

TEMA 28

La División Celular: mitosis y citocinesis

28.1.- Introducción y características generales.

Las células, que son entidades altamente organizadas están expuestas al desgaste, a los accidentes, etc. y además, todas las células están destinadas a morir mediante el mecanismo de muerte celular programada o apoptosis. En el organismo todas las células que mueren tienen que ser reemplazadas para mantener el equilibrio, la homeostasis. Pero este equilibrio se mantiene siempre de forma regular: las células que mueren son reemplazadas por un número equivalente de células. Pero... ¿porqué un número equivalente? Por que si se van perdiendo células con cada etapa de muerte celular, al final llegamos a situaciones de aplasia, esto es, falta de células que da lugar a la falta de desarrollo del órgano que forman esas células; por el contrario, si se produce un aumento del número de células, se dan procesos neoplásicos (cáncer, tumores...). Con esto, tomamos la idea de que el proceso de entrada en división de las células tiene que estar altamente regulado.

Pero antes de tener lugar el proceso de división, la célula tiene que prepararse y para ello:

- Duplicará su masa.
- Duplicará su contenido.

Estos fenómenos son los más importantes, ya que así las células hijas recibirán suficiente material proveniente de la célula precursora y serán independientes.

En la célula, se tiene que duplicar tanto el contenido genético, como el contenido citoplasmático, es decir, orgánulos, etc. La duplicación del ADN debe hacerse de forma muy estricta y exacta; de hecho, es así ya que a penas se introducen errores. Además, tiene que repartirse también con mucha exactitud para que las dos células tengan el mismo número de cromosomas. El error en este proceso denominado segregación es de 1 por cada 100.000 procesos, es decir, muy bajo.

La división celular va a resultar desde el punto de vista mecánico, el reparto de materiales celulares, que va a constar de dos procesos:

- **Mitosis:** reparto del material cromosómico.
- **Citocinesis:** reparto del citoplasma.

Una consecuencia genética de la división celular es que si el reparto se hace bien hay estabilidad genética y no se desencadenarán problemas, pero si no es así, es decir, si se han cometido errores de repartición, la célula es inestable y tendrá determinados problemas. Estos problemas desencadenados por un erróneo proceso de segregación pueden ser:

- **Esporádicos:** se trata de problemas que podríamos denominar “accidentes”, como es el caso de las trisomías (tres cromosomas).
- **Continuados:** es el caso en el que los errores se producen constantemente, como en los procesos cancerosos.

TEMA 28: La División Celular: mitosis y citocinesis

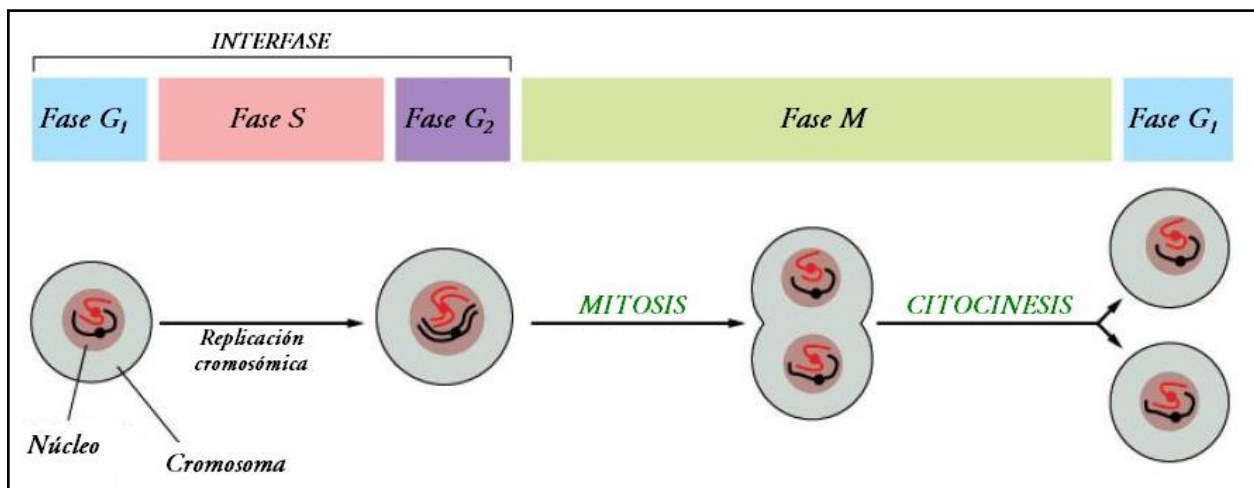
Las células eucariotas llevan a cabo dos tipos de mitosis, que podemos clasificar en:

- **Abiertas:** supone que la envoltura nuclear desaparece. Es la más común y es la llevada a cabo por los animales superiores.
- **Cerradas:** en ellas, el material cromosómico se separa sin rotura de la membrana nuclear. Es la que realizan por ejemplo, seres unicelulares (protozoos...).

Como hemos dicho anteriormente, el proceso de división celular, es un proceso muy controlado, pero... ¿cómo se realiza esta regulación? Mediante proteínas quinasas dependientes de ciclina, que serán las que desencadenarán una serie de fosforilaciones que iniciarán la fase M del ciclo celular, es decir, la mitosis. Estas fosforilaciones van a influir sobre diferentes proteínas, y los hechos más llamativos que producen, son:

- Fosforilación de las laminas, con lo que la envoltura nuclear se desestructura.
- Condensación de los cromosomas.
- El retículo endoplásmico y el aparato de Golgi se reorganizan.
- La célula que está comenzando la división pierde conexión con la matriz extracelular, así como con las células vecinas.
- Se estructura la maquinaria mitótica, es decir, la célula y su citoesqueleto se reorganizan para poder llevar a cabo la división celular.

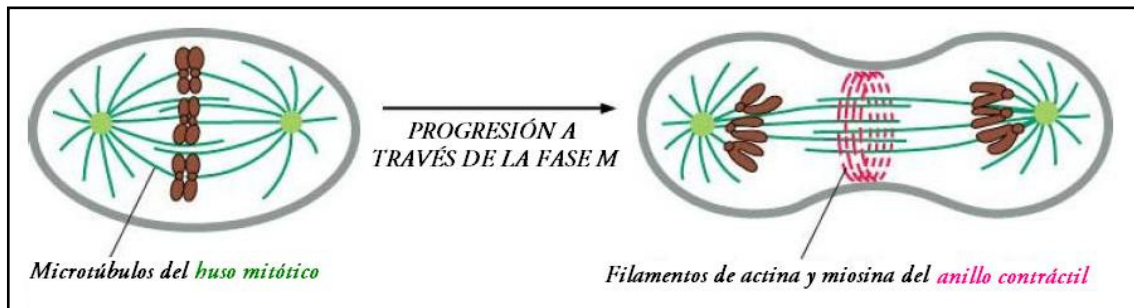
Las células se reproducen duplicando sus contenidos y dividiéndose en dos. Este ciclo de duplicación y división, llamado **ciclo celular**. La fase de división es la **fase M**, que es el punto culminante del ciclo e incluye diversos estadios de la división nuclear (*mitosis*) y de la división citoplasmática (*citocinesis*). En un período de tiempo relativamente corto, los contenidos de la célula madre, que se han duplicado durante una fase temprana del ciclo, son repartidos en dos células hijas. El período comprendido entre una fase M y la fase M siguiente se denomina *interfase*, que en la mayoría de células en proliferación está dividida en tres fases: *fase S*, en la que se replica el DNA, y dos intervalos, G_1 y G_2 , que proporcionan el tiempo necesario para el crecimiento de la célula.



El problema principal para una célula en fase M es cómo separar y distribuir con precisión sus cromosomas (*segregación*), que se han replicado en la fase S precedente, a fin de que cada una de las células hijas reciba una copia idéntica del genoma. Todas las células eucariotas solucionan este problema de una manera más o menos similar: ensamblan redes de citoesqueleto especiales -en primer lugar para tirar de los dos

TEMA 28: La División Celular: mitosis y citocinesis

conjuntos de cromosomas duplicados, separándolos, y luego para escindir el citoplasma en dos mitades-. Antes de que los cromosomas duplicados puedan separarse y distribuirse equitativamente en las dos células hijas durante la mitosis, han de configurarse de forma adecuada, proceso que empieza en la fase S. Para llevar a cabo ese proceso de separación, el citoesqueleto se va a tener que reestructurar. Los microtúbulos citoplasmáticos van a despolimerizarse, mientras que se van polimerizando alrededor de los centríolos formando los ásteres. Por otro lado, las proteínas actina-miosina van a formar el anillo contráctil, que mediante contracción dividirá el citoplasma en dos partes.



28.2.- Métodos de estudio.

Debido a la importancia de la división celular, este proceso se ha estudiado mediante todos los medios de los que disponemos. Algunos de ellos son los siguientes.

Microscopio óptico:

RECORDATORIO DE CONCEPTOS SOBRE TIPOS DE MICROSCOPIOS ÓPTICOS

Microscopio de contraste de fases: es un microscopio óptico modificado que permite contrastar sustancias de diferente grosor o densidad. Mediante un condensador y un objetivo especial se controla la iluminación de tal manera que vaya en diferentes rutas a través de las distintas partes de una célula. El resultado es una imagen con diferentes grados de brillo y oscuridad. Con este método, el material denso aparece brillante, mientras que las partes de la célula que tienen una densidad cercana al H₂O (citoplasma) aparecen oscuras. Se utiliza para visualizar estructuras celulares sin necesidad de usar colorantes o matar microorganismos.

Microscopio de campo claro: es el microscopio óptico compuesto utilizado en la mayoría de los laboratorios. Para formar una imagen a partir de un corte histológico usa luz visible, por esto la muestra debe ser lo bastante fina como para que los haces de luz puedan atravesarla. También se usan métodos de tinción, según las necesidades, con el fin de aumentar los detalles en la imagen.

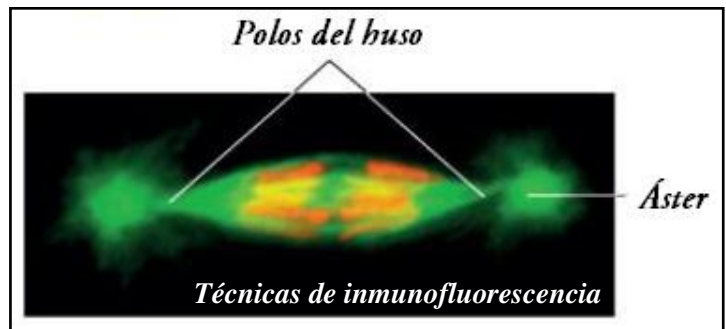
Microscopio de luz polarizada: es una modificación del microscopio de campo claro. Debido al fenómeno de birrefringencia se pueden observar sustancias cristalinas y moléculas fibrosas.

Microscopio de fluorescencia: la muestra se tiñe con una sustancia fluorescente que absorbe la energía de las ondas cortas de la luz (radiación UV) y emite la luz de longitudes de ondas más largas (verde). Se utiliza en inmunofluorescencia, técnica en la cual una sustancia fluorescente se une a un anticuerpo específico de ciertos microorganismos. Si el anticuerpo fluorescente se une al microorganismo, este microorganismo emite fluorescencia y se puede identificar. Esta técnica se usa en clínica. Se utiliza la luz UV (ultravioleta) porque la luz normal no emite fluorescencia; esta técnica se tiene que realizar en un cuarto oscuro, sino no se observa fluorescencia.

Las células se pueden observar tanto fijadas como en vivo. Mediante técnicas de contraste de fases, y utilizando la cinematografía de intervalos, podemos hacer cine (ver su comportamiento). Además, mediante técnicas de microscopía de luz polarizada, podemos ver estructuras muy organizadas como haces paralelos, etc.

TEMA 28: La División Celular: mitosis y citocinesis

Con técnicas de inmunofluorescencia (microscopio óptico de fluorescencia), y utilizando como fuente de luz los rayos ultravioleta, se han conseguido importantes avances en la localización de proteínas no enzimáticas como tubulina, actina...



Microscopio electrónico:

Las imágenes obtenidas mediante microscopio electrónico defraudaron un poco, pero aun así, sirven para el estudio de:

- Los cinetocoros.
- Parcialmente de los cromosomas, ya que con los cortes tan finos del microscopio electrónico no podemos estudiarlo entero.
- Como se relacionan los microtúbulos.
- Etc.

Empleo de antimicóticos:

Con el uso de antimicóticos, es decir, agentes alcaloides como la colchicina, la colcemida, la vincristina o la vimblastina, vamos a poder estudiar como se forma y como se deforma el huso mitótico, principalmente cuando los cromosomas estén en metafase. Mediante el uso de taxol, conseguimos el efecto contrario, es decir, no permitimos la despolimerización.

Aislamiento de aparatos mitóticos:

Mediante el aislamiento de los aparatos mitóticos, vamos a estudiar el comportamiento de estos microtúbulos durante la división celular, así como los ásteres y otros microtúbulos.

28.3.- Fases de la división:

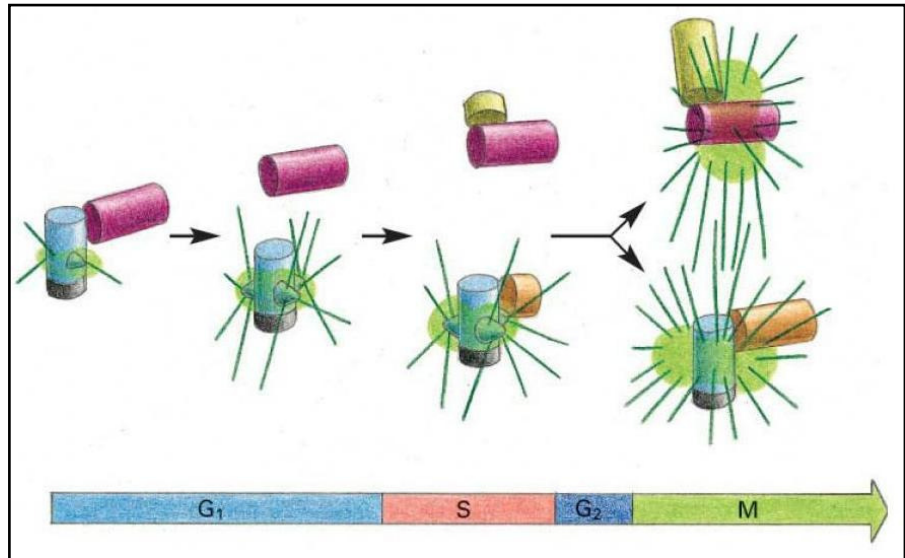
La etapa previa a la mitosis es la interfase, y en ella tienen lugar una serie de acontecimientos muy importantes, como son:

- Duplicación centriolar.
- Condensación de los cromosomas.
- Duplicación de la cromatina.

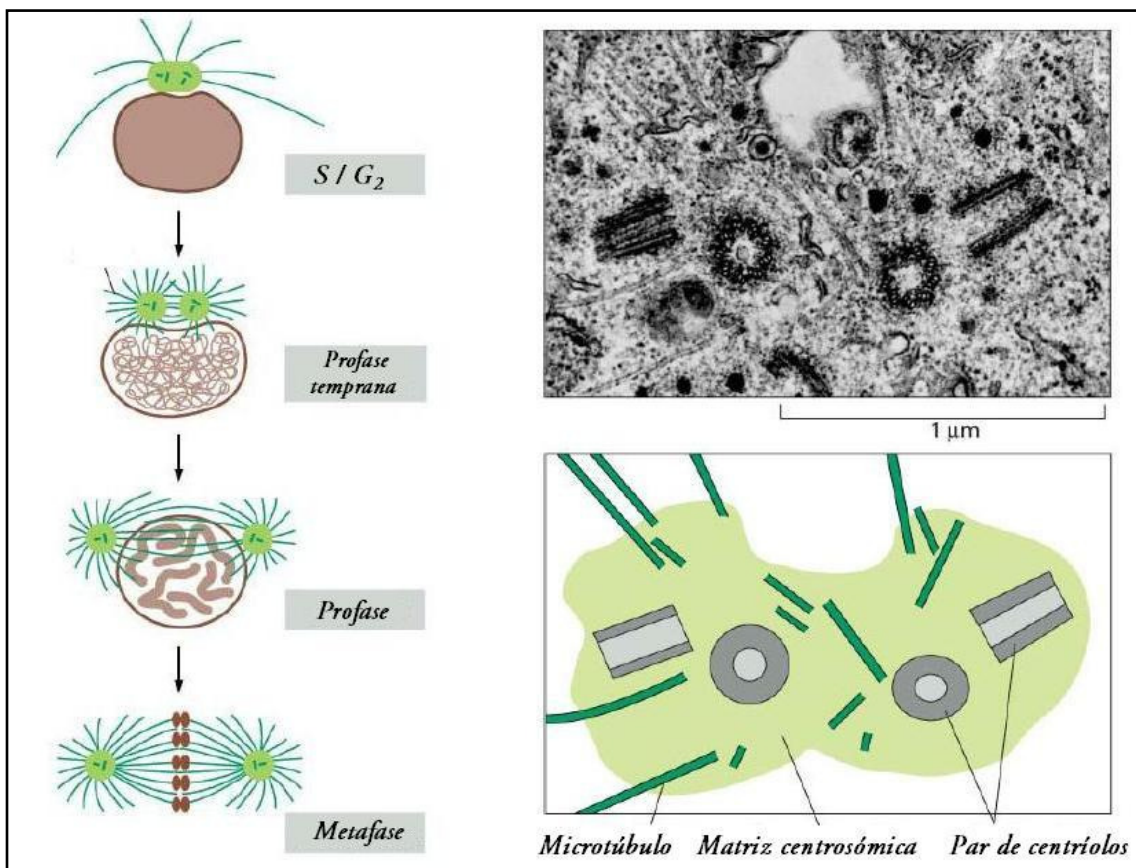
El cambio más evidente, es la **duplicación del centrosoma** y la migración de éstos hacia direcciones opuestas, para así, marcar la polaridad de las células. Su posición determinará tanto la polaridad, como dónde se producirá la citocinesis. Recordemos que el centrosoma está formado por un par de centriolos y la sustancia pericentriolar. En un determinado momento de la fase G₁, los dos centriolos se separan algunos micrómetros. Durante la fase S, junto a la base de cada centriolo y perpendicularmente con respecto a él, empieza a formarse un centriolo hijo, fenómeno que se produce simultáneamente a la duplicación del material genético. Generalmente el crecimiento del centriolo hijo finaliza en la fase G₂. Los dos pares de centriolos

TEMA 28: La División Celular: mitosis y citocinesis

permanecen juntos hasta el inicio de la fase M, formando un solo complejo centrosómico. Al iniciarse la fase M, el complejo se escinde en dos y las dos mitades comienzan a separarse. En este momento cada centrosoma nuclea su propio conjunto de microtúbulos radiales que constituyen el áster. Cuando acabe la división, cada célula hija tendrá su propio diplosoma, volviendo así a la situación inicial.



▼ Cada centrosoma contiene un par de centríolos; como se muestra en el dibujo de la micrografía, aunque los centríolos se han duplicado, permanecen juntos formando un solo complejo. Un centríolo de cada par se ve en sección transversal mientras que el otro se observa en sección longitudinal, lo cual indica que los dos componentes de cada par están dispuestos en ángulo recto uno respecto del otro. Cuando la célula entre en la fase M, las dos mitades del centrosoma replicado, cada una de las cuales contiene un par de centríolos rodeados por la matriz, se separarán y migrarán iniciando la formación de los dos polos del huso mitótico. Cada uno de los centríolos hijos madurará durante el siguiente ciclo celular y se replicará, dando lugar, a su vez, a nuevos centríolos.

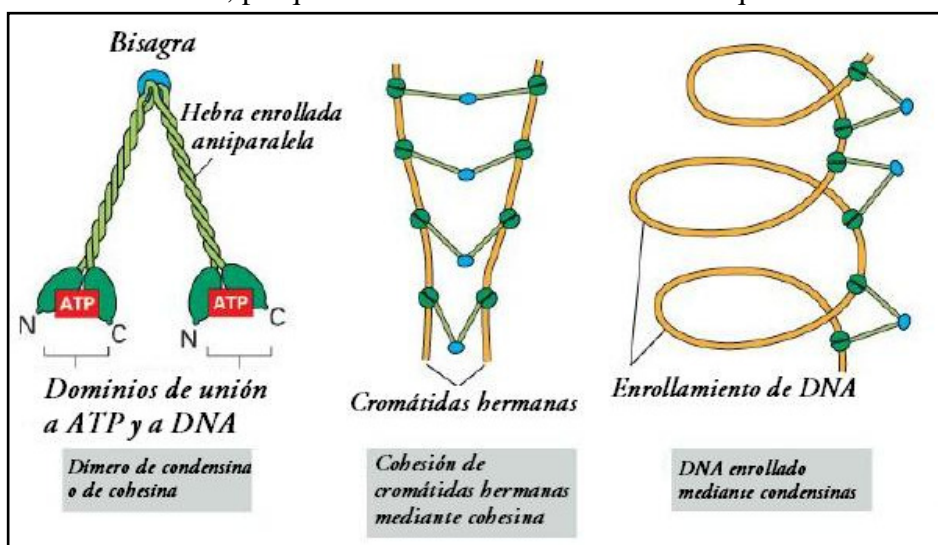


TEMA 28: La División Celular: mitosis y citocinesis

Otro hecho importante a lo largo de la división celular es el proceso progresivo de **condensación de los cromosomas**. Este proceso es muy intenso, y se realiza gracias a unas proteínas, las *condensinas*, que en realidad son complejos proteicos que en experiencias de laboratorio utilizan la energía de la hidrólisis del ATP para favorecer el enrollamiento del DNA, por lo que se supone que deben hacer lo mismo en las células durante la condensación cromosómica. Mediante un mecanismo, aún poco conocido, las condensinas producen la condensación completa de los cromosomas, en cada una de las dos cromátidas hermanas organizadas alrededor de un eje central lineal, donde se concentran los complejos de condensinas. Estos complejos proteicos van estableciendo bucles para compactar su estructura cada vez más a lo largo de toda la cromátida hermana conforme el DNA se va replicando. Estas proteínas están muy relacionadas con las *cohesinas*, otras proteínas de estructura similar, que requieren la presencia de ATP para su funcionamiento. Debido al proceso de duplicación de los cromosomas, éstos presentan dos cromátidas, y tanto en la fase G₂ como en la profase, ya de la fase M, se mantienen estrechamente unidas, gracias a las cohesinas.

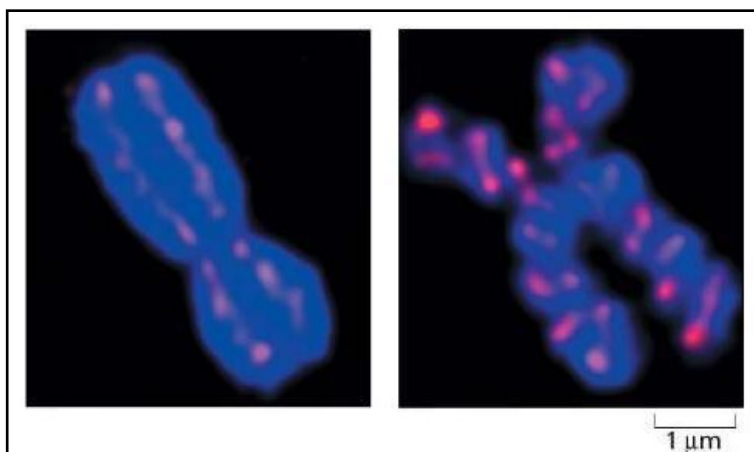
Como hemos dicho, las cohesinas y las condensinas están relacionadas, pero... ¿cuál es su relación? Esta relación consiste en que para que las condensinas empiecen a actuar, las cromátidas tienen que estar unidas entre sí y rectas, para evitar así errores durante el proceso de segregación.

Conforme vaya avanzando el proceso de condensación, las cohesinas se irán liberando, permitiendo visualizar las dos cromátidas de un cromosoma, que hasta este momento aparecen como una sola. Hasta la anafase no se liberarán del todo las cohesinas, porque es esta fase de la mitosis en la que las cromátidas se separan.

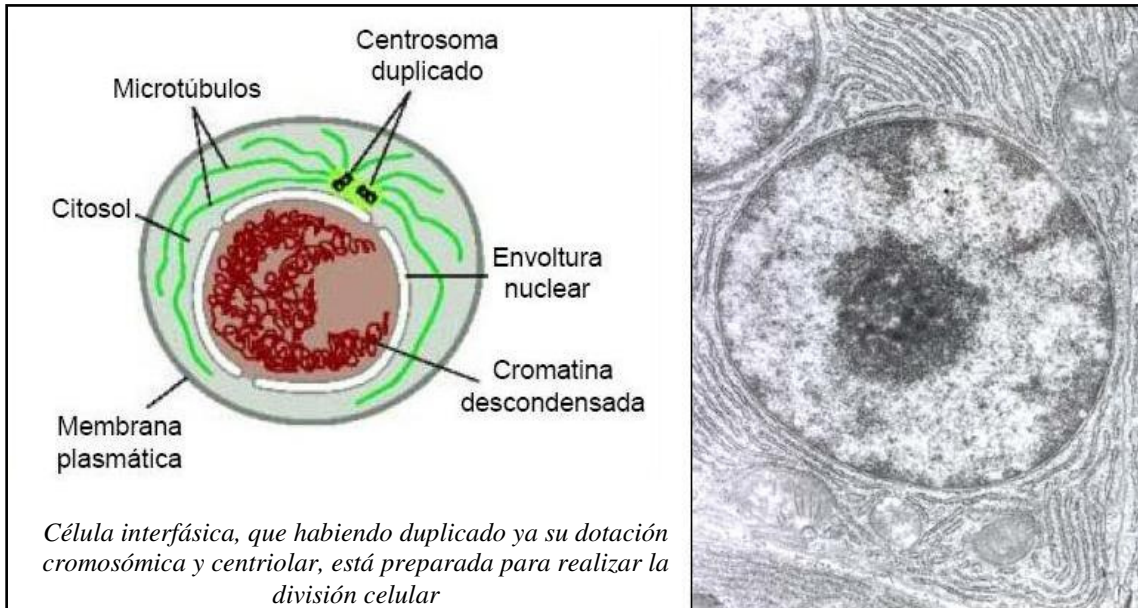


◀ Ambas proteínas (cohesinas y condensinas) tienen en un extremo dos dominios de unión a DNA y a ATP idénticos y en el otro extremo una región en bisagra. Los dos extremos están unidos entre sí por dos regiones largas y enrolladas. Esta estructura flexible está bien adaptada para su función de unir dos moléculas de DNA. Las cohesinas se disponen entre dos cromátidas hermanas adyacentes, uniéndolas entre sí. Las condensinas median las uniones intramoleculares del enrollamiento del DNA, en el proceso de la condensación de los cromosomas.

► En esta micrografía de fluorescencia obtenida con el microscopio confocal, el DNA se ha teñido con un colorante azul y el eje se ha marcado en rojo mediante un anticuerpo fluorescente contra una proteína del complejo de la condensina. En estas secciones ópticas sólo se ve una parte de la estructura en armazón. En la imagen de la izquierda, vemos un cromosoma mitótico característico, que presenta un incipiente enrollamiento de su armazón a lo largo de las dos cromátidas. En la de la derecha, vemos un cromosoma de una célula bloqueada artificialmente en metafase; en los cromosomas de estas células, el armazón se ha condensado debido a un enrollamiento helicoidal posterior.

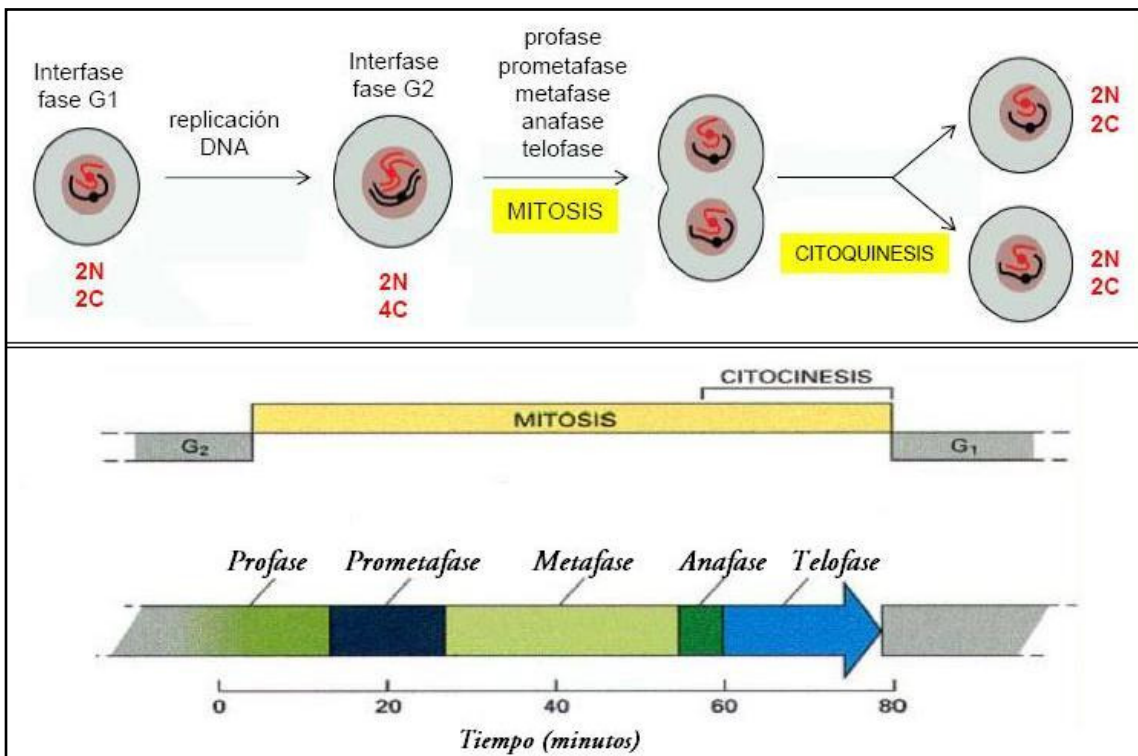


TEMA 28: La División Celular: mitosis y citocinesis



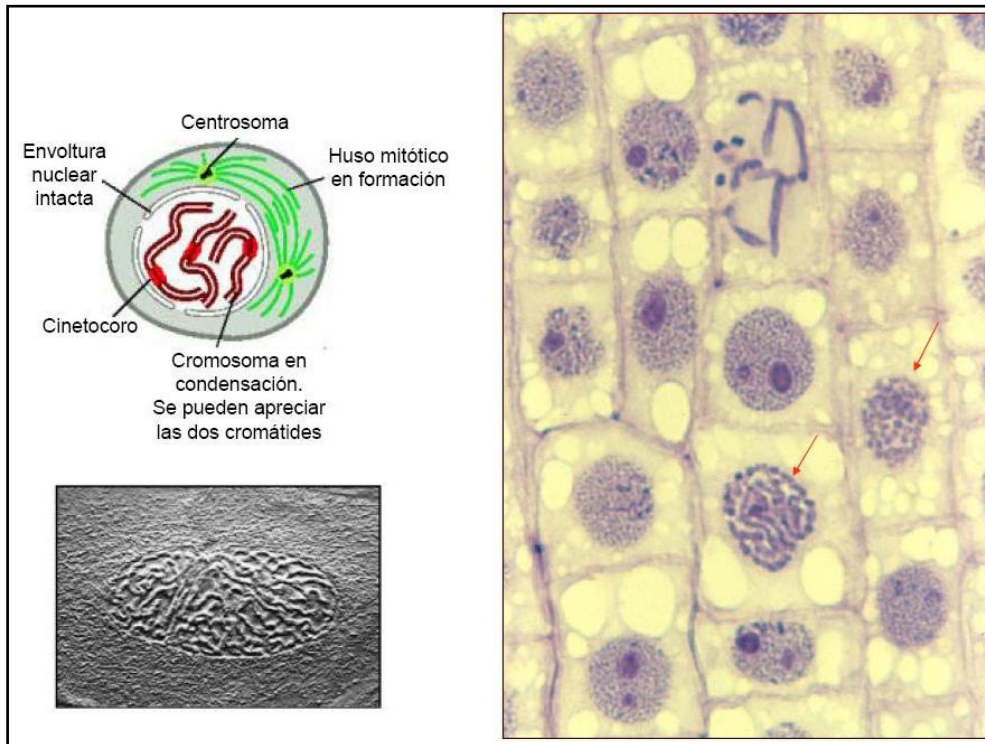
Mitosis:

A nivel general podemos decir que la división celular y la mitosis la vamos a dividir en una serie de etapas, de las cuales la más larga e importante va a ser la metafase, y en esta fase precisamente, veremos que aparentemente no ocurre nada. Respecto a la citocinesis, decir que comienza durante la anafase pero que termina en telofase tardía. Las etapas de la mitosis son iguales prácticamente en casi todas las células y en casi todas las especies.



TEMA 28: La División Celular: mitosis y citocinesis

- **Profase:** esta fase los investigadores la han delimitado desde el estado interfásico de la célula hasta el momento anterior en que se produce la envoltura nuclear, es decir, en esta etapa la envoltura nuclear está intacta. Durante esta fase se producen una serie de hechos muy importantes:
 - El huso de la división, que da polaridad a la célula se sitúa progresivamente en su sitio.
 - Los cromosomas se condensan en el núcleo.



El primer hecho que marca la profase es la condensación de los cromosomas. Poco a poco, los cromosomas se van individualizando y hacia la mitad de la profase en cada cromosoma encontramos las 2 cromátidas, que se visualizan ya que algunas cohesinas se liberan y no unen fuertemente a ambas cromátidas. Estas cohesinas permanecerán hasta la anafase donde se liberarán definitivamente para permitir la segregación. Como hemos dicho, vemos las 2 cromátidas de un cromosoma; permanecen separadas excepto por una zona, el centrómero. En el centrómero encontramos una secuencia de ADN específica que es el lugar en el que se van a formar unas estructuras llamadas cinetocoros, que se forman simétricamente, es decir, uno en cada extremo lateral del centrómero enfrentadas entre sí. Estas estructuras, como ya veremos, presentan un importante papel en la división celular.

Durante la profase, en muchas ocasiones se ven unidos los telómeros de los cromosomas a la membrana nuclear. Además, el nucleolo desaparece porque su ADN se condensa, es decir, el ADN organizador nucleolar es condensado en el cromosoma impidiéndose la transcripción.

En el citoplasma, hacia el final de la interfase los microtúbulos citoplasmáticos se despolimerizan, hecho que ocurre porque se fosforilan unas proteínas llamadas catastrofinas, lo que hace que aumenten el número de catástrofes. Como consecuencia, empezarán a formarse rápidamente nuevos microtúbulos que emergen del centrosoma,

TEMA 28: La División Celular: mitosis y citocinesis

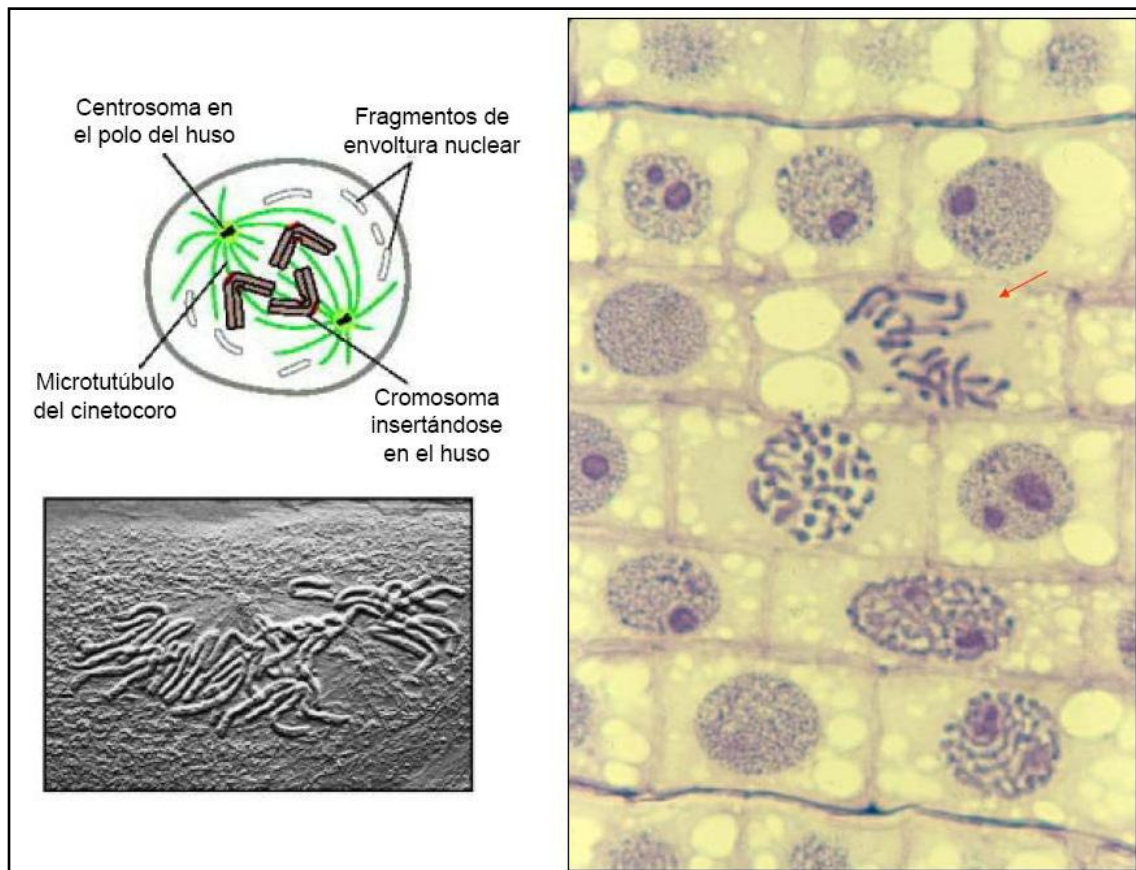
formando el áster. Estos microtúbulos que se forman durante la profase y que aparecen durante toda la división celular son muy dinámicos, es decir, son mucho más inestables que los de interfase (su vida media es de segundos) ya que se polimerizan y despolimerizan muy rápidamente allí donde se necesitan, situándose el extremo menos en el centrosoma, y el extremo más en la periferia, y posteriormente en los cromosomas. Pero a parte de la fosforilación de las catastrofinas, también se produce la fosforilación de las proteínas MAP, lo que va a hacer que aumente el número de rescates en los centrosomas.

Como ya hemos dicho, va aumentando la condensación de los cromosomas durante la profase, y además, los pares de centriolos se separan y cada par se desplaza a un polo de la célula.

- **Prometafase:** la prometafase se inicia con la rotura de la envoltura nuclear. Debido a este hecho, los microtúbulos del huso pueden contactar con los cromosomas y unirse a ellos.

En esta etapa se van a producir 3 hechos importantes:

- Diferenciación de los cinetocoros.
- Orientación de los cromosomas hacia los polos, adoptando la situación adecuada.
- Desplazamiento de los cromosomas hacia el plano ecuatorial.

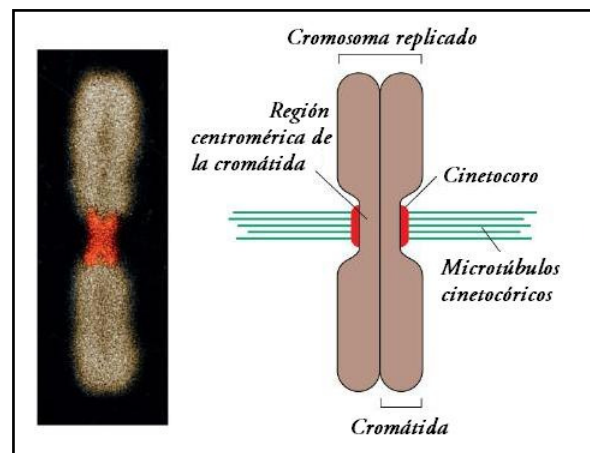


La prometafase se inicia, como hemos dicho, con la rotura de la envoltura nuclear. Esta estructura va a visualizarse como vesículas o cisternas del retículo endoplásmico, pero de forma desestructurada. Debido a esto, los cromosomas ya son accesibles a los microtúbulos del

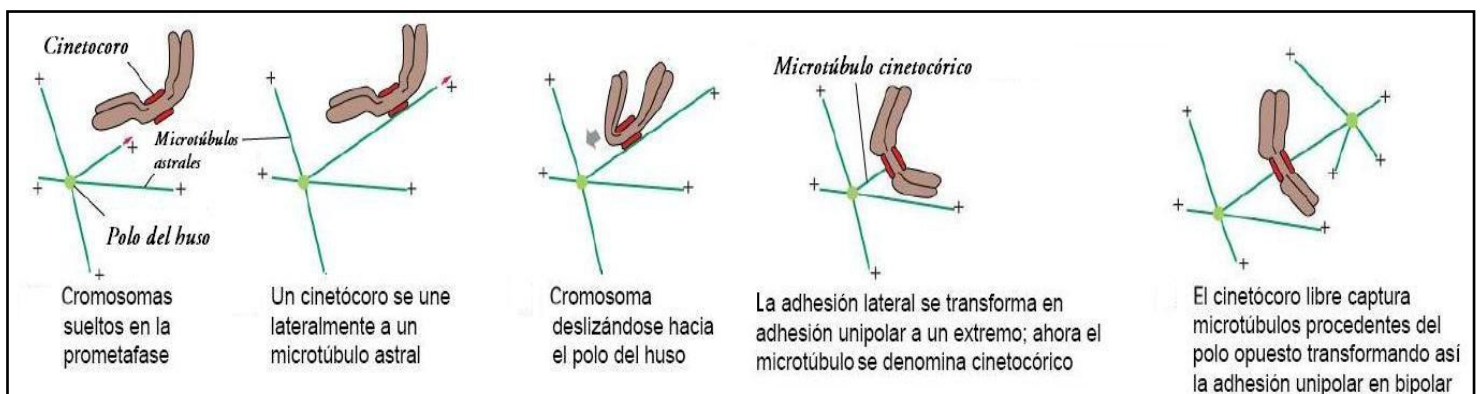
TEMA 28: La División Celular: mitosis y citocinesis

huso mitótico (recordar que una de las funciones del núcleo y de la envoltura nuclear es la protección del ADN de los componentes del citoesqueleto).

En esta fase se van a diferenciar los cinetocoros, que ya comienzan a aparecer durante la profase, pero que, de forma completa y funcional no lo hacen hasta la prometafase. Los cinetocoros son dos placas proteicas que se forman paralelas, opuestas en el centrómero del cromosoma, una a cada lado. Su formación depende de una secuencia especial centromérica. En las células de mamífero, los cinetocoros son estructuras trilaminares, pero en otras especies son amorfos y presentan diferentes formas. Estos cinetocoros van a servir para unir los cromosomas a los microtúbulos. En levaduras, por ejemplo, cada cinetocoro se une a un microtúbulo, que llamaremos cinetocórico. En la especie humana, cada cinetocoro se une a 40 microtúbulos cinetocóricos. La adhesión de los cromosomas al huso mitótico a través de los cinetocoros es un proceso dinámico. Cuando se observa por vídeo microscopía, parece constituir un mecanismo de "busca y captura", en el cual los microtúbulos nucleados en cada uno de los centrosomas que acaban de separarse rápidamente crecen hacia fuera, hacia los cromosomas. El extremo unido al cinetocoro es el extremo *más* del microtúbulo cinetocórico.

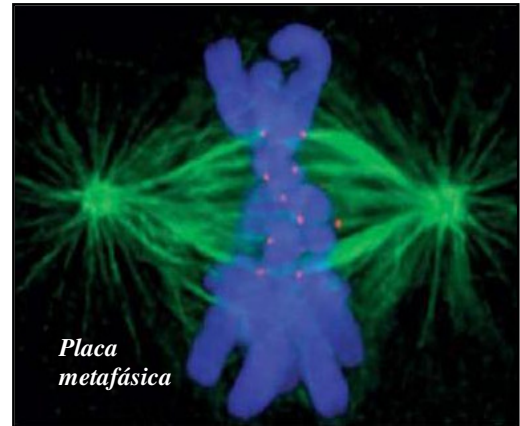


Esta fase de la mitosis es la que presenta mayor movimiento, ya que los cromosomas oscilan bruscamente para conseguir llegar perfectamente colocados a la metafase, y para ello tienen que situarse en la zona ecuatorial de la célula, y con los cinetocoros orientados, uno hacia cada polo. El proceso inicial de captura, se puede observar cómo el cinetocoro se adhiere al costado del microtúbulo y entonces se desliza rápidamente a lo largo del microtúbulo hacia uno de los centrosomas. La adhesión lateral al cromosoma se convierte rápidamente en adhesión a su extremo. Al mismo tiempo, los microtúbulos crecen desde el polo opuesto del huso, alcanzando el cinetocoro por el otro lado del cromosoma y formándose así una adhesión bipolar.



TEMA 28: La División Celular: mitosis y citocinesis

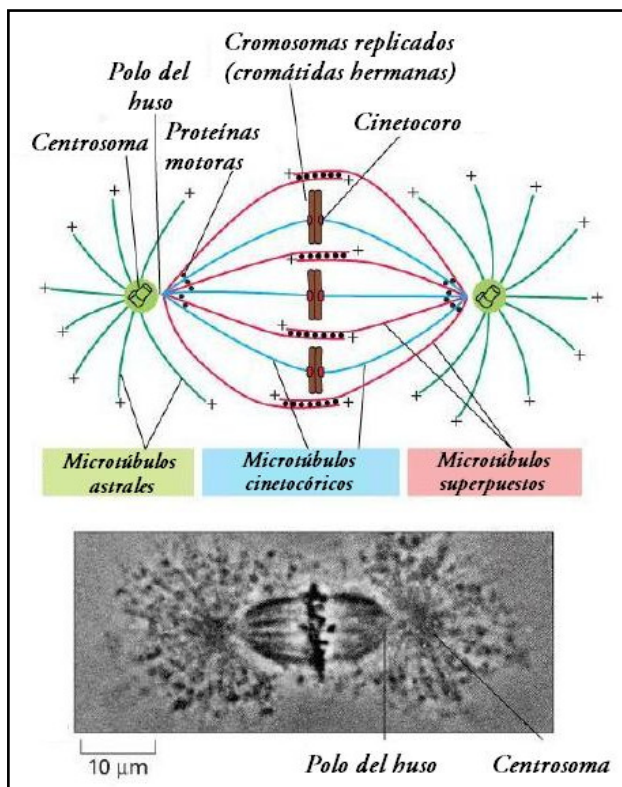
Entonces empieza una etapa de la mitosis verdaderamente fascinante. En primer lugar, los cromosomas son arrastrados hacia atrás y hacia adelante, alcanzando finalmente una posición equidistante entre los dos polos del huso y dando lugar a la placa metafásica. En las células de los vertebrados, los cromosomas oscilan suavemente en la placa metafásica, esperando la señal para separarse. La señal no se produce hasta que ha tenido lugar la adhesión bipolar del último de los cromosomas.



En varios experimentos basados en la destrucción de los cinetocoros se ha demostrado la importancia de los mismos, ya que si solo hay un cinetocoro los cromosomas no llegan a la placa ecuatorial, por lo que la mitosis se detiene.

Después de producirse la unión de los cromosomas con los microtúbulos del huso mitótico, hecho que se produce durante la prometáfase, este huso mitótico va a estar modificado:

- Microtúbulos astrales o asterianos.
- Microtúbulos cinetocóricos, que parten desde el polo del huso y se insertan en el cinetocoro del cromosoma correspondiente.
- Microtúbulos solapados o polares, que nacen en los polos del huso y se solapan en la zona ecuatorial de la célula, gracias a proteínas motoras.



◀ En la realidad, los cromosomas son proporcionalmente mucho más largos de lo que se representa en este esquema y hay muchos microtúbulos unidos a cada cinetocoro (40 en las células humanas). Los extremos *más* de los microtúbulos se proyectan desde los centrosomas, mientras que los extremos *menos* están anclados en los polos del huso. Aunque los centrosomas inician el ensamblaje de los polos del huso, la mayor parte de los microtúbulos cinetocóricos y los microtúbulos superpuestos que se han nucleado allí se separan de los centrosomas y son sujetados y organizados en los polos por las proteínas motoras.

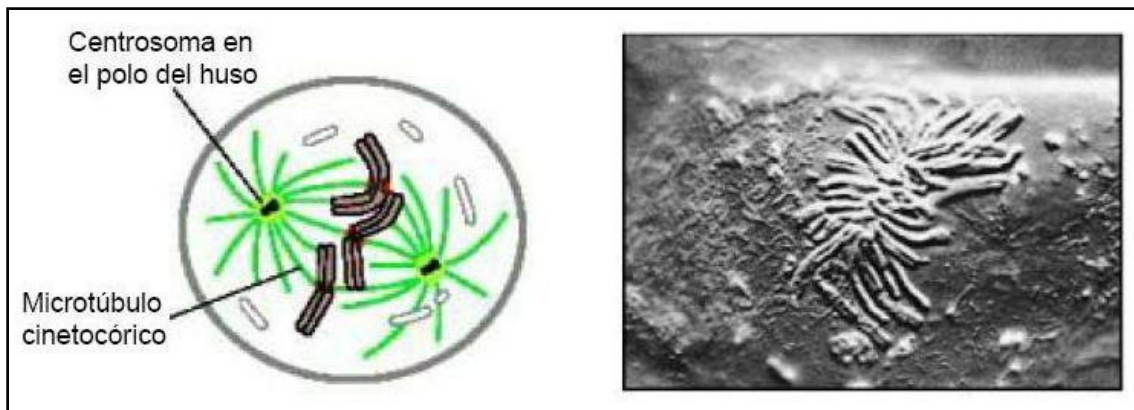
◀ Micrografía con contraste de fases de un huso mitótico aislado en metafase, con los cromosomas alineados en el ecuador del huso.

TEMA 28: La División Celular: mitosis y citocinesis

Durante la prometafase los cromosomas estarán sujetos por dos fuerzas opuestas, a los dos polos del huso, y se irán dirigiendo poco a poco hacia el centro de la célula gracias a esas fuerzas. La prometafase termina cuando todos los cromosomas están unidos a los dos polos del huso y situados en el plano ecuatorial.

No se sabe porque pero se ha visto que si añadimos un cromosoma a la célula cuando el resto de cromosomas están en la placa metafásica, la mitosis no avanza porque detecta que no tiene todos los cromosomas unidos y bien situados. Vemos pues, la necesidad de alcanzar el plano ecuatorial.

- **Metafase:** de la fase de mayor movimiento, pasamos a la etapa de la mitosis en que parece que no ocurre nada, como es la metafase. En realidad, se producen una serie de acontecimientos importantes:
 - Inicio de la reunión de todos los cromosomas en el plano ecuatorial.
 - Es el momento de máxima condensación de los cromosomas.
 - Presentan mínima movilidad.



En esta fase parece que no ocurre nada, pero sin embargo, su duración es igual al resto de toda la mitosis. Este hecho es por seguridad, para evitar aneuploidías.

Si observamos a la célula mediante técnicas de cinematografía de intervalos, vemos como los cromosomas no presentan una inmovilidad completa durante su estancia en la placa metafásica; éstos realizan pequeñas oscilaciones suaves, que constan de dos movimientos:

- Aproximación a los polos del huso mitótico.
- Separación del polo del huso.

Tras estos dos movimientos, los cromosomas vuelven siempre a ocupar la misma posición.

Algo muy característico de esta etapa mitótica es que solo encontramos en la célula un grupo de cromosomas.

Respecto al huso mitótico, hay que decir que durante la metafase se ha alargado, y distinguimos en él, varias zonas:

- Semihusos, que sería la parte del microtúbulo que une el cinetocoro con el polo del huso.
- Interzona, que es la distancia que hay entre los dos cinetocoros del mismo cromosoma.

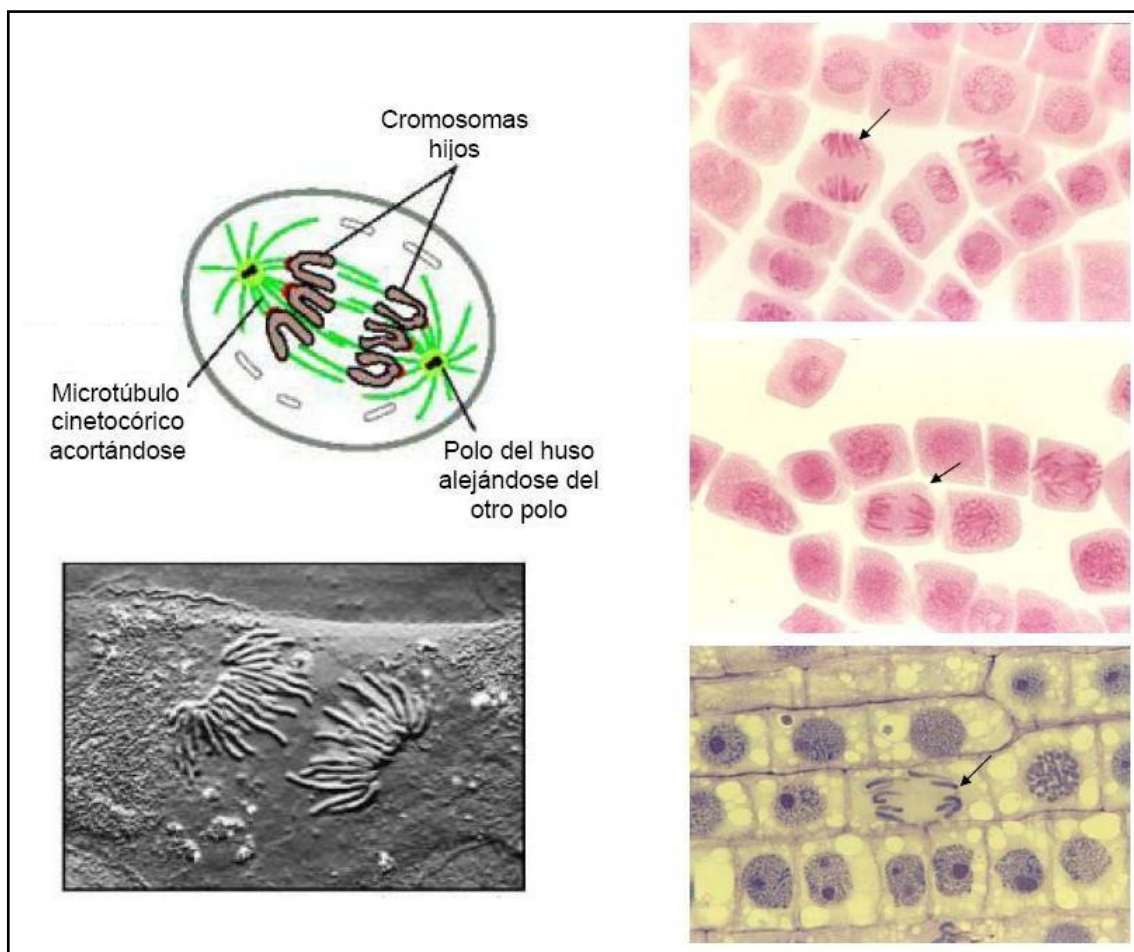
TEMA 28: La División Celular: mitosis y citocinesis

En metafase, los semihusos son grandes, mientras que la interzona es pequeña.

Los cromosomas están mantenidos por dos fuerzas, que tiran de ellos; una que es generada por los cinetocoros, y que desplaza arrastrando a los cromosomas hacia los polos del huso, y otra fuerza que viene desde los polos, llamada “viento polar”, y que hace que cualquier estructura se desplace hacia la zona ecuatorial de la célula.

Estos cromosomas presentan dos cromátidas unidas por el centrómero gracias a la presencia de cohesinas, que las mantienen unidas. Además, el cromosoma está en su estado máximo de condensación, por lo que:

- Su estudio suele realizarse en este estado (metafásico).
 - No tienen lugar procesos transcripcionales.
- **Anafase:** cuando la célula se ha asegurado de que todos los cromosomas están situados correctamente en la placa metafásica, se producirán una serie de eventos que provocan el paso a la siguiente fase de la mitosis, la anafase. Durante esta fase se va a producir el reparto de los cromosomas en dos lotes idénticos que se dirigirán hacia los polos.
- Microscópicamente, durante la anafase tienen lugar dos acontecimientos importantes:
- Movimiento de los cromosomas: se separan las cromátidas.
 - Alargamiento general del huso mitótico.



TEMA 28: La División Celular: mitosis y citocinesis

Se produce durante la anafase la separación de las cromátidas a nivel de la constricción primaria, llamada centrómero. Los cinetocoros se separan permitiendo que cada cromátida sea arrastrada hacia su polo celular correspondiente, pero lentamente. Además, todos los cromosomas se mueven a la misma velocidad y de forma sincrónica, y siempre con el cinetocoro orientado hacia el polo celular (por delante). Simultáneamente a la migración de las cromátidas se produce una descondensación de las mismas.

Pero... ¿por qué se separan? Este proceso de separación se debe a la actuación de un complejo proteico, el llamado *Complejo Promotor de la Anafase (APC)*. Cuando se produce la activación del APC éste produce la proteólisis de una proteína, la *segurina*, que es una proteína que está unida a otra proteína, la *separasa*. Mientras están unidas ambas proteínas, las cromátidas permanecen unidas por el centrómero, pero cuando se destruye la segurina mediante un proceso de ubiquitinización por la actuación del APC, la separasa queda libre lo que va a provocar que inmediatamente una subunidad del complejo proteico de las cohesinas sea destruido. Como consecuencia, el complejo de las cohesinas no es capaz de mantener unido al cromosoma, por lo que ambas cromátidas se separan, formando en los polos celulares a los cromosomas hijos.

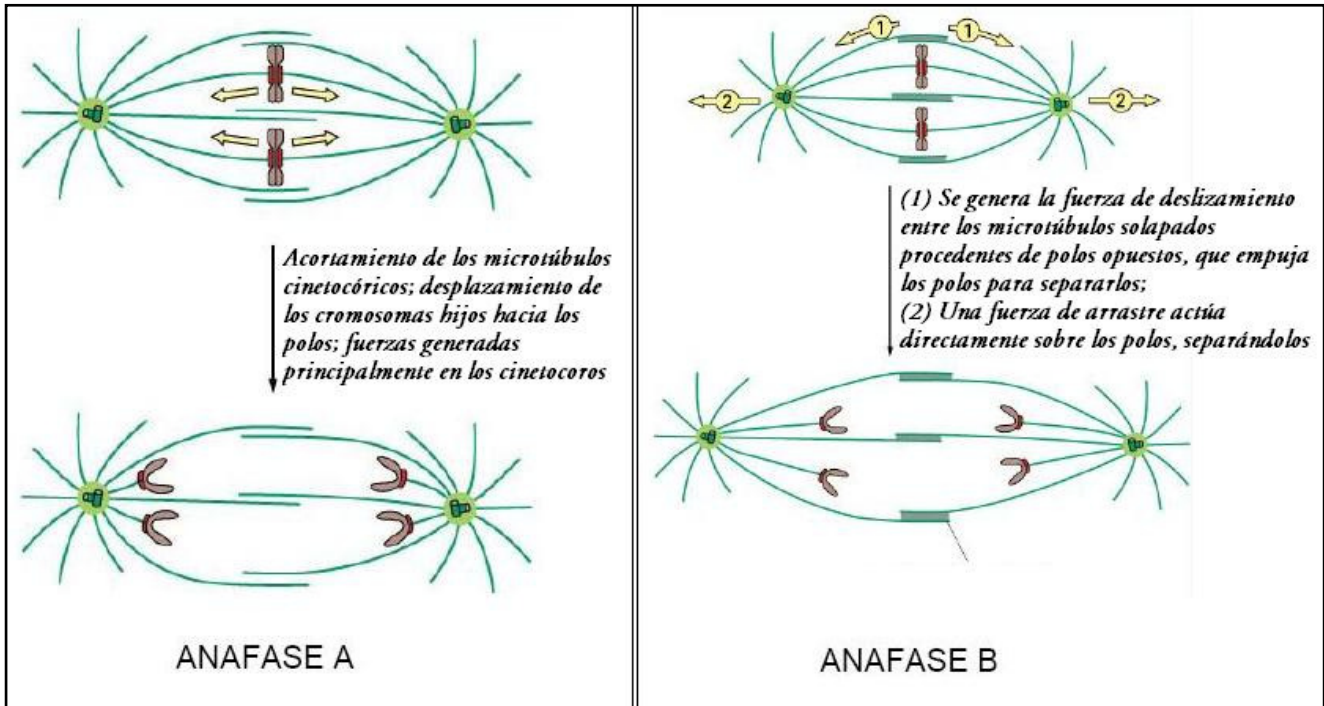
¿Qué ocurre con el huso mitótico durante la anafase? Los cromosomas se desplazan por dos procesos independientes pero que son complementarios.

- Anafase A: los microtúbulos cinetocóricos, que siempre han sido dinámicos, es decir, constantemente iban incorporando subunidades de tubulina al extremo más, incluso durante la metafase, ahora en anafase van a sufrir un proceso de acortamiento, debido a:
 - Pérdidas de subunidades de tubulina en el lugar de unión con el cinetocoro. Como el cromosoma va unido al cinetocoro, se aproxima al polo.
 - En menor medida, por despolimerización de los microtúbulos a nivel de los polos celulares.
- Anafase B: se huso mitótico se alarga y los polos se alejan entre sí. Se van a generar una serie de fuerzas de deslizamiento entre los microtúbulos polares, y además se producen unas fuerzas de anclaje y también de estiramiento en los polos celulares por contacto de los microtúbulos astrales con la membrana plasmática.

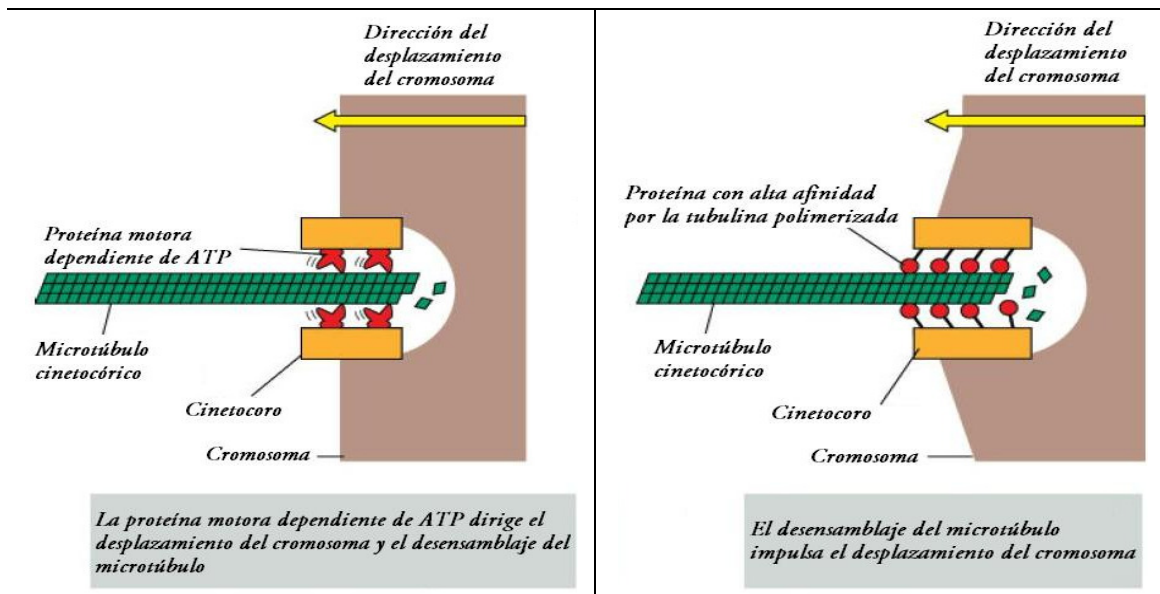
En muchos organismos se dan los dos procesos anafásicos, pero normalmente predomina uno sobre el otro. En nuestro caso, es un proceso equilibrado. En general, suele predominar la anafase B.

En los mamíferos, la longitud del huso anafásico es de 1,5 o incluso 2 veces superior al huso metafásico. En otros organismos llega incluso a ser 15 veces superior.

TEMA 28: La División Celular: mitosis y citocinesis



Durante toda la mitosis los microtúbulos son dinámicos. Existen dos modelos alternativos sobre cómo puede generar el cinetocoro una fuerza hacia los polos sobre su cromosoma durante la anafase A, ya que el cromosoma se encuentra unido a los microtúbulos cinetocóricos.

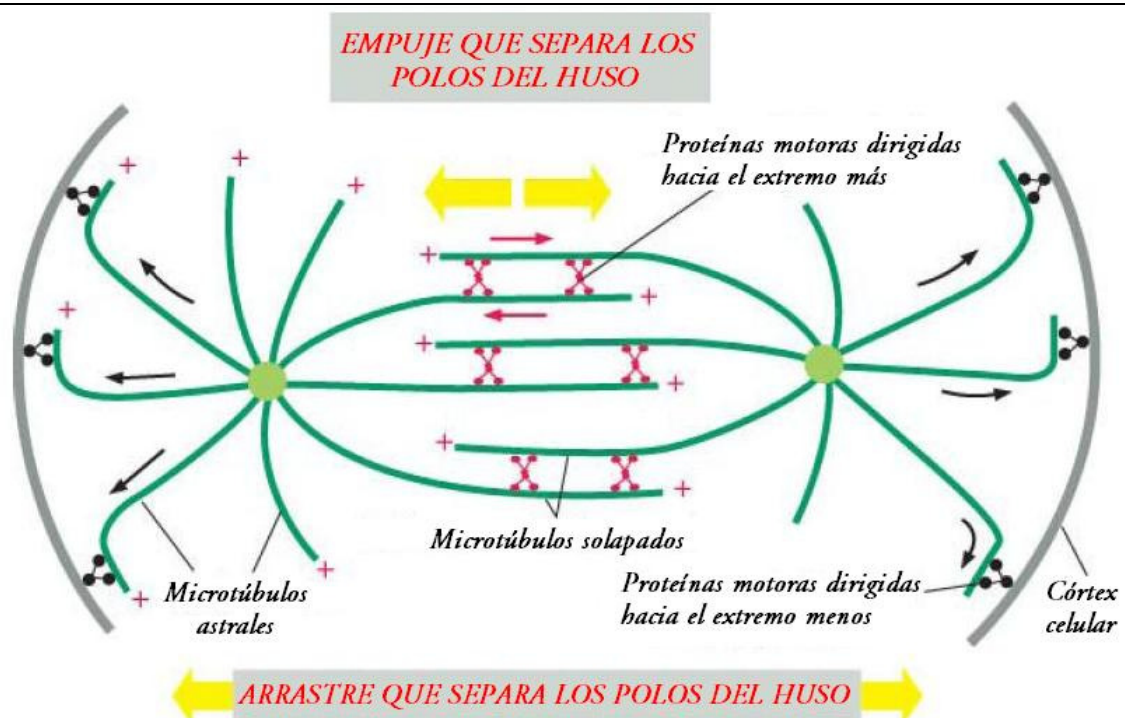


Las proteínas motoras de los microtúbulos que forman parte del cinetocoro utilizan la energía de hidrólisis del ATP para arrastrar el cromosoma a lo largo del microtúbulo al que está unido. A continuación se produce la despolimerización de los microtúbulos del cinetocoro como una consecuencia de este proceso.

El desplazamiento del cromosoma está dirigido por el desensamblaje de los microtúbulos cinetocóricos: cuando las subunidades de tubulina se disocian, el cinetocoro tiene que deslizarse hacia el polo para mantenerse unido a las paredes del microtúbulo. Las proteínas motoras son imprescindibles para la anafase A. En este modelo serían necesarias principalmente para mantener los microtúbulos unidos al cinetocoro ya que tienen afinidad por la tubulina polimerizada.

TEMA 28: La División Celular: mitosis y citocinesis

En la anafase B el huso se alarga, tirando de los dos conjuntos de cromosomas para separarlos. En contraste con la anafase A, donde la despolimerización de los microtúbulos cinetocóricos está acoplada al desplazamiento de los cromosomas hacia los polos, en la anafase B los microtúbulos solapados de hecho se alargan, impulsando así a los polos del huso a separarse. La anafase B está dirigida por diferentes fuerzas, algunas de ellas desconocidas; podemos estudiar dos fuerzas distintas, que si conocemos. La primera depende de las proteínas motoras dirigidas hacia el extremo *más*, situadas en el centro del huso que forma un puente entre los microtúbulos solapados de polaridades opuestas; el desplazamiento de estas proteínas hacia los extremos más produce el deslizamiento de los microtúbulos unos sobre otros, alejando los polos. Como resultado de ello, el solapamiento del haz de microtúbulos, en el centro del huso, se reduce. Este mecanismo es similar al que ya se ha descrito, mediante el cual unas proteínas motoras separan los polos en el ensamblaje del huso en la profase. La segunda fuerza que participa en la anafase B depende de proteínas motoras dirigidas hacia el extremo *menos*, que interactúan con los microtúbulos astrales y con el córtex celular alejando los dos polos del huso.



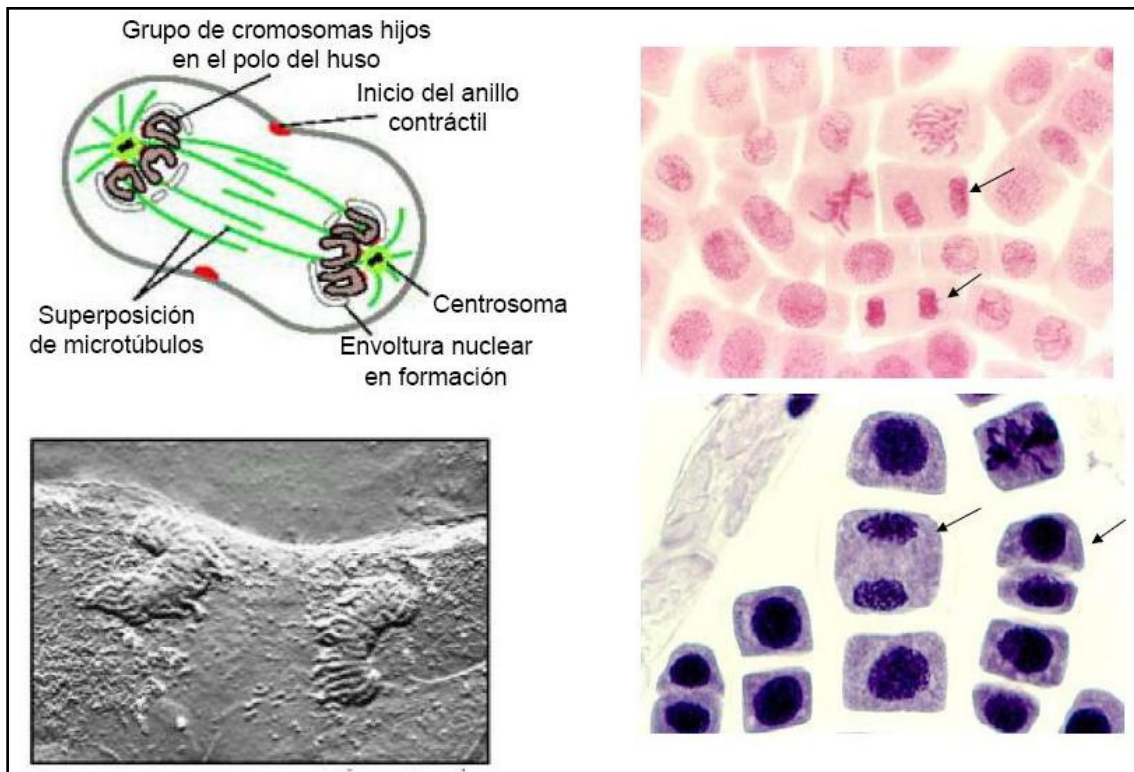
Las proteínas motoras dirigidas hacia el extremo *más* entrecruzan microtúbulos antiparalelos solapándolos y haciendo que se deslicen los unos respecto a los otros, separando los polos del huso. Las flechas rojas indican la dirección del deslizamiento de los microtúbulos. Las proteínas motoras dirigidas hacia el extremo *menos* se unen al córtex celular y a los microtúbulos astrales que apuntan hacia el exterior del huso y tiran de los polos alejándolos. Estos microtúbulos astrales se acortan cuando los polos del huso son arrastrados hacia el córtex.

Se inicia ya durante la anafase el proceso de citoquinesis. En el plano ecuatorial, justo debajo de la membrana plasmática van a aparecer unos filamentos de actina y miosina II, que posteriormente formarán el anillo

TEMA 28: La División Celular: mitosis y citocinesis

contráctil. Se observa ya en anafase en células animales una invaginación de la célula en la zona ecuatorial.

- **Telofase:** esta última fase del proceso de mitosis se inicia cuando los 2 lotes de cromosomas hijos están en los polos celulares. Posteriormente se tendrán que reconstruir las envolturas nucleares y terminar la citocinesis.



Los cromosomas telofásicos están descondensados y se muestran los dos tipos de cromatina, la densa y la dispersa. Los cinetocoros van a desestructurarse por lo que ya no son visibles.

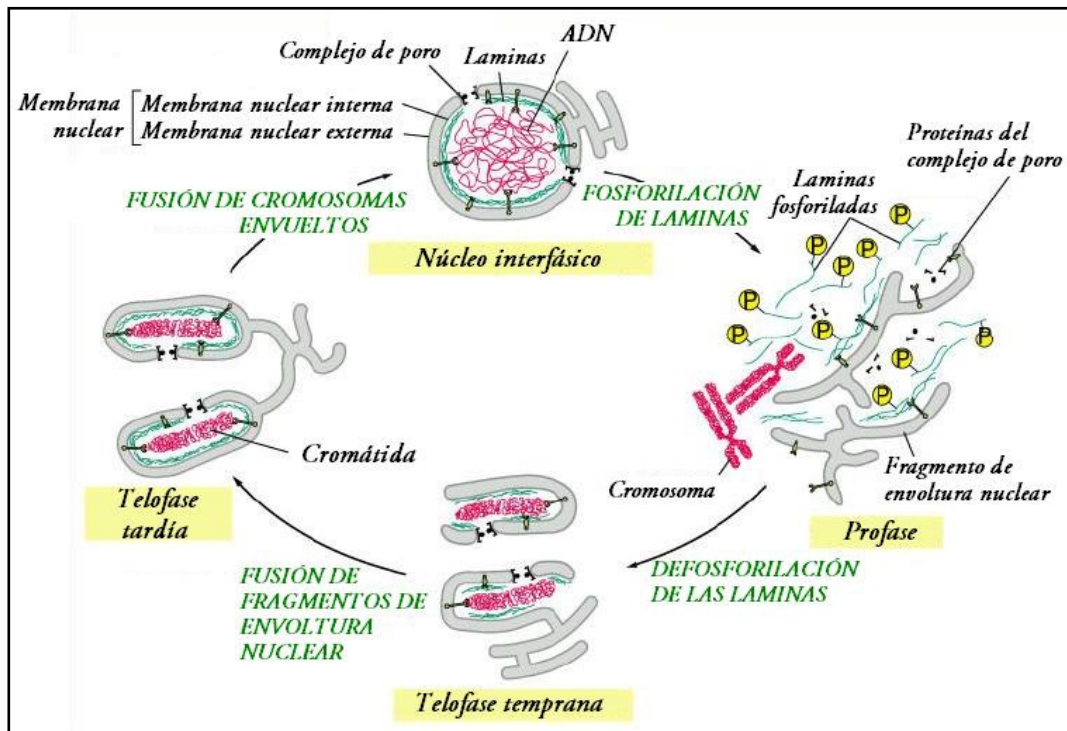
¿Cómo se reestructura el núcleo? Primeramente se van a ir fusionando pequeñas vesículas alrededor de los cromosomas. Cada 2 ó 3 cromosomas forman un grupo de cromosomas rodeados de vesícula. Estos grupos de cromosomas rodeados de vesícula se van a fusionar entre si hasta formar un núcleo único. Las laminas nucleares, que estaban fosforiladas se defosforilan y forman la lámina densa. Los poros nucleares aparecerán precozmente para controlar el paso de materiales hacia el núcleo. Debido a esto, el núcleo progresivamente irá aumentando de tamaño por la entrada de agua y de proteínas nucleares. El espacio perinuclear, que tenía un tamaño variable, se hace regular.

Además, en el núcleo se reanuda la actividad metabólica:

- Inicio de la transcripción.
- Aparecen de nuevo los nucleolos, que primero serán de tamaño pequeño y serán numerosos, pero luego se fusionarán formando 1 ó 2 nucleolos grandes.

Parece ser que estos acontecimientos vienen dados por la defosforilación de proteínas, excepto el hecho de la aparición del nucleolo.

TEMA 28: La División Celular: mitosis y citocinesis



Los microtúbulos cinetocóricos van a desaparecer y solo quedarán los microtúbulos polares (o superpuestos) formando un haz paralelo entre los dos núcleos en formación. Estos microtúbulos marcarán el eje perpendicular donde tendrá lugar la citoquinesis. Este conjunto de microtúbulos se encuentra bastante acompañado con proteínas. En esa zona se concentrará la actina y la miosina.

Citoquinesis:

El anillo contráctil empieza a ensamblarse por debajo de la membrana plasmática. Pero muchos de los preparativos para la citocinesis se producen prematuramente durante la mitosis, antes de que la división del citoplasma empiece realmente. En las células en interfase, los filamentos de actina y de miosina están ensamblados formando una red cortical.

En cuanto las células entran en mitosis, estas formaciones se desensamblan; la mayor parte de la actina se reorganiza y se liberan los filamentos de miosina II. Cuando las cromátidas se separan durante la anafase, empieza la acumulación de miosina II formando inmediatamente el anillo contráctil.

La citoquinesis supone la división del citoplasma de la célula formándose los citoplasmas de las dos células hijas. En la mayoría de células esta división es equitativa y se produce por el plano ecuatorial.

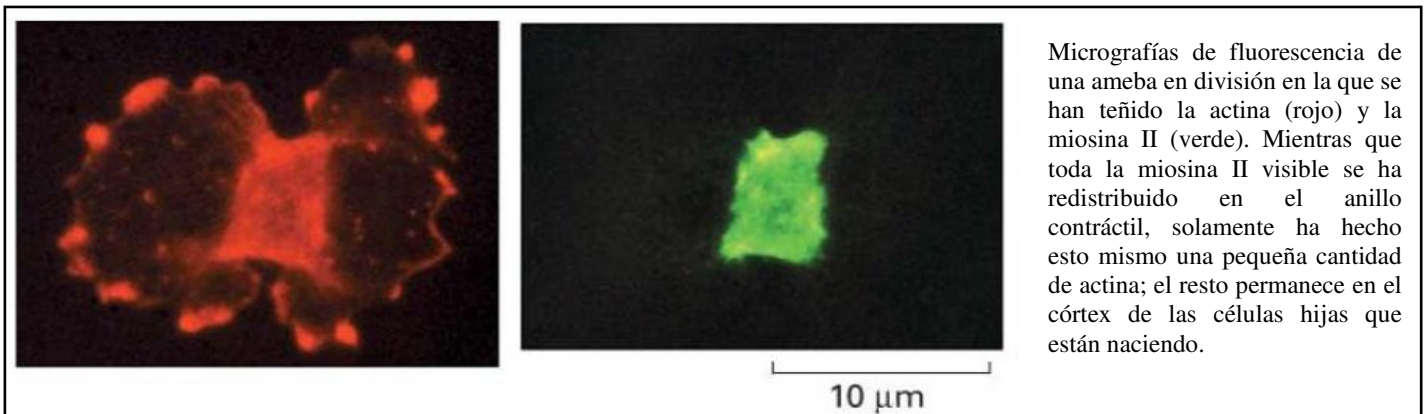
El haz de filamentos de actina y miosina II que forman el anillo contráctil hacen que la célula se contraiga hasta que la membrana plasmática de los dos lados contacte por un punto.

Para que todo ocurra correctamente, el haz de microtúbulos tiene que estar dirigiendo el proceso, pero también influye la posición de los microtúbulos del áster.

Además de determinar el lugar donde se formará el anillo contráctil en la anafase temprana, en muchas células los microtúbulos también siguen actuando en la anafase y la telofase, estabilizando el incipiente surco de segmentación.

TEMA 28: La División Celular: mitosis y citocinesis

Finalmente, cuando se termina la división, el anillo contráctil se elimina por completo. Entonces la membrana plasmática del surco se estrecha formando el **cuerpo medio**. Este cuerpo medio permanece como un puente entre las dos células hijas y contiene los restos de la región central del huso, que ahora está formado por dos grupos de microtúbulos solapados antiparalelos que están fuertemente empaquetados por una matriz densa. Después de la separación completa de las dos células hijas, algunos de los componentes del cuerpo medio residual permanecen unidos a la membrana plasmática de cada célula durante un tiempo. Debido a esto, la célula al dividirse no tiene forma redondeada.



28.4.- Aspectos fisiológicos de la mitosis:

Evolución del número de cromosomas y la cantidad de DNA durante la mitosis:

Debido a que la célula duplica su material genético para poder dividirse, éste va variando en cantidad, igual que varían las cromátidas de los cromosomas.

	Interfase (G_1)	Interfase (S y G_2)	Mitosis			
			Profase	Prometáfase	Metafase	Anafase
Ploidía	2n	2n	2n		4n	2n
Nº cromátidas/ cromosoma	1	2	2		1	1
Cantidad cromatina	2c	4c	4c		4c	2c

