

la actividad metabólica propia del tipo celular de que se trate, es decir, si es una célula secretora, durante la etapa G_1 elaborará y secretará los materiales de secreción de este tipo celular. Ya en esta etapa se desencadenan mecanismos, aún no aclarados, que hacen que la célula va adaptando su estructura para los procesos complejos, algunos de los cuales pueden ser determinados por diferentes métodos y técnicas. En este caso tenemos la duplicación del ADN, que constituye la parte fundamental de la segunda etapa de la interfase, es decir, la etapa (S, síntesis).

Una vez terminada esta etapa, la célula comienza la etapa G_2 , en la cual se continúan procesos celulares necesarios para la mitosis.

Al parecer, todos los eventos que ocurren durante la etapa de duplicación del ADN son desencadenados por mecanismos que se inician desde el período G_1 . Estos mecanismos aún no se conocen del todo y las experiencias indican que no es uno, sino varios los factores implicados en el desencadenamiento de la división celular.

Mediante investigaciones se ha comprobado la necesidad de la síntesis proteica y de ARN como molde para que se inicie la mitosis, ya que la inhibición de la síntesis proteica una vez comenzada la etapa S, no interfiere con la duplicación del ADN, pero sí con la iniciación de la mitosis. Se sabe que las proteínas sintetizadas durante la etapa S son las histonas de los cromosomas y otras, las cuales son necesarias durante la mitosis. Por otra parte, las proteínas del huso mitótico y de los centriolos son sintetizadas desde el período G_1 . Todos estos resultados demuestran que durante la interfase existe una gran actividad celular encaminada a la realización de la mitosis.

Los factores que determinan el inicio de la mitosis son, hipotéticamente, muy complejos. Se puede pensar que para que ocurra la mitosis son necesarios todos los procesos que tienen lugar durante la interfase, lo cual puede resumirse en la síntesis de ácidos nucleicos y la síntesis de proteínas. Todo indica que esta última está íntimamente relacionada con los mecanismos celulares de la mitosis, es decir, la duplicación del centríolo y la formación del huso acromático. Sin embargo, el problema no está solo en los procesos que ocurren en la interfase, sino quizás a esto se le sumen otros factores que actúan como iniciadores inmediatos, una vez que existen las condiciones necesarias, preparadas en la interfase. En este sentido se postula la teoría que plantea que la división celular está determinada por el volumen de las células y la relación de volumen núcleo-citoplasma.

En experimentos realizados con ameba, utilizando la técnica de microdissección, se pudo comprobar que al cortar porciones del citoplasma de estas células, dichas células no alcanzaban el volumen habitual y, por tanto, no se dividían. Si por el contrario, se permitía que las células crecieran sin imponerle ningún tipo de límite, estas sí entraban en división.

La otra teoría relacionada en este caso con la detención de la mitosis, es la denominada inhibición por contacto. Este hecho se produce cuando las células que están dividiéndose en un medio de cultivo, sobre un cristal, se van poniendo en contacto unas con otras hasta formar una capa de células (monocapa). En el caso de células que han perdido sus características normales, como por ejemplo las células cancerosas, la inhibición por contacto también se pierde y las células siguen dividiéndose y formando múltiples capas de células.

DIVISION CELULAR.

El nombre mitosis (mitos, hilo y osis, estado) que es el que recibe este proceso, se origina debido a la apariencia que presenta, al M/O, la cromatina en sus primeras etapas. La mitosis es un proceso continuo y se ha dividido para su estudio en varias fases. Para simplificar la clasificación de las fases de la mitosis (profase, metafase, anafase y telofase), y en ellas se incluirá todo lo que ocurre en el proceso.

Los aspectos morfológicos de estas cuatro fases son bien conocidos, en cambio, en ellas ocurren procesos moleculares muy complejos que actualmente no se conocen con exactitud.

Al analizar la mitosis, se debe tener muy en cuenta que aunque las transformaciones morfológicas del núcleo son las que caracterizan, en el citoplasma ocurren a la par cambios de gran importancia.

Antes de iniciar el análisis de las fases de la mitosis, es necesario estudiar la estructura de los cromosomas.

CROMOSOMAS.

Durante el período comprendido entre 1875-1880, se describieron unos pequeños cordones que se teñían intensamente entre los polos de células en división. A estos pequeños cordones. Waldeyer los denominó *cromosomas*, palabra proveniente del griego (cromo, color y som, cuerpo). A finales de la década de 1870 se comprobó que los cromosomas se dividían antes de la mitosis, y desde entonces se intensificaron los trabajos acerca de estas estructuras. En este siglo se determinó que los genes estaban contenidos en los cromosomas y que la composición química de estos últimos era ADN y proteínas del tipo de las histonas.

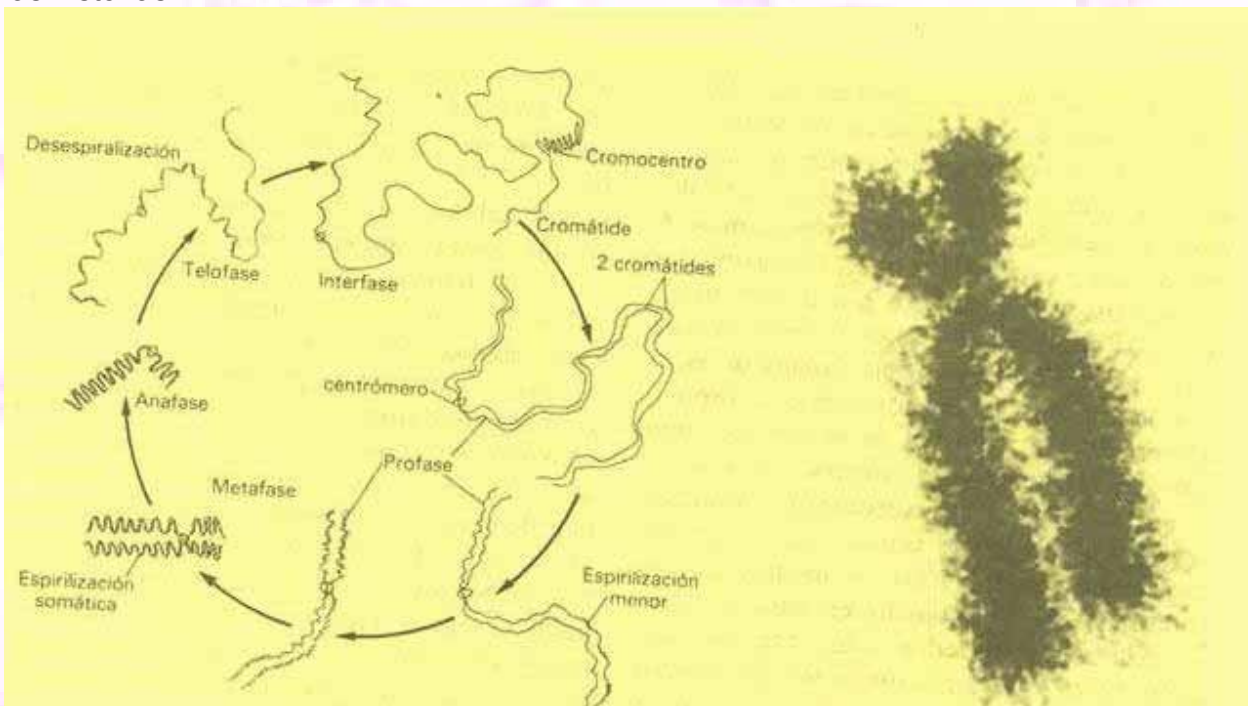


Fig. 3.20. Eventos cromosómicos de la mitosis. Cromosoma metafísico.

Antes de comenzar el estudio morfológico de los cromosomas es necesario aclarar que estos siempre existen en la célula, pero que su expresión morfológica es distinta en la

interfase y en la división celular. Los cromosomas en la interfase son la cromatina que observamos, la cual presenta características tintoriales específicas, descritas anteriormente.

El estudio morfológico del cromosoma espiralizado, en forma de bastoncillos o cordones, se ha realizado fundamentalmente en microscopía óptica, y se han utilizado también algunas técnicas de digestión enzimática. Estos cromosomas son principalmente de metafase, que es el momento de la mitosis donde se pueden separar más fácilmente para su estudio.

Los cromosomas están constituidos, como ya se mencionó, por fibras enrolladas y dobladas. Estas fibras tienen aproximadamente 10 nm de diámetro y están constituidas por moléculas de ADN dispuestas en hélice e histona y otras proteínas que se encuentran relacionadas al ADN. Las fibras forman dos brazos denominados **cromátide** y cada una de estas tiene toda la información genética y constituyen al final de la mitosis los cromosomas hijos. Las cromátides están relacionadas íntimamente en una región denominada **centrómero, quinetocoro o constricción primaria**. En esta región es donde las fibras del huso acromático se unen al cromosoma. En el centrómero se observa al M/E, una zona más densa donde terminan las fibras del huso acromático. A esta zona se le ha denominado **disco del centrómero**.

Algunos cromosomas presentan una constricción secundaria que se diferencia de la primaria, porque a ese nivel, el cromosoma no forma ningún ángulo entre las dos porciones que quedan a ambos lados de la constricción. Esta estructura está íntimamente relacionada con el organizador del nucléolo, es decir, el ADN que se encuentra en esa región sirve de molde para la síntesis del ARN nucleolar. Este ADN es precisamente el que se encuentra en la constricción secundaria cuando se espiraliza durante la mitosis.

Las características morfológicas de los cromosomas, tomando en consideración la posición del centrómero, han permitido clasificarlos en metacéntricos, submetacéntricos y acrocéntricos. En los primeros, el centrómero ocupa la posición central del cromosoma; en los segundos se encuentra cerca de un extremo, y en los últimos están en uno de los extremos.

El estudio de las características estructurales, el tamaño y la forma, ha permitido situarlos por parejas. Este ordenamiento recibe el nombre de cariotipo, el cual es característico para cada especie. Se han estudiado cariotipos de múltiples especies y se puede diferenciar el sexo de la especie en cuestión. También ha sido posible diagnosticar algunas enfermedades hereditarias.

El cariotipo se obtiene cortando los cromosomas de fotografías de células metafásicas y agrupándolas en pares. El cariotipo humano presenta 22 pares de cromosomas autosómicos y un par de cromosomas sexuales X e Y; el cromosoma Y es más pequeño que el X.

MITOSIS.

Consta de cuatro etapas: profase, metafase, anafase y telofase. Durante la profase la cromatina comienza a disponerse en forma de finos hilos, debido a que las moléculas de ácidos nucleicos y proteínas que la componen se van enrollando y apretando; esto determina que se visualicen los cromosomas. A medida que avanza la profase, los cromosomas se observan formados por dos cromátides, cada una de las cuales representa una molécula de ADN con doble cadena de espiral y las proteínas que forman el complejo núcleo-proteína. Al final de la profase cada cromosoma presenta la constricción primaria, en la cual está el centrómero o quinetocoro, lugar donde se unirán las fibras del huso durante la

metafase. A medida que la profase avanza, el nucléolo, en muchas especies celulares, comienza a hacerse más pequeño hasta que sus componentes quedan disgregados por el nucleoplasma. Al final de la profase la envoltura nuclear se fragmenta y queda dispersa por el citoplasma.

En casi todas las células animales y vegetales, se observa al M/O un par de pequeños cuerpos que, al M/E, están formados por nueve grupos de microtúbulos, dispuestos de tal forma que le dan al centriolo una apariencia cilíndrica. El diámetro de los centriolos es aproximadamente $0.2\ \mu\text{m}$ y la longitud $0.5\ \mu\text{m}$. A partir de los centriolos se observan unos microtúbulos de unos 15-20 nm de diámetro que forman alrededor de los centriolos una imagen parecida a las radiaciones de una estrella y recibe el nombre de aster. El aster es también visible al microscopio óptico.

Los centriolos se duplican en la etapa S durante la interfase. Estos órganos y el aster se asocian y dan origen al huso acromático o mitótico. En células en las cuales se ha removido el aster y no los centriolos, la formación del huso y el movimiento de los cromosomas durante la mitosis se ha llevado a efecto normalmente. Aunque el aster y los centriolos están formados por microtúbulos, no se observa ninguna relación de continuidad con el huso. El comportamiento de los microtúbulos de estas estructuras frente a distintas sustancias o agentes que afectan el huso es diferente, ya que no parecen alterarlos. Las funciones que tienen por tanto el aster y los centriolos no están del todo claro. Hay autores que plantean que los movimientos de los centriolos y la formación del aster están relacionados con la posibilidad de situarlos en una región de la célula, de forma tal que al dividirse queden centriolos en las células hijas. Esto es importante, sobre todo para aquellas células que presentan cilios o flagelos.

Al final de la profase el aster con los centriolos quedan situados en lados opuestos de la célula delimitando así los llamados polos celulares. Con esto se completan los eventos característicos de la fase.

Una vez que en la profase se ha desintegrado la envoltura nuclear, el área que estaba ocupada por el núcleo se llena con las fibras del huso. Los cromosomas que se encontraban dispersos en el núcleo comienzan a moverse en forma oscilatoria hacia la región media del huso, disponiéndose en un plano hacia la región central de la célula; este plano recibe el nombre de placa ecuatorial, quedando constituida la metafase.

La formación del huso se inicia en la profase, a medida que los centriolos se separan. Este proceso de formación del huso es similar en las células que no tienen centriolos ni aster. Las fibras están formadas por microtúbulos que, a su vez, están formados por unidades (monómeros) que se ensamblan formando un polímero. Estos monómeros se comienzan a sintetizar durante la interfase, como se ha demostrado mediante técnicas inmunológicas.

Diversos agentes actúan sobre el huso dispersándolo rápidamente, entre ellos tenemos, el frío, las presiones hidrostáticas altas, las radiaciones ultravioletas y los agentes químicos como la colchicina. En cambio, una vez que la acción de estos agentes cesa, el huso rápidamente se reconstruye, lo que sugiere una rápida polimerización de un pool de monómeros en vez de la síntesis de un nuevo huso.

La disposición de los microtúbulos en los husos de células animales y vegetales es similar, conteniendo aproximadamente de 500 a 1000 microtúbulos. Estos son estructuras huecas que llegan a medir varios micrómetros (μm) de longitud, con un diámetro de

aproximadamente 15-20 nm. Observadas en cortes transversales, sus paredes presentan una estructura formada por subunidades (trece en total). Los microtúbulos se unen a los cromosomas por el centrómero y tienen su función principal durante la anafase.

Durante la anafase los cromosomas se separan por las cromátides, dirigiéndose cada uno de ellos hacia los polos y constituyendo los cromosomas hijos que quedaran en la nuevas células. La separación de las cromátides, al parecer, se lleva a cabo independientemente de la presencia o no del huso. Se ha suministrado colchicina a células en división y se observó que aún cuando el huso se destruye, las cromátides comienzan a separarse, llegando algunas a finalizar completamente el proceso, y formándose finalmente un núcleo de telofase único o varios núcleos de diferentes tamaños. Si se produce un núcleo único, aparentemente es funcional, excepto en lo que concierne al doble número de cromosomas que presenta. Esto se produce experimentalmente en plantas, mediante el uso de colchicina para obtener núcleos poliploides. En cambio, el movimiento hacia los polos de los cromosomas requiere que el huso esté intacto. Para este movimiento, se plantean diversos mecanismos. Entre ellos encontramos el mecanismo de contracción, el cual no parece ser ampliamente aceptado, pues la contracción de los microtúbulos provoca un acortamiento y engrosamiento de ellos, cosa que no se ha apreciado en las microfotografías de células en anafase.

Para explicar el movimiento de los cromosomas mediante el mecanismo de deslizamiento, se plantea la existencia de dos tipos fundamentales de microtúbulos en el huso, unos que van de polo a polo de la célula y otros que van de los polos a los centrómeros. Esta teoría supone que durante el movimiento de los cromosomas los microtúbulos se deslizan unos respecto a los otros, de una manera similar a la observada en el mecanismo de la contracción muscular.

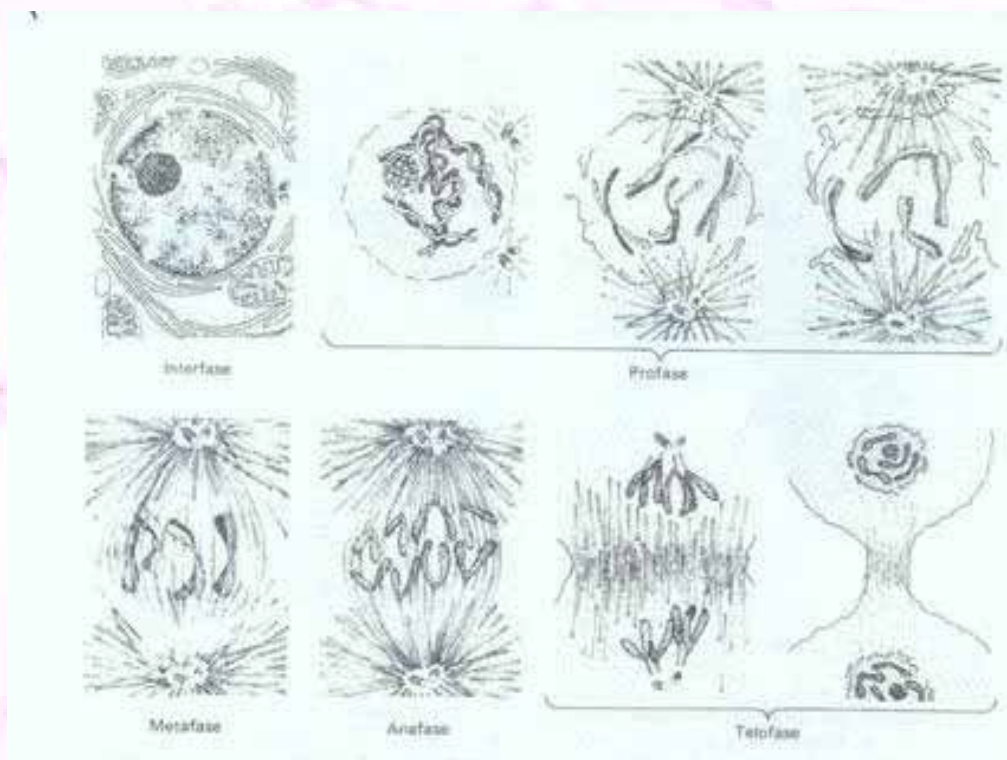


Fig.3.21. Etapas de la mitosis.

Se plantea un tercer mecanismo que postula que las fibras del huso se encuentran en equilibrio de ensamblaje y desensamblaje con respecto al *pool* de monómeros, y que una vez iniciada la anafase los monómeros de los microtúbulos de polo a centrómero se van desensamblando por los extremos. Los monómeros pasan a formar parte del pool citoplasmático o a unirse a los microtúbulos que van de polo a polo y estos se irían alargando (empujarían los polos), por lo tanto los cromosomas se alejarían del plano ecuatorial; ocupando los polos de las células por encontrarse fijados al otro sistema de microtúbulos.

Según los estudios realizados, los mecanismos de deslizamiento y de ensamblaje-desensamblaje son los que pueden considerarse más correctos. Estos dos mecanismos pueden asociarse y constituir un sistema complejo de desplazamiento.

Entre la anafase y la telofase no existe un límite preciso. Durante la telofase, los cromosomas se agrupan formando masas de cromatina cerca de la zona de los polos. Alrededor de estas masas de cromatina se dispone el RER, dando lugar a la reconstrucción de la envoltura nuclear. A medida que las masas de cromatina se van volviendo difusas, el núcleo va tomando el aspecto del núcleo de interfase. Esto se debe a que los cromosomas se desenrollan y se van formando la eucromatina y heterocromatina. Durante este proceso los nucléolos se reorganizan en las partes cromosómicas conocidas como **organizadores nucleolares**. Los microtúbulos del huso van desapareciendo y quedan los microtúbulos del aster.

Durante la mitosis, los procesos que ocurren no se limitan a los descritos en el núcleo, sino que en el citoplasma ocurren importantes cambios. El proceso de síntesis del ARN se detiene a finales de la profase reiniciándose en la telofase, y la síntesis proteica continúa durante la mitosis, aunque en cantidad mucho menor. Esta síntesis proteica se lleva a cabo debido a la existencia del ARN mensajero sintetizado antes de la mitosis. También la respiración celular disminuye durante la mitosis.

Durante la anafase o inicio de la telofase, se va formando un estrangulamiento del citoplasma por la región del ecuador. En la telofase persisten algunos microtúbulos.

Es interesante destacar que cuando el huso en algunos tipos de células animales se rota en los inicios de la mitosis, la aparición del estrangulamiento citoplasmático también varía de posición. Todo parece indicar que durante la metafase existe algún mecanismo que actúa sobre la membrana citoplasmática en una posición perpendicular al huso. Esto determina que el estrangulamiento citoplasmático se va haciendo cada vez más pronunciado, hasta que finalmente la membrana citoplasmática de ambas superficies se u

MUERTE CELULAR.

Las células mueren por dos mecanismos. El primero es la muerte patológica que ocurre por necrosis, con injuria masiva que provoca colapso de la homeostasis, con lisis celular y desencadenamiento de los procesos inflamatorios. El otro mecanismo de muerte celular, es la muerte celular fisiológica que es programada, autodirigida y genéticamente establecida. Ocurre como una forma de controlar las poblaciones celulares en división, en células dañadas ó peligrosas para el organismo, o en las que se renuevan constantemente. A esta forma de muerte celular programada se le denomina **apoptosis**. En este tipo de muerte, las células se fragmentan y son ingeridas por las células adyacentes sin reacciones inflamatorias.

SUPERFICIE CELULAR.

Las células presentan en su superficie especializaciones que involucran a la membrana plasmática y al citoesqueleto. Estas especializaciones se evidencian cuando las células se relacionan para formar los tejidos y si bien han sido muy estudiadas en las células epiteliales que muestran 3 superficies, se observan también, en las caras laterales de las células de otros tejidos, como por ejemplo, el muscular.

En estrecha relación con la membrana plasmática y formando parte de ella por su cara externa, se observa el glicocalix, además en la membrana están presentes receptores y moléculas de adhesión.

GLICOCALIX.

El glicocalix es una cubierta glucídica que rodea a superficie de las células unida a proteínas y a lípidos, constituyendo glicolípidos y glicoproteínas. Funciona como un "adhesivo" natural que mantiene las células unidas; e interviene en el reconocimiento celular cuando las células se unen para formar tejidos.

ESPECIALIZACIONES DE LA SUPERFICIE CELULAR.

En las células epiteliales que están muy unidas entre sí, se observan 3 superficies:

La **superficie apical** que es la que está hacia la cavidad o conducto, **la de contacto o lateral** y **la basal**, porque descansa en la membrana basal o lámina basal. Las especializaciones, para su estudio, las agrupamos según la localización que presentan en la célula. Debemos aclarar que las células que forman parte de los tejidos epiteliales se encuentran "polarizadas", es decir, presentan una base, que se encuentra en contacto con el tejido conectivo que le sirve de sostén; una **superficie libre o apical**, opuesta a la base, y que en las células secretoras constituye el sitio por donde se libera la secreción; y superficies laterales, las que están en contacto con las células vecinas.

La membrana plasmática, además de relacionar de una forma selectiva el medio externo y el medio interno celular, presenta una gran diversidad de estructuras especializadas, que le confieren a la célula otras propiedades fundamentales. Estas estructuras de la membrana **especializaciones de la superficie celular**, serán tratadas a continuación.

ESPECIALIZACIONES DE LA SUPERFICIE LIBRE Ó APICAL.

Microvellosidades. Con el M/E se observan como evaginaciones de la membrana celular, de 1.5 μm de alto por 0.1 μm de ancho. El centro contiene un haz de filamentos que se relaciona con el velo celular o velo terminal, y con la membrana plasmática. Por la parte de la membrana de las microvellosidades presenta una cubierta celular o glicocáliz muy desarrollada. También se observan al M/O en las células del tubo contorneado proximal, formando el llamado ribete en cepillo y, en las células del epitelio intestinal formando la chapa estriada.

La superficie libre de una célula absorptiva, puede contener hasta 2000 microvellosidades; estas incrementan la superficie de digestión (figura 3.6).

Cilios y flagelos. Ambos son evaginaciones de la superficie celular. En el caso de los cilios son más pequeños y numerosos, y los flagelos, más largos y únicos.

Tanto los cilios como los flagelos tienen una estructura parecida y tienen como función el movimiento; por ejemplo, el flagelo del espermatozoide permite su desplazamiento a través de los conductos que debe atravesar. Los cilios sirven para desplazar partículas, por ejemplo, en el sistema respiratorio.

Los cilios tienen una longitud de 2-10 μm y un diámetro de 0.5 μm . Los flagelos alcanzan una longitud de 100 μm aproximadamente y 0.5 μm de diámetro.

En un corte transversal de un cilio observaremos al M/E la estructura de los cuatro elementos que lo constituyen: cilio (propriadamente dicho), placa basal, cuerpo basal y raicillas.

El **cilio** es la prolongación cilíndrica que se proyecta a partir de la superficie de la célula, compuesta por nueve fibras y cada una constituida por dos microtúbulos; además en el centro de estos nueve pares de microtúbulos se observa un par de microtúbulos más.

La **placa basal** es una condensación de material fibrilar que tiene forma de disco, y que se interpone entre la base del cilio y el cuerpo basal. Las caras del disco son paralelas a la superficie celular.

El **cuerpo basal** es un pequeño cuerpo cilíndrico situado por debajo de la membrana celular (en la parte del citoplasma). Su estructura es similar al centriolo, formado por nueve triplete de microtúbulos sin el par central, que se observa en la parte alta del cilio.

Las **raicillas** son finos filamentos que tienen su origen en los cuerpos basales, y convergen en un haz cónico con el vértice hacia un lado. (figura 3.7).

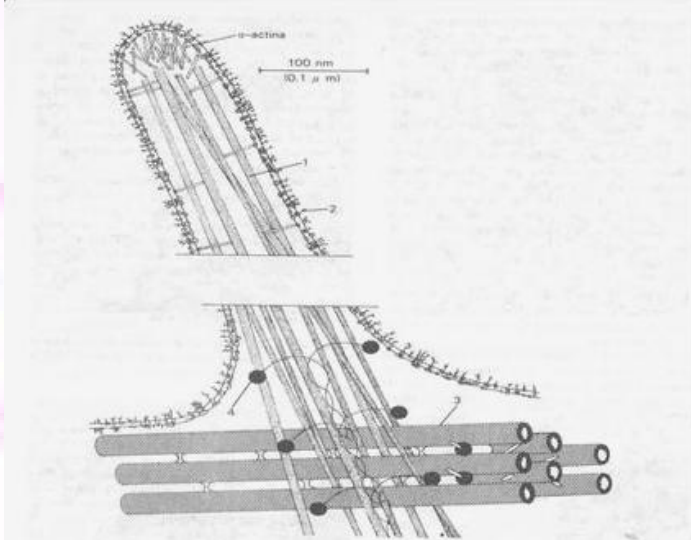


Fig. 3.22 Microvellosidades y citoesqueleto.

ESPECIALIZACIONES DE LA SUPERFICIE DE CONTACTO (LATERAL).

En la superficie adyacente de células vecinas de muchos tipos celulares (epiteliales, musculares, nerviosas, etc.), se observan distintas estructuras que contribuyen a la adherencia y al mantenimiento de cierta impermeabilidad.

Ellas son: **interdigitaciones, desmosomas, complejos de unión y nexos.**

Las **interdigitaciones**, observadas al M/E, son invaginaciones de células vecinas, parecidas a las piezas de un rompecabezas, formado por las membranas celulares de ambas células.

Los **desmosomas**, observados al M/E son estructuras en forma de pequeños discos, de forma elíptica, y de 0.4 X 0.3 μm aproximadamente, y están constituidos por:

1. Línea intermedia densa, o capa intercelular, que resulta del contacto material glucoproteico, finamente granular que recubre la membrana plasmática de ambas células.
2. Dos zonas claras de baja densidad, una a cada lado de la línea intermedia, que es el resto del material que recubre la membrana plasmática.
3. Las membranas plasmáticas con su estructura trilaminar.
4. La placa de adhesión, próxima a la membrana plasmática en forma de condensación del material fibrilar citoplasmático adyacente a la cara interna del plasmalema. En ella se insertan filamentos que irradian a partir del material fibrilar condensado; estos filamentos no pasan de una célula a otra. El espacio entre las membranas adyacentes es de unos 20 nm (figura 3.8).

Los **complejos de unión** se encuentran entre los bordes de las porciones superficiales de las células de algunos epitelios.

Están constituidos por estructuras que mantienen las células unidas entre sí, además, evitan el paso de sustancias entre ellas. Los complejos de unión están formados por tres elementos: zona de unión íntima, zona de unión intermedia y desmosoma. Estructuras que solo son visibles al M/E.

La **zona de unión íntima** es una zona que rodea el borde superficial de las células epiteliales, como un cinturón. En ella las membranas de las células se "funden", desapareciendo el espacio intercelular que entre ellas existe.

En la **zona de unión intermedia** las membranas se mantienen separadas por un espacio de 20 nm, que está lleno de un material finamente granular. Esta zona, al igual que la anterior, rodea a las células.

Los **desmosomas** no forman una estructura continua alrededor de la célula, sino que se disponen en forma de manchas.

En algunos tipos celulares, es posible encontrar solamente algunos de los elementos del complejo de unión, tal como la zona de unión intermedia, o la zona de unión íntima.

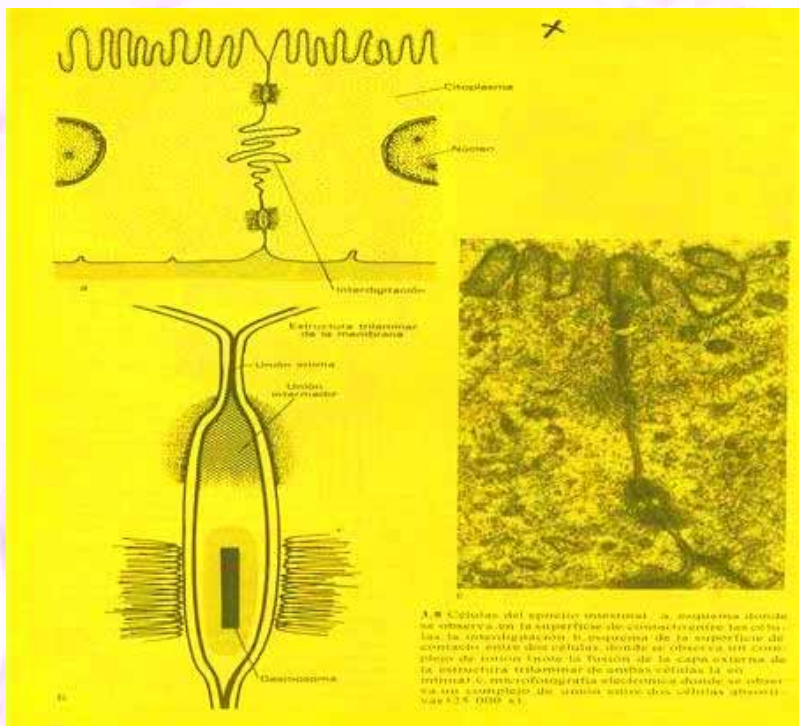


Fig. 3.23. Especializaciones de la superficie lateral.

El **nexo**, también llamado *unión con espacio*, aparece en las superficies de contacto de algunas células, como por ejemplo, las células musculares cardíacas. En cortes delgados, en el nexo se observan espacios de 2 nm entre las membranas de las células adyacentes, y está ocupado por partículas que presentan una gran organización. Estas partículas de forma hexagonal son proteínas de las dos membranas adyacentes. La disposición de los hexágonos, al parecer facilita la formación de poros o canales que conectan directamente el citoplasma de una célula con el de la célula adyacente. Se plantea que a través de ellos puedan pasar, de una célula a otra, iones y moléculas pequeñas.

El nexo, al parecer, es un tipo de unión temporal entre las células, y se puede formar o desaparecer en respuesta a determinados estímulos. La integridad del nexo parece estar en dependencia de los niveles de Ca^{++} libre en el citoplasma.

ESPECIALIZACIONES DE LA SUPERFICIE BASAL.

Invaginaciones. En células epiteliales del tubo contorneado del riñón, la membrana celular forma profundas invaginaciones entre las cuales se encuentran dispuestas mitocondrias. La presencia de mitocondrias entre las invaginaciones indica el gran intercambio de material a través de la membrana, por el gasto energético que esto provoca **Hemidesmosomas**. Se localizan en sitios donde la célula está unida firmemente a la membrana basal. Tienen una estructura igual a la mitad de un desmosoma.