

Puntos de control:

Además de los complejos cdk-ciclina, existen "puntos de control" que vigilan que el DNA no esté dañado o que ciertos procesos críticos se realicen correctamente como la replicación del DNA o la alineación de los cromosomas. Los factores de crecimiento, al unirse a sus receptores específicos, desencadenan vías de señalización interna, como el monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), el calcio y el trifosfato de inositol, activan los complejos cdk-ciclina y otras proteínas que regulan cada fase del ciclo celular, existen 4 puntos de control:

- **Primer punto de control:** regula la transición $G_1 \rightarrow S$ a través de dos vías: la primera vía consiste en la fosforilación de la proteína del retinoblastoma (Rb), que cuando está en estado hipofosforilado hace complejo con el factor de transcripción E2F. Cuando Rb es fosforilado por los complejos cdk-ciclina E2F se libera de Rb, se activa y promueve la transcripción de los genes necesarios para la replicación del material genético. La segunda vía verifica el posible daño del DNA previo al inicio de la replicación a través de la proteína ATM (ataxia-telangelectasia mutel). En caso de daño, se activa el gen supresor de tumores p53, llamado también "el vigilante del ciclo celular".

- **Segundo punto de control:** regula la transición $S \rightarrow G_2$ y verifica el proceso de replicación del DNA, también mediante ATM, que cuando detecta el daño del DNA promueve la misma red molecular.

Tanto en la transición $G_1 \rightarrow S$ como en la $S \rightarrow G_2$, cuando el daño es irreparable, ATM finalmente promueve genes a la apoptosis.

- **Tercer punto de control:** regula la transición $G_2 \rightarrow G_1$ y verifica el proceso de replicación del DNA, también mediante ATM.

• **Cuarto punto de control:** durante la metafase la mitosis se manifiesta un cuarto punto de control o control del huso. La falla en este punto de control tiene consecuencias graves en la segregación de los cromosomas a las células hijas.

Mitosis:

Es la forma usual de división de las células somáticas. En el humano existen 46 cromosomas: 44 autosomas y 2 heterocromosomas o cromosomas sexuales, XX en el caso de mujer y XY en el caso del varón. Se segregan el DNA duplicado en la fase S del ciclo celular en dos células hijas con el mismo número y tipo de cromosomas que la célula que les dio origen (46 cromosomas). El significado biológico de la mitosis es que permite la continuidad genética, tanto en cantidad como calidad.

La mitosis involucra la división nuclear o cariocinesis y la división citoplasmática o citocinesis. La cariocinesis consta de 4 etapas:

• **Profase:** inicia con la condensación de la cromatina para formar los cromosomas y la aparición de 2 centrosomas por la duplicación de los centriolos.

Los cromosomas están formados por DNA muy compactado y proteínas. Durante la mitosis se observa que los cromosomas están formados por dos cromátidos hermanos que son las 2 copias idénticas del DNA.

Los cromosomas tienen una indentación o constitución denominada **centrómero** y en la superficie externa del centrómero, en cada cromátide, se localiza el **cinetocoro**. Los centrosomas, que son los centros organizadores de los microtúbulos, migran uno a cada polo y forman los ásteres que promueven el ensamble de microtúbulos y la organización del uso mitótico. El uso mitótico consta de 2 centrosomas, uno en cada polo, de los que emergen grupos de

microtúbulos que se organizan en 3 tipos de fibras. Las fibras astrales, que irradian desde el centrosoma y se sitúan a su alrededor.

Las fibras polares, que se extienden del centrosoma y sólo llegan a la zona ecuatorial de la célula, donde se traslapan entre sí y mantienen la integridad mecánica del citoesqueleto.

Las fibras cromosómicas o del huso, cada fibra está formada por varios microtúbulos y son necesarios para situar los cromosomas en el plano ecuatorial en la metafase y el movimiento de los cromosomas hacia los polos en la anafase.

• **Metafase:** durante la metafase, los cromosomas se ubican en la placa ecuatorial. En esta fase los cromosomas deben estar bien alineados, es decir, deben estar situados en el ecuador de la célula y con una cromátide unida por su cinetocoro a una fibra cromosómica de un polo del huso en la otra. Cromátide hermana unida a una fibra cromosómica del polo opuesto del huso.

• **Anafase:** los dos cromátides hermanos comienzan a separarse. Cuando se separan, ya no se les denomina "cromátide" sino cromosomas. El movimiento de los cromosomas ocurre por un acortamiento de las fibras cromosómicas por la depolimerización de los microtúbulos que los forman.

• **Telofase:** los cromosomas se reúnen en los polos opuestos y comienzan a descondensarse de forma que no se pueden observar en el microscopio. Durante la telofase sucede la citocinesis o división del citoplasma, dando como resultado 2 células hijas idénticas a la célula antecesora. En la citocinesis se forma un anillo contráctil de actina y miosina, que se sitúa debajo de la membrana celular que da como resultado un arco de segmentación.

Meiosis:

Es el proceso mediante el cual se forman las células de la línea germinal (ovogonias y espermatogonias) y consta de 2 divisiones celulares continuas: la meiosis I y la meiosis II, cada una con 4 fases, el resultado final son 4 células con características genéticas distintas y con la mitad de número de cromosomas de la célula que le da origen, en los humanos de una célula con 46 cromosomas se forman 4 células con 23 cromosomas cada una. En la profase de meiosis I los cromosomas maternos y paternos se reagrupan y la información genética parental se redistribuye en un nuevo genotipo; por otra parte, la meiosis II no está precedida por la reclutación del DNA.

La meiosis I se divide en 4 fases:

Profase I: consta de 5 etapas definidas por cambios morfológicos característicos. Las etapas de la profase I son:

- **Leptoteno:** los cromosomas homólogos, aún no apareados, constan de 2 cromátides hermanas delgadas y alargadas. Cada par de cromosomas homólogos está compuesto por un cromosoma de origen materno, el óvulo, otro de origen paterno, espermatozoide.

- **Cigoteno:** Inicia el alineamiento de los cromosomas homólogos para conformar las tétradas o bivalentes.

- **Paquíteno:** sucede la recombinación genética por el entrecruzamiento de segmentos entre los cromátides de los cromosomas homólogos.

Diacinesis: continúa la condensación cromosómica, los bivalentes son compactos.

Metafase I: los cromosomas homólogos de cada bivalente se conecta con la fibra del huso. Hacia cada polo va a quedar orientado cada uno de los cromosomas homólogos, el paterno o materno.

• **Anafase I:** en esta fase no se duplica el cinetocoro, de tal manera que los cromosomas homólogos, cada uno con sus 2 cromátidos, se separan y se dirigen hacia polos opuestos. + cada polo, de forma aleatoria, se va a llegar uno de los cromosomas homólogo materno o paterno.

• **Telofase I:** aquí los cromosomas se destienden, aunque no tanto como en la telofase de la mitosis, y la envoltura nuclear puede o no conformarse. Esto significa que, aunque cada célula tiene 23 cromosomas, hay 46 cadenas de DNA por célula.

Meiosis II:

Sin que medie la replicación del DNA inicia la meiosis II, frecuentemente llamada "ecuatorial".

Las fases de la meiosis II son:

• **Profase II:** es más sencilla que la profase I, ya que, no hay recombinación.

• **Metafase II:** en la meiosis II, los cinetocoros de los cromátidos hermanos de cada cromosoma quedan orientados de los polos y anclados a las fibras cromosómicas del huso.

• **Anafase II:** los cromátidos hermanos se separan y se desplazan a cada polo del huso meiótico.

• **Telofase II:** en cada polo de la célula los cromosomas se destienden y se conforma la cubierta nuclear.

En el varón, la meiosis para la formación de los espermatozoides inicia en la pubertad. En la mujer inicia durante la embriogénesis, se detiene después del nacimiento en diploteno y se completa en la pubertad.

ESPERMATOGÉNESIS

El desarrollo de un nuevo organismo se inicia con la fecundación, proceso que consiste en la fusión del gameto masculino o **espermatozoide** con el gameto femenino u **ovocito** para formar un huevo o **cigoto**.

Origen y migración de las células germinales primordiales:

Estas células se originan en la segunda semana del epiblasto y durante la tercera semana, mediante la **gastrulación**, llegan hasta la pared del saco vitelino.

Las células germinales primordiales comienzan a migrar desde el saco vitelino hacia las gónadas en desarrollo, situadas en la pared posterior del celoma intraembrionario, en donde finalizan la quinta semana.

Pueden llegar a perderse durante la migración y llegar a sitios distintos de las gónadas; la mayoría de estas células extrañadas se eliminan, pero algunas pueden sobrevivir y dar origen a tumores denominados **teratomas**.

Gametogénesis en el hombre: Espermatogénesis:

La espermatogénesis es un proceso que ocurre en los **túbulos seminíferos** de los testículos, mediante el cual las **espermatogonias** se transforman en **espermatozoides maduros**; se **inicia** en la **pubertad** y continúa durante toda la vida adulta del varón.

El sistema genital masculino está constituido por los testículos, un sistema de conductos genitales que van desde estos hasta la uretra y unas glándulas anexas o accesorias.

En el interior de los testículos, en los túbulos seminíferos, es donde ocurrirá la formación y maduración morfológica de los espermatozoides.

Comienza cuando se inicia la pubertad (alrededor de los 13 años). A partir de este momento va a ocurrir de manera continua durante toda la vida adulta del varón, terminando hasta edades avanzadas.

Durante la etapa embrionaria, en los testículos se forman los lobulillos testiculares, y en su interior se puede observar unas largas estructuras filiformes, carentes de luz anterior, que reciben el nombre de cordones seminíferos.

Túbulos seminíferos

Cuando llega la pubertad, los cordones seminíferos se transforman en túbulos seminíferos al formarse una luz interna a lo largo de ellos, quedando la célula en la periferia de los túbulos, rodeada de una lámina basal alrededor de los túbulos seminíferos se encuentra un tejido conectivo peritubular en el que se encuentran vasos sanguíneos y unas pequeñas células denominadas células intersticiales.

Las células del interior de los túbulos seminíferos quedan dispuestas en capas y compartimentos, y en conjunto reciben el nombre de epitelio seminífero, existen 2 estratos celulares diferentes en el epitelio seminífero: las células sustentaculares y las células espermatozoides.

Células sustentaculares

Son células grandes con múltiples prolongaciones citoplasmáticas que las mantienen unidas entre sí y que al mismo tiempo forman compartimentos en los que se alojan las células espermatoogénicas. Actúan como "nodrizas". Células sustentaculares → van a nutrir.

Células espermatoogénicas: A₂ y B → Aumentan su tamaño. Espermatoocitos primarios.

Están situadas en el interior de los tubos seminíferos entre los compartimentos o microambientes que dejan las prolongaciones citoplasmáticas de las células sustentaculares. Al llegar en pubertad, estas células comienzan a dividirse por mitosis a intervalos regulares para dar origen a nuevas células espermatoogénicas, con mayor madurez que las que dieron lugar y cada vez en mayor número.

Estas células más primitivas reciben el nombre de espermatoogonias primitivas o células madre espermatoogénicas.

Estas espermatoogonias A₂ entran nuevamente en mitosis dando origen a 3 o 4 nuevas generaciones de espermatoogonias: las espermatoogonias A₃², A₄³ intermedias y finalmente a las espermatoogonias B (2n).

Las espermatoogonias B aumentan de tamaño y entran nuevamente en mitosis, transformándose en espermatoocitos primarios, diploides (2n) y con fórmula cromosómica YbXY. Meiosis I: 24 días.

son la última generación de espermatoogonias que se originarán por mitosis.

Los espermatoocitos primarios entran nuevamente en división, pero ahora por meiosis, comenzando la meiosis I. Al finalizar la meiosis I, los espermatoocitos primarios se transforman en secundarios.