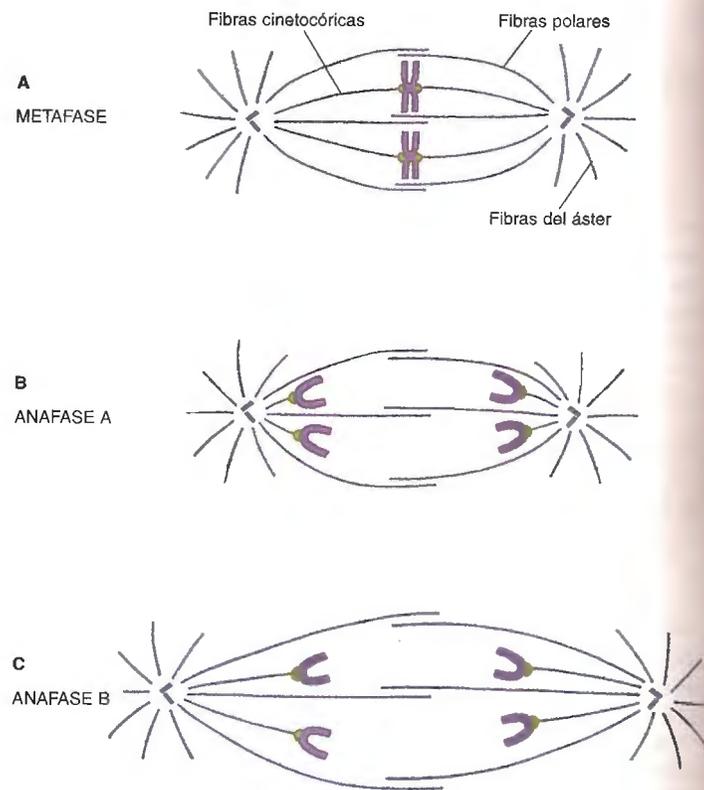


Fig. 18-4. Fibras del huso mitótico y su comportamiento en la metafase (A), la anafase A (B) y la anafase B (C).

marias) se vuelven claramente visibles debido a que se les han asociado dos placas proteicas llamadas **cinetocoros**, que dan hacia los lados externos de las cromátidas (fig. 18-6). Al principio los cromosomas están distribuidos homogéneamente en el nucleoplasma, pero luego se aproximan a la carioteca, de modo que aparece un espacio vacío en el centro del núcleo. Este movimiento centrífugo de los cromosomas indica que se aproxima el momento de la desintegración de la envoltura nuclear. También pueden observarse las constricciones secundarias de los cromosomas 13, 14, 15, 21 y 22. Otro cambio es la reducción del tamaño del nucléolo, hasta su desaparición.

Debido a la desintegración del citoesqueleto, la célula tiende a hacerse esférica; además pierde sus contactos con las células vecinas o con la matriz extracelular. Simultáneamente, el RE y el complejo de Golgi se fragmentan en vesículas pequeñas. Pero lo que más se destaca en el citoplasma es la formación del **huso mitótico**. Trátase de conjuntos de haces de microtúbulos que surgen de ambos centrosomas, los cuales se alejan recíprocamente pues se dirigen a los polos opuestos de la célula.

Más adelante veremos cómo —y en qué fases del ciclo celular— la célula forma el segundo centrosoma. Como se señaló en el capítulo 5-5, el centrosoma está integrado por la matriz centrosómica —que es el lugar de nacimiento de los microtúbulos— y un par de centríolos. Desde los centrosomas las fibras del huso irradian en todas las direcciones, pero las más llamativas son las que se extienden hacia el centro de la célula, donde dan lugar a us-

#### 18-7. Durante la prometafase se desintegra la carioteca

Lleva el nombre de **prometafase** la transición entre la profase y la metafase. Se trata de un período muy corto, durante el cual la carioteca se desintegra y los cromosomas —algo más condensados— quedan en aparente desorden. Los centrosomas arriban a los polos de las células y —ya desaparecida la carioteca— las **fibras del huso** invaden el área que ocupaba el núcleo. Por sus extremos libres algunas fibras del huso se conectan con los cinetocoros de los cromosomas; estas fibras se denominan **cinetocóricas**. Otras fibras —llamadas **polares**— se extienden más allá del plano ecuatorial de la célula y sus tramos distales se entrecruzan con los provenientes del polo opuesto. Existe un tercer tipo de fibras surgidas de los centrosomas, las fibras del **áster**; son más cortas, irradian en todas direcciones y sus extremos se hallan aparentemente libres (fig. 18-4A).

Volviendo a las fibras cinetocóricas, es lógico pensar que, al tratar de conectarse con los cromosomas, no se unan a los cinetocoros todas al mismo tiempo. Así, considerando a un cromosoma en particular, al unírsele primero las fibras que vienen de uno de los polos y después las provenientes del polo opuesto, presenta durante un tiempo movimientos de alejamiento y de aproximación respecto del plano ecuatorial de la célula. Finalmente, cuando ambas fuerzas se equilibran, el cromosoma se mantiene en ese plano.

#### 18-8. Durante la metafase los cromosomas se colocan en el plano ecuatorial de la célula

En la **metafase**, los cromosomas —que han llegado a su máxima condensación— aparecen ordenados en el ecuador de la célula. Se acomodan de modo tal que las dos placas cinetocóricas de cada centrómero quedan orientadas hacia los polos opuestos de la célula, “mirando” a los respectivos centrosomas (fig. 18-4A).

#### 18-9. Durante la anafase los cromosomas hijos se dirigen hacia los polos de la célula

Durante la **anafase** se produce la partición de las cohesinas de los centrómeros (cap. 17-1), hecho que ocurre casi simultáneamente en todos los cromosomas (fig. 18-3). De inmediato las cromátidas —o **cromosomas hijos**— se separan y comienzan a migrar hacia los polos, traccionadas por las fibras cinetocóricas del huso. Los cromosomas suelen adoptar la forma de una V. Los brazos de la V en los cromosomas metacéntricos tienen la misma longitud, pero en los submetacéntricos y en los acrocéntricos son desiguales (cap. 12-16). El centrómero, en el ángulo de la V, precede a las partes restantes del cromosoma en su “carrera” hacia el centrosoma. Como es obvio, en este proceso los microtúbulos de las fibras cinetocóricas se acortan progresivamente (fig. 18-4B). En cambio, aumenta la longitud de las fibras polares debido al mutuo distanciamiento de los polos de la célula, que por ello pierde su forma esférica y adquiere un aspecto ovoide (figs. 18-3 y 18-4C).

#### 18-10. Durante la telofase se forman los núcleos hijos

La llegada de los cromosomas hijos a los polos —con la consiguiente desaparición de las fibras cinetocóricas del huso— señala el inicio de la **telofase**. La célula se ha alargado un poco más, de modo que las fibras polares exhiben una mayor longitud comparadas con las de la anafase. Los cromosomas comienzan a desenrollarse y se muestran cada vez menos condensados; así, en

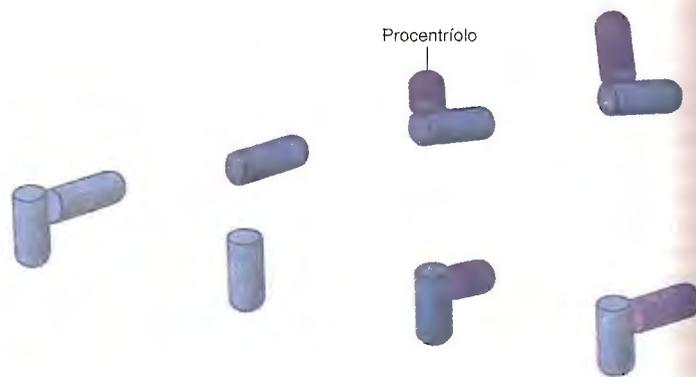


Fig. 18-5. Duplicación de los centriolos antes del comienzo de la mitosis.

cierta forma este proceso representa la recapitulación de lo sucedido en la profase, pero en sentido inverso.

Al tiempo que los cromosomas se convierten en fibras de cromatina desarrolladas, éstas son rodeadas por partes del RE, las cuales se integran hasta formar las envolturas nucleares definitivas en torno de los dos núcleos hijos. Además, en los núcleos reaparecen los respectivos nucléolos.

#### 18-11. La citocinesis reparte el citoplasma entre las células hijas

La **citocinesis**, es decir, la partición del citoplasma, se inicia en la anafase. El citoplasma se constriñe en la región ecuatorial por la formación de un surco en la superficie, que se profundiza a medida que la célula se divide. Tanto las fibras del áster como las polares se reducen hasta desaparecer. Sólo sobreviven los tramos de las fibras polares localizados en la zona ecuatorial de la célula; componen el llamado **cuerpo intermedio**, que analizaremos más adelante (fig. 18-7). Como es obvio, estas fibras quedan perpendiculares al surco que divide al citoplasma.

Finalmente se restablece el citoesqueleto, por lo cual las células hijas adquieren la forma original de la célula predecesora y se conectan con otras células (si pertenecen a un epitelio) y a la matriz extracelular. Dirigidos por el citoesqueleto, los componentes citoplasmáticos (mitocondrias, RE, complejo de Golgi, etc.) se distribuyen en las células hijas como estaban en la célula madre.

#### 18-12. El ciclo de los centrosomas comprende la duplicación de los centriolos y de la matriz centrosómica

Los **centrosomas** comienzan a duplicarse durante la interfase, más concretamente, al final de la fase G1 o al comienzo de la fase S. Para duplicarse, los dos **centriolos** del diplosoma se separan y cerca de cada uno aparece un **procentriolo**, que se dispone en ángulo recto con respecto al centriolo preexistente (fig. 18-5). Los procentriolos crecen lentamente durante las fases S y G2 y alcanzan su tamaño definitivo al comienzo de la profase, que posee dos pares de centriolos. Cada par de centriolos se halla en medio de su **matriz centrosómica**, proveniente de la matriz centrosómica original, que también se ha duplicado.

Como vemos, los centriolos no se duplican por división ni a partir de un molde. Dado que los procentriolos surgen a cierta distancia de los centriolos predecesores (no están en contacto), se estima que estos últimos actúan como inductores y que organizan el material de los primeros.

#### 18-13. Los cinetocoros son los sitios de implantación de los microtúbulos

Como se dijo, las fibras del huso mitótico que se unen a los cromosomas se implantan en los **cinetocoros** (figs. 18-4 y 18-6). Estos están adosados al **centrómero**, es decir, al segmento más estrecho del cromosoma (constricción primaria). Así, el centrómero no es sólo el sector por el que las cromátidas hermanas se unen entre sí a través de las cohesinas (cap. 17-1), sino también el lugar donde los microtúbulos del huso se conectan —cinetocoros mediante— con los cromosomas. En los capítulos 12-7 y 12-11 se vio que la mayor parte del centrómero contiene ADN repetitivo satélite y que se halla en una zona de heterocromatina constitutiva.

Los cinetocoros están situados en los lados del centrómero que dan a las cromátidas, de modo que en la metafase —que es cuando se ven mejor— “miran” hacia sus respectivos polos celulares. En los cortes transversales el microscopio electrónico revela que cada cinetocoro es una estructura trilaminar compuesta por dos capas densas de unos 50 nm de espesor, y una capa intermedia, más clara, de 25 nm de espesor (fig. 18-6).

La cara externa del cinetocoro es convexa y en ella se implantan entre 30 y 40 microtúbulos. En cambio, su cara interna es plana y está en contacto con la cromatina del centrómero. Se han observado fibras de cromatina surgidas de este último que ingresan en la capa densa interna del cinetocoro y que luego de doblarse sobre sí mismas retornan al cromosoma. Aparentemente mantienen a los cinetocoros ligados al centrómero. Volviendo a la cara externa, posee una especie de corona fibrosa y los extremos de los 30 a 40 microtúbulos que se anclan en su superficie están asociados con proteínas motoras de las familias de la dineína y la quinesina (cap. 5-8) (fig. 18-6).

Más adelante se analizará el papel que desempeñan los cinetocoros durante la separación de los cromosomas hijos en la anafase.

La **esclerodermia** es una enfermedad humana que genera autoanticuerpos llamados **CREST** (por las iniciales de *calcinosis*, *Raynaud's phenomenon*, *esophageal dysphagia*, *sclerodactyly* y *telangiectasia*), los cuales reaccionan contra los cinetocoros. Ello ha permitido usarlos como marcadores para reconocer y estudiar a las proteínas cinetocóricas, especialmente las motoras de las familias de la quinesina y la dineína y las que estabilizan la unión del cinetocoro con la cromatina del centrómero.

Los autoanticuerpos CREST permitieron detectar a las proteínas cinetocóricas en todas las etapas del ciclo celular, aunque aparecen asociadas a los

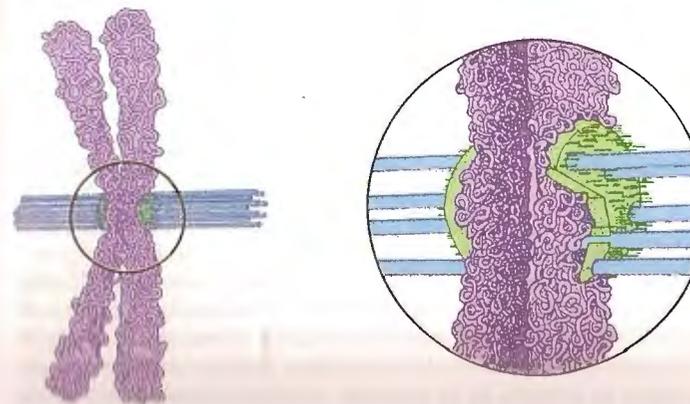


Fig. 18-6. Estructura del centrómero en un cromosoma metafásico. Se observan los cinetocoros, en los que se implantan las fibras cinetocóricas del huso mitótico.

centrómeros a partir de la fase S, que es cuando empezarían a formarse los cinetocoros.

Con la ayuda de los autoanticuerpos CREST se localizaron los genes que codifican a las proteínas cinetocóricas y se determinaron sus secuencias. Hállanse en los propios centrómeros, entre el ADN repetitivo satélite que los caracteriza. Así, además de estar compuestos por ese ADN —el cual posee la **secuencia alfoide** mencionada en el capítulo 12-7—, los centrómeros contienen los genes de las proteínas cinetocóricas.

En los cinetocoros de los cromosomas humanos se identificaron, entre otras, seis proteínas, denominadas CENP-A, CENP-B, CENP-C, CENP-D, CENP-E y CENP-F (por *centromere protein*). La **CENP-A** y la **CENP-B** están asociadas a las fibras de cromatina del centrómero, de modo que no se localizan en el cinetocoro sino en la heterocromatina vecina. La **CENP-C** se encuentra en la capa densa interna del cinetocoro, entre las fibras de cromatina que la unen al centrómero. Respecto de la **CENP-D**, no se conocen su localización ni sus funciones. Finalmente, tanto la **CENP-E** como la **CENP-F** se hallan en la capa densa externa del cinetocoro con el fin de reforzar el anclaje de los microtúbulos del huso mitótico. Puesto que la CENP-E es la quinesina mencionada anteriormente, se encuentra también en la cara externa del cinetocoro.

#### 18-14. Los microtúbulos del huso mitótico son estructuras dinámicas

En el citosol existe normalmente una abundante cantidad de tubulinas libres que se hallan en equilibrio dinámico con las tubulinas de los microtúbulos (cap. 5-7). Cuando la célula comienza la profase se despolimerizan los microtúbulos interfásicos y se construyen los del **huso mitótico**. Así, en la mitosis sólo existen microtúbulos pertenecientes al huso. En la anafase, con el desplazamiento de los cromosomas hacia los polos, el huso comienza a despolimerizarse, por lo menos sus fibras cinetocóricas. En la telofase lo hacen las fibras del áster y las polares, aunque estas últimas no en toda su extensión, pues persisten los tramos pertenecientes al cuerpo intermedio (sección 18-11). Finalmente, antes de completarse la citocinesis, comienzan a reaparecer los primeros microtúbulos interfásicos.

En el capítulo 5-6 se vio que los dos extremos de los microtúbulos muestran polimerizaciones y despolimerizaciones diferentes, ya que en el extremo [+] el crecimiento y el acortamiento son más rápidos que en el extremo [-] (fig. 5-6). A diferencia de los citoplasmáticos, en los microtúbulos mitóticos el extremo [-] no se halla bloqueado por la matriz centrosómica, de modo que los microtúbulos del huso pueden polimerizarse y despolimerizarse también por ese extremo (cap. 5-10).

#### 18-15. Los microtúbulos desplazan a los centrosomas en la profase, y a los cromosomas en la prometafase y la metafase

Los microtúbulos son capaces de generar fuerzas mecánicas —de empuje y de tracción— sobre los cinetocoros y, por consiguiente, sobre los cromosomas. El empuje y la tracción son consecuencia, respectivamente, del alargamiento y del acortamiento de los microtúbulos (fig. 18-4B).

Durante la profase, la migración de los centrosomas hacia los polos se debe a que son empujados por el alargamiento de los microtúbulos tendidos entre ellos. Dado que entre los tramos entrecruzados de los microtúbulos polares —en la zona ecuatorial de la célula— se ha detectado una proteína motora bipolar de la familia de las quinesinas, no se descarta que el deslizamiento

de unos sobre otros en direcciones opuestas sea un mecanismo adicional usado por la célula para trasladar a los centrosomas hacia los polos. En los fibroblastos, la separación de los centrosomas se realiza a una velocidad de 0,8 a 2,4  $\mu\text{m}$  por minuto.

En la prometafase, tan pronto como comienza la desintegración de la carioteca y la región del núcleo es invadida por los microtúbulos, las puntas de las fibras cinetocóricas establecen contacto con los cinetocoros y los cromosomas comienzan a moverse hacia el ecuador de la célula. Este traslado es consecuencia del alargamiento y el acortamiento simultáneos de los microtúbulos cinetocóricos provenientes de los polos opuestos. Durante la metafase existe una suerte de equilibrio entre las fuerzas ejercidas por los microtúbulos de ambos polos, lo cual mantiene a los cromosomas inmovilizados en el ecuador celular.

#### 18-16. Otros tipos de fuerzas movilizan a los cromosomas en la anafase

En la anafase se rompe ese equilibrio; ello provoca la partición de los centrómeros y, por ende, la separación de las cromátidas hijas y la movilización de los nuevos cromosomas hacia los polos. Lo hacen a una velocidad de 1  $\mu\text{m}$  por minuto.

La característica forma en V adoptada por los cromosomas indica que las fuerzas responsables de la tracción —como resultado del acortamiento de los microtúbulos cinetocóricos— son transmitidas a los cinetocoros. Un momento antes esas fuerzas fueron suficientemente intensas como para provocar la partición de los centrómeros.

Existen dos teorías para explicar la migración de los cromosomas durante la anafase: la del equilibrio dinámico y la del deslizamiento.

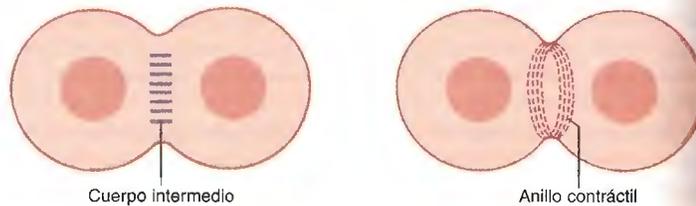
La **teoría del equilibrio dinámico** sostiene que la despolimerización de los microtúbulos —en sus dos extremos— es la responsable exclusiva del traslado; así, la fuerza mecánica derivada del desarmado de los microtúbulos bastaría para trasladar a los cromosomas.

La **teoría del deslizamiento**, aunque reconoce la despolimerización de los microtúbulos, considera que éstos se comportan como “rieles” sobre los cuales los cromosomas se desplazan mediante alguna proteína motora asociada a los cinetocoros.

#### 18-17. Durante la anafase, el alargamiento de la célula agrega un factor adicional para la migración de los cromosomas hacia los polos

En la anafase, el traslado de los cromosomas incluye dos procesos distintos pero concurrentes, los cuales permiten dividir a este período en dos etapas, la anafase A y la anafase B. Durante la **anafase A** el traslado de los cromosomas hacia los polos corresponde a los movimientos descritos en la sección anterior, vinculados con los microtúbulos cinetocóricos. En cambio, en la **anafase B**, el mutuo alejamiento de los dos conjuntos cromosómicos se produce a consecuencia del alargamiento que experimenta la célula, por lo que está vinculado al crecimiento de los microtúbulos de las fibras polares (fig. 18-4C). En la sección 18-15 se vio que entre los tramos entrecruzados de estas fibras existe una proteína motora bipolar del tipo de la quinesina, por lo que es posible que el deslizamiento de algunos microtúbulos polares sobre otros constituya un recurso complementario para alejar a los cromosomas de la región ecuatorial de la célula.

**Fig. 18-7.** Citocinesis. El cuerpo intermedio y el anillo contráctil se han dibujado por separado, aunque ambas estructuras aparecen simultáneamente.



#### 18-18. La carioteca se reconstituye durante la telofase

En el capítulo 12 describimos la carioteca, con sus dos membranas, los componentes de los poros y la lámina nuclear.

Al finalizar la profase, la **lámina nuclear** se desarma (por la despolimerización de los laminofilamentos), la **carioteca** se desintegra en vesículas (como ocurre con el RE) y los **complejos del poro** quedan ligados a ellas.

Al alcanzar la célula la telofase, las vesículas derivadas de la desintegración de la envoltura nuclear se asocian y construyen las cariotecas de los núcleos de las células hijas, con sus respectivos complejos del poro. Simultáneamente, los laminofilamentos se repolimerizan y forman las láminas nucleares.

#### 18-19. Durante la mitosis no se sintetiza ARN y disminuye la producción de proteínas

La **síntesis de ARN** (o transcripción del ADN) se detiene en la mitosis. Así, la velocidad de dicha síntesis declina rápidamente en la profase tardía y desaparece en la metafase y en la anafase. Es que, como ocurre en la interfase con los sectores heterocromáticos, el ADN no puede ser transcrito porque se halla muy compactado (cap. 14-12).

Por su lado, la **síntesis proteica** —a partir de moléculas de ARN formadas con anterioridad— disminuye drásticamente durante la mitosis, casi al 25% de la que tiene lugar durante la interfase.

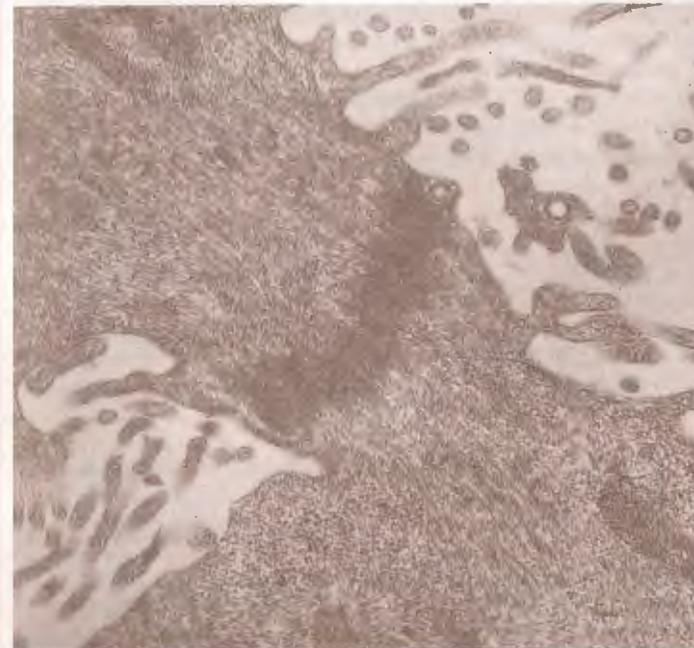
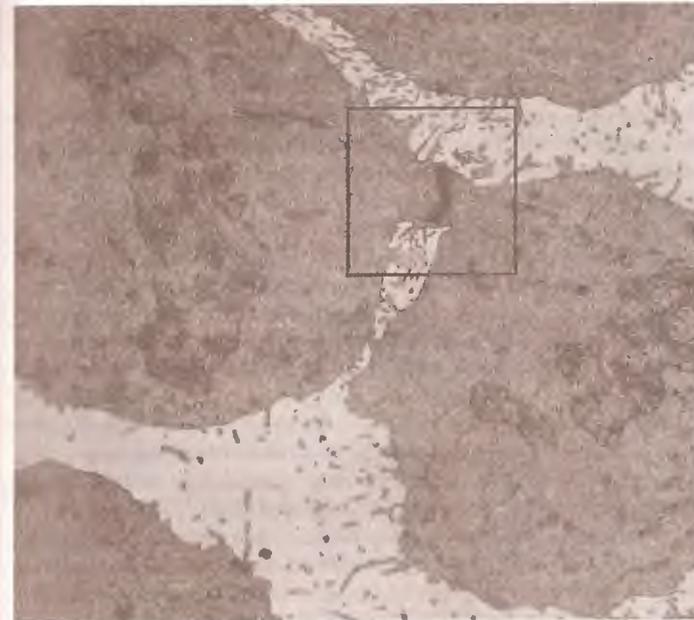
La síntesis de los ARN y de las proteínas comienza a recuperarse a partir de la telofase.

#### 18-20. La citocinesis se genera al formarse un anillo contráctil compuesto por actina y miosina II

Aunque en la telofase los microtúbulos del huso tienden a despolimerizarse y a desaparecer, las fibras polares persisten en la zona ecuatorial de la célula, donde su cantidad aumenta. Estas fibras remanentes del huso mitótico, junto con vesículas y material denso que se les asocian, componen una estructura llamada **cuerpo intermedio** (fig. 18-7).

La citocinesis —o clivaje celular— deriva de la formación de un surco en el ecuador de la célula, que aparece en la segunda mitad de la anafase (fig. 18-3). En la telofase, el **surco ecuatorial** se profundiza hasta alcanzar al cuerpo intermedio, lo que indica que la partición del citoplasma está por concluir (fig. 18-8).

El desarrollo del surco ecuatorial es el resultado de la formación de un **anillo contráctil** en la corteza de la célula (fig. 18-7). Consiste en un haz de unos 20 filamentos de actina circunferenciales situados por debajo de la membrana plasmática, perpendiculares a los microtúbulos del cuerpo intermedio. Esos filamentos se deslizan unos sobre otros en direcciones opuestas por la presencia de proteínas motoras del tipo de la miosina II (cap. 5-31). Dado que el anillo no aumenta de grosor a medida que se reduce su diáme-



**Fig. 18-8.** Micrografía electrónica de una célula al final de la citocinesis. Las futuras células hijas se encuentran todavía unidas por un pequeño puente que contiene los microtúbulos del cuerpo intermedio, electrónicamente muy denso. 10.000× y 30.000×. (Cortesía de B. R. Brinkley.)

tro, se cree que los filamentos de actina van perdiendo monómeros por despolimerización.

El lugar donde se forma el anillo contráctil sería determinado —al finalizar la anafase— por los microtúbulos del áster, cuyos extremos libres se trasladarían al ecuador de la célula e inducirían la polimerización de monómeros de actina debajo de la membrana plasmática.