



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE CIENCIAS



BIBLIOTECA  
INSTITUTO DE ECOLOGIA  
UNAM

# Aspectos Biofísicos de la División Celular



FACULTAD DE CIENCIAS  
SECCION CELULAR

**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
**F I S I C O**  
P R E S E N T A  
**INGRID BRUST MASCHER**

MAYO

1989

A mis padres

A mis hermanas

A Jesús Antonio

Gracias al Dr. José Luis Rius

Gracias al Dr. Miguel de Icaza

## Indice

Introducción	1
I: Conceptos Fundamentales	4
El Ciclo Celular	5
La División Celular	8
Mitosis o Cariocinesis	9
El Aparato Mitótico	10
Citocinesis	13
II: Modelos en División Celular	19
Modelos basados en las Propiedades de los Microtúbulos	19
Los Microtúbulos como Generadores de Fuerza	19
Fuerza generada por Polimerización	22
El Huso como Regulador de la Anafase	25
Modelo Mecanoquímico	27
Orientación del Huso	37
III: Teorías de Relajación Astral y Constricción Ecuatorial	41
IV: Simulación de la Citocinesis	49
V: Resultados y Conclusiones	60
Resultados	60
Conclusiones	87
Apéndice 1: Contribución entrópica a la Elasticidad pasiva del Citogel	90
Apéndice 2: Fuerza crítica de Flexión de una Barra	95
Apéndice 3: Listado del Programa	98
Bibliografía	118

## INTRODUCCION

La división celular es un proceso biológico fundamental, ya que toda la materia viva está constituida por células que se reproducen por autorreplicación y división. Este hecho se reconoció en la segunda mitad del siglo pasado y desde entonces comenzó a estudiarse la célula. Se observó y se describió con mucho detalle, analizando su estructura y la de sus componentes. Una vez descrita la célula surgieron nuevas preguntas: ¿cómo lleva a cabo todas sus funciones?, ¿cuál de ellas es realizada por cada componente?, ¿cómo se divide la célula? Se plantearon éstas y muchas otras preguntas; se hicieron observaciones y experimentos buscando las respuestas, pero todavía faltan algunas.

La división celular es una etapa del ciclo celular, durante el cual la célula crece y se divide. Las células no diferenciadas (podría decirse no especializadas) tienen la capacidad de dividirse: una célula se divide en dos células hijas con las mismas capacidades y funciones que la célula madre, que crecen hasta duplicarse y vuelven a dividirse. Aunque no puede hablarse de una célula típica, estas observaciones son válidas para todas las células. Los organismos unicelulares y las células de distintos tejidos animales y vegetales son muy diversos, pero, a pesar de toda su variedad están formadas por una membrana celular, un citoplasma que contiene diversos organelos y un núcleo central, y tienen ciertas capacidades funcionales.

Una de estas capacidades es precisamente la de dividirse, todas las células se dividen esencialmente de la misma manera. La división se realiza en dos etapas: durante la mitosis se separa la información genética en dos partes iguales, durante la citocinesis se divide la célula, repartiendo los organelos equitativamente entre ambas células hijas. Esta segunda fase sí es diferente en células animales y en células vegetales: en las primeras se forma un surco, que divide la célula al profundizarse, en las segundas se forma una nueva pared entre las dos células hijas. Sin embargo, hay muchos aspectos comunes en ambos tipos de células.

Aparentemente es un proceso muy simple, que se ha descrito con mucho detalle, ya que ha sido estudiado desde que se comprendió que la célula es la unidad básica de reproducción. Sin embargo, esta simplicidad permite que sea descrito por modelos basados en distintos mecanismos físicos, y a la fecha no se ha podido discernir cuál es el mecanismo real.

Comprender los mecanismos involucrados en la división celular es importante, porque ayudaría a comprender otros procesos biológicos. Todos los organismos pluricelulares, por muy complejos que sean, surgen de un pequeño huevo por división y diferenciación de las células. En las primeras etapas del desarrollo, las divisiones se suceden rápidamente y no hay evidencia de crecimiento celular ni cambios visibles en la forma del embrión. Sin embargo, las divisiones son muy regulares y ordenadas, la posición del plano de división está bien determinada. ¿Qué determina esta posición? ¿Qué factores regulan la división? Estas y otras preguntas, que probablemente puedan responderse estudiando la división

celular, son importantes en el estudio del desarrollo embrionario, ya que algunos cambios en el orden de las divisiones pueden alterarlo.

Otro problema importante es el control de la división celular; en los organismos pluricelulares adultos, muchas células se han especializado y ya no se dividen, pero otras siguen recorriendo el ciclo celular. ¿Qué factores regulan esta diferencia? Esta es una pregunta muy importante: la división celular no controlada origina un cáncer. Comprender los factores que regulan la división celular normal sería dar un paso adelante en la comprensión de la división no controlada.

Estas observaciones indican que la división celular es un proceso importante, su comprensión no es un problema nuevo; se ha tratado desde hace mucho tiempo, pero actualmente pueden aplicarse nuevas técnicas, por ejemplo la simulación por computadora. En este trabajo se revisan algunas de las teorías más aceptadas sobre este proceso y se hace una simulación de dos teorías que explican la citocinesis.

En el primer capítulo se describe la división celular, enmarcando este proceso dentro del ciclo celular. De este último se describen las partes importantes para el proceso de división, el cual se presenta desde un punto de vista descriptivo. Se exponen también algunos de los experimentos que han permitido conocer este proceso con detalle.

En el segundo capítulo se revisan algunos modelos sobre este proceso. Existe un gran número de mecanismos hipotéticos que buscan explicar la mitosis o la citocinesis, no hay un mecanismo que englobe las dos fases. Durante la división hay una gran cantidad de microtúbulos, fibras elásticas capaces de polimerizarse y depolimerizarse, que tienen un papel importante en muchos procesos biológicos. En general se acepta que ellos son los responsables de la mitosis, sin embargo no hay acuerdo en si son sólo los reguladores o si son también los generadores de fuerza. Se presenta un modelo que propone que son los generadores de fuerza y que está basado en su capacidad de polimerización y depolimerización. También se expone un modelo que sugiere que son sólo los reguladores del proceso. De ser así debe buscarse otro mecanismo para la generación de fuerza. La presencia de actina y miosina ha sugerido que la fuerza sea generada por un sistema de actomiosina. Los sistemas de actomiosina aparecen en muchos procesos biológicos, pueden explicarse mediante un modelo mecanoquímico, que se presenta en este capítulo. Es un modelo muy general, que puede aplicarse tanto a la mitosis como a la citocinesis. Por último se describe una teoría que explica la orientación del huso mitótico, es un modelo de equilibrio, basado en los microtúbulos del huso.

En el tercer capítulo se presentan las teorías más aceptadas sobre la citocinesis: la teoría de relajación polar y la teoría de constricción ecuatorial. Se describen las hipótesis en las que están basadas y algunos experimentos que las apoyan, así como algunos que parecen contradecirlas. Sin embargo, la interpretación de los resultados experimentales es difícil; es por esta razón que surge la necesidad de simulaciones por computadora. En este trabajo se hizo una simulación con elementos de ambas teorías, que permite simular la

división normal y algunos experimentos. Las hipótesis y la implementación del programa se describen en el capítulo cuatro.

Los resultados de esta simulación y las conclusiones de este trabajo se presentan en el capítulo cinco. Ambas teorías funcionan en algunas configuraciones, pero no en todas. Como ambas están basadas en observaciones experimentales y mecanismos celulares, se propone que las dos teorías pueden ser válidas, y que probablemente se trate de dinámicas en competencia.



# CONCEPTOS FUNDAMENTALES

En este capítulo se describe la división celular, así como las partes relevantes del ciclo celular, presentando observaciones y resultados experimentales.

"La célula viviente es la unidad fundamental de la cual están constituidos todos los organismos vivos" <sup>(5)</sup>. La materia viva está dividida en células de la misma manera que la molécula está constituida por átomos.

El conocimiento de la existencia de la célula se remonta a la primera mitad del siglo pasado, la teoría celular fue propuesta por primera vez por el botánico Matthias Jakob Schleiden y el zoólogo Theodor Schwann <sup>(5)</sup>. Esta teoría fue el resultado de sus estudios paralelos e independientes sobre los tejidos de vegetales y animales. Veinte años después, Rudolf Virchow demostró que todas las células derivan necesariamente de otras células preexistentes <sup>(5)</sup>, es decir, una célula nace al dividirse otra célula. Las células constituyen, por lo tanto, las unidades básicas de la reproducción.

En el siglo siguiente, la célula fue estudiada desde dos puntos de vista diferentes: el de los biólogos celulares y el de los bioquímicos. Comenzando con la imagen de que la célula es una estructura compuesta por una membrana externa, que encierra una masa de material gelatinoso, llamado *citoplasma*, y un *núcleo* central, se ha demostrado que esta estructura es más compleja y está diferenciada en organelos adaptados para realizar los diversos procesos de la vida. Por otro lado, se han estudiado estos procesos desde el punto de vista bioquímico y molecular.

No existe una célula típica, los organismos unicelulares y las células de distintos tejidos son muy diversos. Pero a pesar de toda su variedad, son células y están formadas por una membrana celular, un citoplasma que contiene diversos organelos y un núcleo central. Además todas las células tienen ciertas capacidades funcionales. Una de las más importantes es la de transformar la energía, ya que ésta es esencial para todas sus funciones, en particular para realizar biosíntesis y para reproducirse por autorreplicación y división.

Casi todas las células tienen la capacidad de dividirse; una célula madre crece y da origen a dos células hijas. Además las células de los organismos superiores tienen la capacidad para diferenciarse, el organismo pluricelular surge no sólo por división de las células, sino por una diferenciación en ellas, lo que da lugar a los distintos tejidos. En muchos casos, cuando una célula se ha diferenciado y especializado, ya no se divide más. Sin embargo, la división celular permanece como un hecho frecuente en el organismo adulto, en donde las células se desgastan y son reemplazadas.

Así, la división celular es un proceso vital en todo organismo vivo y forma parte de un ciclo de crecimiento y división, ya que una célula no puede dividirse, si no ha cumplido ciertos requisitos. Este ciclo se denomina *ciclo celular* y es a su vez simple y complejo; simple, porque es seguido por todas las células capaces de dividirse, por muy variadas que éstas sean, y porque gracias a los microscopios se ha observado con mucho detalle; complejo, porque aunque ya está muy bien descrito desde el punto de vista fenomenológico, aún no



se comprende bien.

## El Ciclo Celular

El *ciclo celular* es, como ya se dijo, el ciclo de crecimiento y división de la célula, durante el cual la célula crece hasta duplicarse y luego se divide, dando lugar a dos nuevas células, que pueden repetir el ciclo. Aunque en promedio las células siempre se duplican y se dividen, no se duplican exactamente ni se dividen exactamente a la mitad. Esto se ha concluido estudiando el crecimiento de células hermanas de distintos tamaños, éstas crecen hasta alcanzar un cierto tamaño que se conoce como tamaño adulto, independientemente del tamaño que tenían al dividirse, aunque lo hacen en distintos tiempos <sup>(31)</sup>.

Además, el proceso de crecimiento varía en las distintas células: en algunas la razón de crecimiento es constante, en otras aumenta continuamente y en un tercer tipo es elevada al principio, pero se desacelera o se interrumpe abruptamente.

También se ha demostrado que si la célula no se divide no sigue creciendo, existe algo que limita su crecimiento. A principios de este siglo se reconoció que este factor se encuentra dentro del núcleo, aunque las teorías propuestas entonces no resultaron válidas. Sin embargo, el hecho es que el tamaño de una célula está limitado por la capacidad del núcleo celular para soportar su crecimiento. Esto se dedujo al observar que las células con dos o más núcleos - que se obtienen experimentalmente bloqueando la división celular después de la duplicación del material genético - alcanzan un tamaño del doble o mayor dependiendo del número de núcleos que tienen <sup>(30)</sup>.

El ciclo celular se divide en dos partes: un periodo de crecimiento conocido como *interfase* y un periodo de *división*. En estos dos periodos la célula tiene distintas propiedades y siempre puede distinguirse en cual de los dos está. Generalmente el primero es más largo que el segundo; en la mayoría de las células el ciclo completo se termina en un día o menos. Un ciclo típico dura 20 horas, de las cuales sólo aproximadamente una está dedicada a la división <sup>(31)</sup>. Existen algunas células cuyos ciclos son mucho más cortos, pero la división siempre ocupa sólo una pequeña fracción del tiempo total. La velocidad del ciclo celular no es arbitraria, cada especie tiene su velocidad característica y es difícil de alterar. Si las condiciones no son propicias, el ciclo es más lento, pero en ningún caso puede acelerarse.

Durante la interfase la célula no sólo crece hasta alcanzar su tamaño adulto, sino que se prepara para la división. La célula no puede dividirse si no está lista para hacerlo. Pero la célula no lleva a cabo estos preparativos si no va a dividirse, de modo que éstos no son vitales para su supervivencia.

Al dividirse una célula, las dos células hijas contienen toda la información necesaria para realizar sus funciones vitales, para crecer y dividirse. Surge aquí una pregunta interesante: ¿Dónde está contenida esta información? Casi toda la información genética está

dentro del ácido desoxirribonucleico (ADN), el cual se encuentra dentro de la cromatina en el núcleo. Aquí se lee esta información y se sintetiza el ácido ribonucleico (ARN), el cual pasa al citoplasma desempeñando el papel de mensajero (ARNm) y transfiriendo la información genética del ADN al citoplasma. Esto se hace durante la interfase, en este periodo la cromatina se distribuye de manera difusa en el núcleo, así el ADN adquiere una máxima superficie de contacto con los otros materiales del núcleo, a partir del cual se forman las moléculas de ARN. Cuando se prepara para la división, la cromatina se divide en pequeños segmentos que se denominan cromosomas.

Esta información debe pasar íntegra a cada una de las células hijas, entonces esta información debe estar doble en la célula madre antes de que ésta se divida. ¿En qué momento se duplica? La respuesta a esta pregunta se buscó desde hace tiempo.

Alrededor de 1950, se encontró que la cromatina se replica sólo durante la interfase. Poco después - utilizando isótopos radioactivos - se observó que la replicación se lleva a cabo sólo durante una parte de la interfase <sup>(30)</sup>. A esta parte se le denominó *fase S* porque en ella se realiza la síntesis de ADN. El tiempo transcurrido entre el nacimiento de una célula por la división de otra y el inicio de la replicación del ADN se denomina *fase G1* y el tiempo que transcurre desde que termina la fase S hasta que se inicia la división se conoce como *fase G2*. Estas fases fueron definidas en 1953 por Alma Howard y Stephen Pelc del Hospital Hammersmith de Londres <sup>(31)</sup>. El periodo de división se ha llamado *fase M* por mitosis o *fase D* por división.

El tiempo que dura cada fase es característico de cada tipo de célula. Pero, aunque hay variaciones de un tipo a otro, existe cierta uniformidad. En general, la duración de las fases S y G2 es constante, pero la duración de la fase G1 puede variar mucho: si el ciclo es muy largo, es porque la fase G1 lo es, por el contrario cuando el ciclo es muy corto prácticamente no existe fase G1.

Durante la interfase cada hilo de cromatina (o cromosoma) se replica por segmentos siguiendo un programa muy bien definido. En cada uno, los segmentos se replican siempre en el mismo orden y ninguno completa su replicación antes de que el siguiente la haya iniciado. Cuando el último segmento se ha replicado termina la síntesis de ADN y no puede reiniciarse sino hasta el siguiente ciclo. La importancia de esta fase no radica en una simple duplicación de la cantidad de ADN, sino en una replicación exacta de la información genética.

En la fase G1 ocurren los procesos claves para iniciar la fase S, durante la fase G2 se realizan los últimos pasos de la preparación para la división.

Las fases del ciclo celular pueden mostrarse esquemáticamente de la siguiente forma:

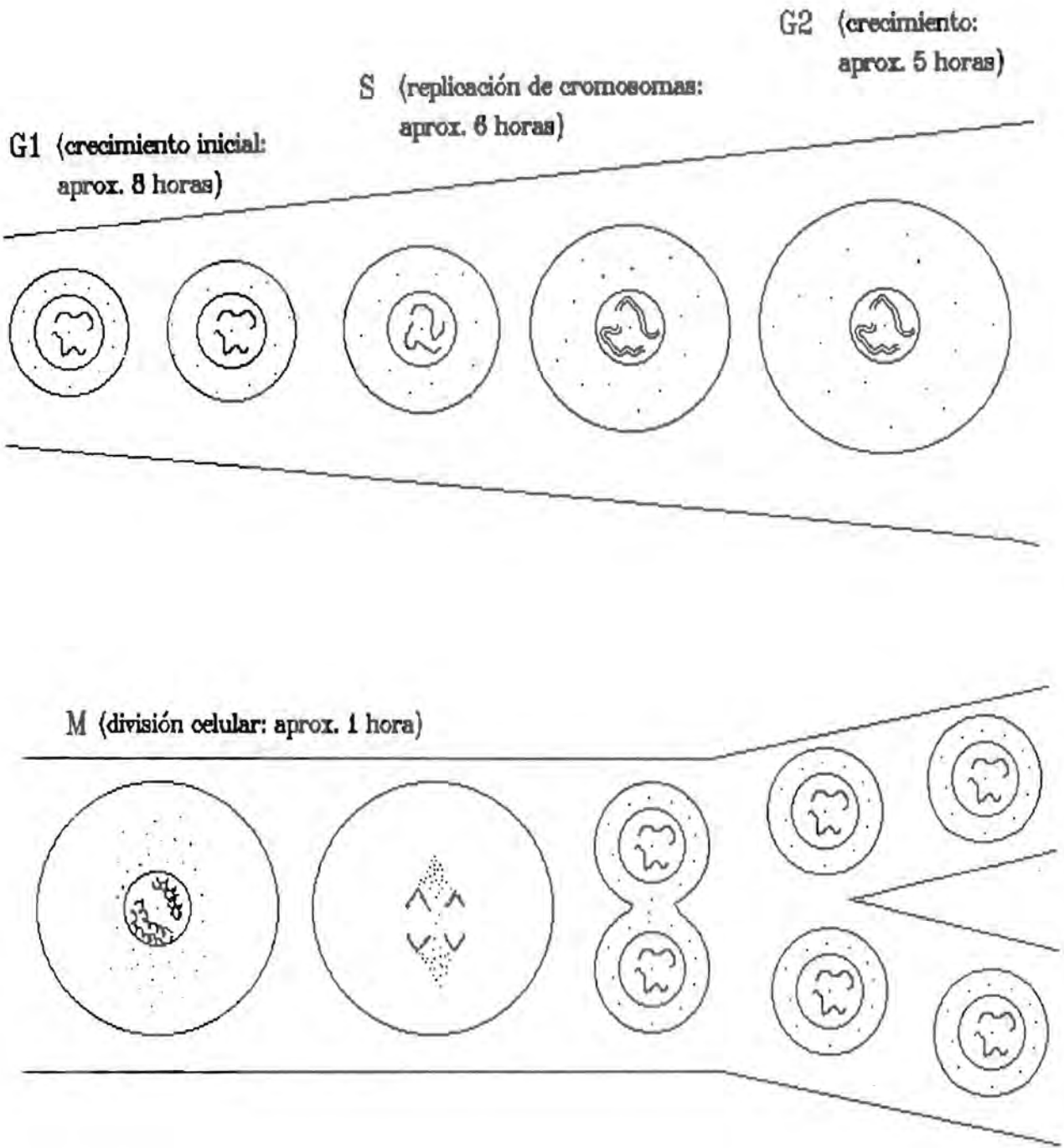


Fig. 1: Fases del ciclo celular (tomado de (31), págs. 56-57)

Un factor muy importante en el ciclo celular son las señales que dan lugar a las transiciones de una fase a otra. Las transiciones más importantes son la de la fase G1 a la fase S y la de la fase G2 a la división, en la primera se inicia la replicación de la información genética, en la segunda la mitosis. Para estudiar los factores que dan lugar a estas transiciones se han fusionado células que se encuentran en distintas fases del ciclo celular. Las células resultantes se denominan híbridas y llevan a cabo los procesos normales <sup>(31)</sup>.

Al fusionar células en la fase S con células en la fase G1 se observó que los núcleos de las células en G1 comenzaron a sintetizar ADN antes de lo normal. Esto demuestra que las células en la fase S contienen algo que dispara la síntesis de ADN y que este algo no está contenido normalmente en las células durante la fase G1. Sin embargo cada una de las células siguió su propio patrón de replicación, esto permite concluir que la señal únicamente dispara el inicio de la fase pero no interviene en su desarrollo.

Si se fusionan células en la fase M con células en la fase G1 o en la fase G2, los cromosomas se condensan - la condensación es el primer paso de la división -, independientemente de que ésta se haya replicado (en G2) o no (en G1), Por otro lado si se mezclan células en la fase S con células en la fase M - es decir en fases no subsecuentes - se encuentra que la cromatina de los núcleos en la fase S se condensa, pero formando pequeños fragmentos; este efecto se conoce como pulverización. Esto demuestra que en la fase M hay algo que obliga a la cromatina a condensarse aunque no esté lista para hacerlo <sup>(31)</sup>.

Estos resultados permiten concluir que los factores que dan lugar a estas transiciones aparecen en cada fase y pueden hacer que una célula no preparada inicie la fase correspondiente.

La fase de división es relativamente simple de describir pero difícil de entender. La célula cambia en muchos aspectos y aparecen en ella nuevas estructuras necesarias únicamente para la división. Ha tomado mucho tiempo estudiar este proceso y todavía quedan preguntas sin respuesta.

## La División Celular

La división celular se realiza en dos etapas: la *mitosis o cariocinesis*, que se refiere al movimiento de cromosomas y la *citocinesis*, que se refiere al movimiento del citoplasma. Durante la primera se reparte el material genético que se duplicó durante la interfase, su objetivo es asegurar la distribución equitativa de cromosomas entre las células hijas <sup>(28)</sup>. Durante la citocinesis se divide la célula en dos y su objetivo es dividir el citoplasma, de modo que los organelos se repartan equitativamente entre ambas células hijas <sup>(46)</sup>.

## Mitosis o Cariocinesis

Para su estudio la mitosis se divide en cuatro fases, definidas un tanto arbitrariamente. A continuación se describen a grandes rasgos.

La primera es la *profase*, que comienza con la condensación de los cromosomas. Los hilos de cromatina se retuercen fuertemente para formar apretados cordones, que se enrollan nuevamente originando otro cordón. Cada cromosoma consta de dos *cromatidas* idénticas, en cada una hay un punto de constricción denominado *cinetocoro* o *centrómero*. Debe aclararse que generalmente se utiliza la misma palabra cromosoma para la cromatida y se habla de cromosomas hermanos. A lo largo de este trabajo se utilizará la palabra cromatida, la palabra cromosoma se referirá al par de cromatidas idénticas.

Esta condensación puede ilustrarse de la siguiente manera:

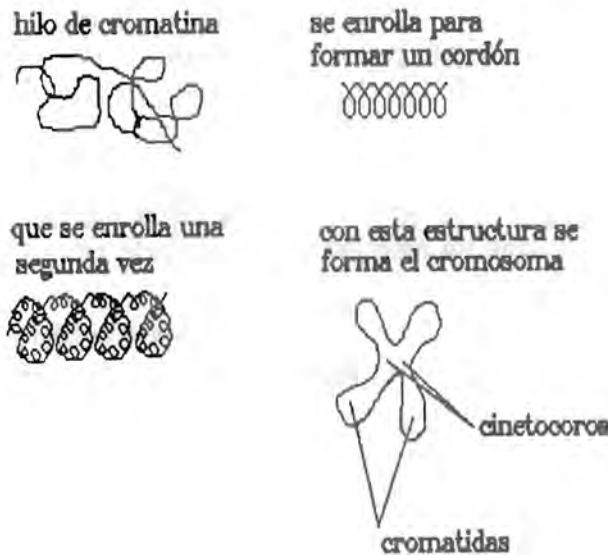


Fig.2: Condensación de un cromosoma

El objetivo de esta condensación es convertir largos y tenues filamentos en masas que pueden moverse libremente y sin enredarse. Totalmente extendida la cromatina de un núcleo humano podría formar un hilo de 10 metros, empaquetado en los cromosomas se presenta como dos juegos de 46 cromosomas (cromatidas bajo la definición anterior, en cuyo caso es un juego de cromosomas), cada uno de unas cuantas micras de longitud <sup>(30)</sup>.

La segunda fase es la *metafase*, durante la cual se desintegra la membrana nuclear permitiendo que el huso mitótico - sistema de fibras - haga contacto con las cromatidas. Los cromosomas se alinean en el ecuador, de tal forma que cada cromatida apunta hacia uno de los polos. En la siguiente fase - la *anafase* - las cromatidas se separan y se mueven hacia los polos. Por último, en la *telofase*, las cromatidas se desenredan y se forma una nueva membrana nuclear alrededor de cada grupo.

La parte celular más importante en esta etapa es el *aparato mitótico*, el cual sólo aparece durante la división, por lo cual ha costado más trabajo estudiarlo <sup>(30)</sup>.

### El Aparato Mitótico

El *aparato mitótico* está formado por dos complejos fibrosos en forma de estrellas, denominados *ásteres*, los cuales se originan en un centro mitótico - también llamado *polo* - formado básicamente por un *centriolo*. Algunas de las fibras de los ásteres terminan en los cromosomas, otras en los polos y otras en la superficie celular. El complejo formado por las dos secciones astrales y los cromosomas se denomina *huso mitótico*, la línea que conecta los dos centros se conoce como *eje del huso* <sup>(28)</sup>.

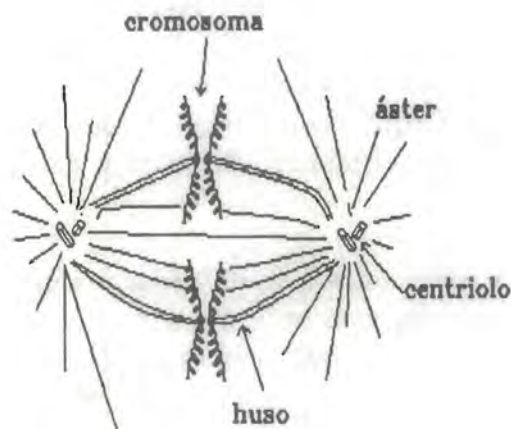


Fig. 3: El aparato mitótico

El centriolo está formado por dos pequeños cilindros perpendiculares, cada uno consta de 9 fibras, cada una de las cuales es un triplete de microtúbulos <sup>(21)</sup>. En la división normal este centriolo se replica durante la interfase, dando lugar a dos centriolos que se mueven hacia los polos de la célula y se convierten en centros mitóticos. Como cada centriolo está cerca de un polo de la célula y es un polo del huso mitótico se les conoce simplemente como polos. Experimentalmente pueden separarse los cilindros del centriolo, en cuyo caso cada uno forma un polo, de modo que se tienen 4 polos y la célula se divide en cuatro <sup>(30)</sup>.

Los complejos fibrosos están formados por *microtúbulos*, fibras huecas delicadas de aproximadamente 24 nm de diámetro, que tienden a ser rectas. Tienen algo de rigidez, pero son suficientemente elásticos para doblarse sin romperse. Estos microtúbulos pueden interconectarse con diferentes tipos de materiales y pueden asociarse con otros tipos de elementos fibrosos <sup>(14)</sup>.

Sus funciones principales son el control de la forma de la célula y de algunas partes de

ésta, así como su movimiento, la definición de ciertos caminos de transporte citoplásmico y la orientación y/o adhesión de materiales en la superficie celular. Las actividades de los microtúbulos están coordinadas por las propiedades funcionales y/o mecánicas de los constituyentes de la célula distintos de los microtúbulos (47).

Una propiedad importante de los microtúbulos es su capacidad de polimerización y depolimerización y de deslizamiento activo en la zona donde se traslapan. Esto puede cambiar la forma de la célula y también producir fuerza. Se ha propuesto que ésta es la propiedad básica para la realización de la mitosis.

La formación de los microtúbulos empieza en regiones citoplásmicas o nucleoplásmicas bien localizadas, denominadas centros de organización de microtúbulos, los cuales son particularmente frecuentes cerca de los centriolos. Los microtúbulos están formados de tubulina, una proteína presente en el citoplasma; las moléculas de tubulina se unen en pares llamados dímeros, los cuales se anexan a las paredes de los microtúbulos dando lugar a la polimerización y se desprenden durante la depolimerización. Durante la interfase los microtúbulos y los dímeros están en equilibrio dinámico, esto es, hay polimerización y depolimerización de microtúbulos, pero el número de éstos y de dímeros se mantiene constante (14).

Los túbulos adyacentes tienen orientaciones bien definidas y algunas veces el número de microtúbulos en una posición particular está exactamente especificado (47). Por esta razón los túbulos tienen una polaridad estructural intrínseca, relacionada con el extremo donde se efectuó la nucleación, es decir, el extremo donde comenzó su formación.

El huso mitótico se forma durante la metafase, al desintegrarse la membrana nuclear se mezclan el citoplasma y el nucleoplasma. Los microtúbulos formados por los polos (microtúbulos polares) penetran las cromátidas y comienza la nucleación de microtúbulos en los cinetocoros (microtúbulos cromosómicos o cinetocóricos).

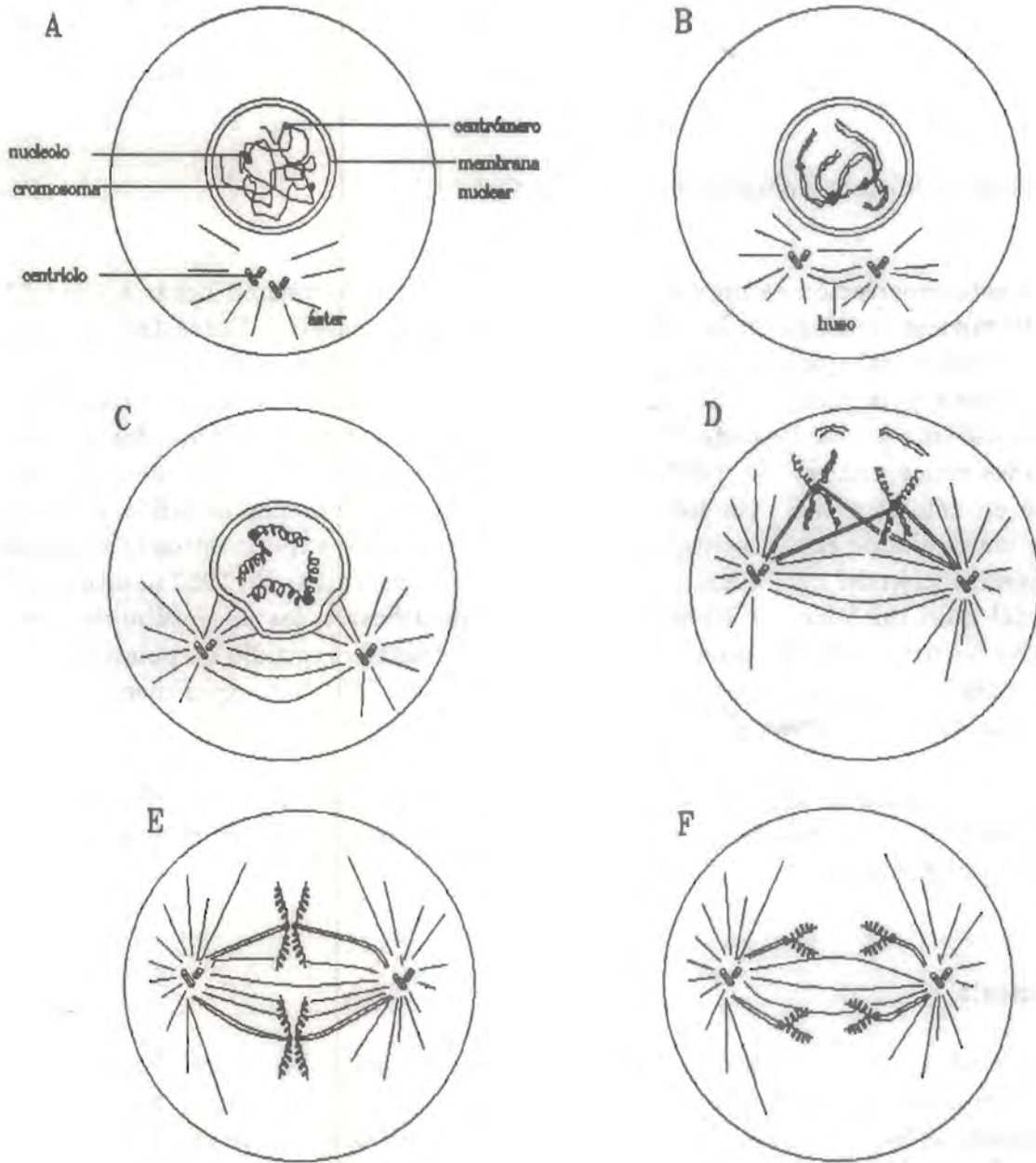
En la metafase los cromosomas se alinean en un plano perpendicular al eje del huso, quedando a distancias iguales de cada polo, gracias a un equilibrio en el número de microtúbulos que van de los cromosomas a cada polo. Es un equilibrio dinámico: al formarse nuevos microtúbulos los cromosomas se mueven, pero siempre tienden al plano central y conforme aumenta el número de túbulos disminuyen las variaciones. Finalmente todos los cromosomas quedan alineados en un plano, conocido como *plano de la metafase* o *plano ecuatorial* (28).

La anafase comienza con la separación de las cromátidas. Los microtúbulos que van de un polo a otro comienzan a crecer, esto hace que el huso se elongue. Pero los microtúbulos que van de cada polo a los cromosomas no crecen, entonces llega un momento en que la fuerza ejercida sobre los cromosomas es suficiente para separar las cromátidas. Todos los cromosomas se dividen simultáneamente, por lo cual el equilibrio se rompe repentinamente y los centros se separan jalando a las cromátidas consigo. La fuerza para este movimiento

se ejerce en gran medida en los cinetocoros, los cuales guían el camino de las cromátidas hacia los polos.

Cada conjunto de cromátidas se agrupa alrededor de un polo y comienza a formarse una nueva membrana nuclear alrededor de él. Esto marca el inicio de la telofase. Los cromosomas se desenredan y quedan como hilos de cromatina.

La mitosis puede representarse esquemáticamente de la siguiente manera:





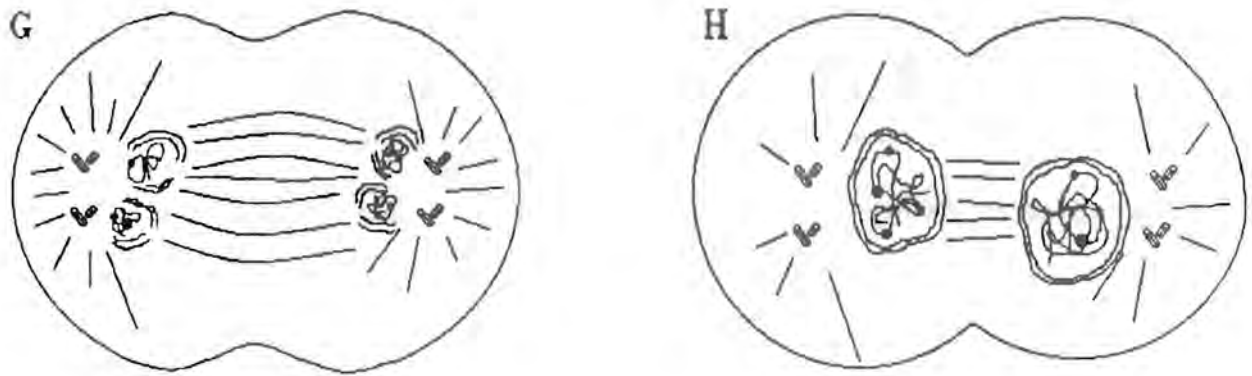


Fig. 4: Fases de la Mitosis (tomado de (30), pág. 288-289)

Aunque esta descripción es muy sencilla, ha tomado mucho tiempo llegar a ella. El estudio de la mitosis comenzó en la segunda mitad del siglo pasado. Entre 1873 y 1912 se publicaron varios trabajos en los que se describieron los movimientos de cromosomas durante la mitosis y la meiosis. Se encontró que los cromosomas se comportan como genes y se pensó que probablemente éstos representaran la manifestación morfológica de estas entidades conceptuales. En 1930 quedó clara la descripción del movimiento de los cromosomas en células vivas. En los años siguientes se hicieron más estudios sobre el movimiento manipulando experimentalmente la célula, con estos experimentos se buscaba no sólo una descripción del movimiento sino también una explicación. En 1952 se estableció la realidad del huso mitótico - y 10 años después se identificaron los microtúbulos como los constituyentes principales de estas fibras. En 1967 comenzó el estudio de polaridades y fuerzas mitóticas y se hicieron experimentos en donde se manipulaban experimentalmente los cromosomas en células vivas <sup>(33)</sup>.

En los últimos años se han estudiado los microtúbulos para entender su función durante la mitosis <sup>(35,24)</sup>, también se ha estudiado el papel de los cinetocoros y los polos <sup>(32)</sup>, así como la polarización de actina y su relación con la división <sup>(26)</sup>.

### Citocinesis

La citocinesis empieza antes de que termine la cariocinesis. En las células animales comienza con la invaginación de la membrana celular, lo cual da lugar a un surco, llamado *surco de segmentación o de contracción*, el cual, al profundizarse, divide la célula en dos. Este surco se forma durante la anafase alrededor de la región del huso que estuvo ocupada por los cromosomas durante la metafase. La posición del aparato mitótico determina tanto la posición como el tiempo de aparición del surco. En las células vegetales se forma, en la misma posición que el surco, una nueva pared que divide la célula.

Aparentemente es un fenómeno muy simple y se ha conocido desde el siglo pasado, sin embargo, aún no se ha explicado satisfactoriamente, ya que precisamente por su simplicidad puede obtenerse el mismo efecto mediante modelos basados en mecanismos físicos diferentes <sup>(41)</sup>. El estudio de la citocinesis se remonta a finales del siglo pasado y desde entonces se han propuesto gran número de mecanismos hipotéticos.

El primer hecho que llama la atención es la posición del surco, la cual queda determinada por la posición del aparato mitótico. Esto sugiere que el aparato mitótico es el principal responsable de la citocinesis, tal como lo es de la cariocinesis, sin embargo, éste no es esencial para este proceso después de la metafase. El aparato mitótico puede extraerse de la célula <sup>(50,18)</sup> o alterarse químicamente <sup>(2)</sup> y la división se termina siempre que estas manipulaciones se realicen durante la anafase o después <sup>(18)</sup>.

También se ha encontrado que poco antes de la invaginación ya no son necesarios los elementos del interior de la célula <sup>(20)</sup>, lo cual sugiere que el factor responsable de la citocinesis se encuentra en la superficie celular.

Con esto se tienen ya dos elementos importantes: el aparato mitótico establece la posición del surco, pero no es esencial para que la célula termine su división, el principal responsable de esto se encuentra en la superficie celular. Pero, ¿cómo determina el aparato mitótico la posición del surco? y ¿cómo se termina la división?

Estas preguntas se han tratado de responder desde hace muchos años, antes de 1950 ya se habían publicado numerosos trabajos sobre este tema, en los cuales se propusieron todos los eventos visibles como causa mecánica principal de la división, como por ejemplo la elongación mitótica (Gray, 1924; Chambers, 1924; Dan y Dan, 1947), el aumento de la superficie (Schectman, 1937; Swann y Mitchison, 1958), la disminución del diámetro ecuatorial (Bütschli, 1876; Ziegler, 1898; Lewis, 1942) y el desplazamiento de citoplasma desde el ecuador hacia los polos (Teichmann, 1903) <sup>(40)</sup>. En esos años se realizaban pocos experimentos y casi no eran citados al proponer un modelo; se propusieron muchos modelos sin comprobar que las fuerzas y los factores mecánicos propuestos pudieran existir en la célula. Cada investigador en esta área proponía un mecanismo propio y no se buscaban métodos para discernir cuál de todos sería el más factible. Esto puede ilustrarse con la siguiente frase: "Generalmente es más fácil proponer una nueva teoría sobre la división celular que poner a prueba una vieja" <sup>(16)</sup>. El tiempo que transcurrió entre el desarrollo de técnicas y equipo adecuado para el análisis experimental de los mecanismos de división celular y su aplicación sistemática es sorprendentemente largo <sup>(40)</sup>.

De 1950 a la fecha se han realizado muchos experimentos alterando las células en distintas etapas de su ciclo; muchos de ellos han dado o buscan dar información sobre los siguientes aspectos de la citocinesis:

i) La duración del periodo durante el cual es posible la interacción entre el aparato mitótico y la superficie.

- ii) La duración mínima del periodo de interacción, necesaria para alterar la superficie celular.
- iii) El momento en que esta alteración se vuelve irreversible.
- iv) La relación entre la distancia del aparato mitótico a la superficie y la actividad de segmentación.
- v) Las partes del aparato mitótico necesarias para establecer el surco.
- vi) La identificación de la región de la superficie que se ve más afectada por el aparato mitótico.

A la fecha no ha podido decirse "éste es el mecanismo correcto" y por lo tanto siguen manejándose varias teorías, todas propuestas hace muchos años. En un principio las teorías más aceptadas se dividían básicamente en dos tipos, las que proponían un papel físico activo para el aparato mitótico y las que postulaban un papel activo para la superficie celular. Las primeras pueden dividirse esencialmente en dos categorías. Una de ellas sugiere que el aparato mitótico lleva a cabo la división directamente al distorsionar o deformar la célula o su superficie por medios mecánicos (Platner, 1886; Rhumbler, 1903; Heilbrunn, 1928; Dan, 1943 y 1948). Esta hipótesis se basaba en la observación de los cambios en la dimensión del aparato mitótico durante el ciclo. La segunda categoría propone que el aparato mitótico divide la célula redistribuyendo y alterando el citoplasma en dos masas alrededor de los centros o polos del huso (Erlanger, 1897; Teichmann, 1903; Danchakoff, 1916; Chambers, 1919; Gray, 1924). Esta hipótesis era consistente con los cambios cíclicos en el tamaño de los centrosomas y los ásteres; en este caso la formación del surco sería un evento pasivo que ocurre cuando el citoplasma se mueve a otro lugar <sup>(40)</sup>. Estas teorías han sido desechadas al demostrar que el aparato mitótico no es esencial para completar la división (aunque sí lo es para iniciarla).

Las teorías que postulan un papel físico activo para la superficie pueden dividirse esencialmente en tres categorías. La primera propone que la superficie lleva a cabo la división por expansión o contracción activa, y la segunda propone que lo hace por relajación. Ambas proposiciones son consistentes con los cambios observados en la superficie celular durante el ciclo. La tercera atribuye la formación del surco a una reorganización del citoplasma en el plano ecuatorial cerca de la superficie, la cual resultaba en la formación de superficie nueva en el surco. Se propusieron varias estructuras para realizar esta tarea, las cuales no han sido demostradas ni refutadas con los experimentos más recientes. Por lo tanto esta teoría casi no se maneja actualmente.

Como la formación del surco sólo es posible si aparecen diferencias regionales en el comportamiento superficial antes de la segmentación <sup>(45)</sup> y el aparato mitótico no es necesario después de la metafase, es razonable suponer que el proceso se realiza en varias etapas relativamente independientes. En la primera el aparato mitótico altera la superficie,

en la segunda la superficie alterada organiza el mecanismo de división y en la última el mecanismo de división constriñe la célula activamente.

Para las etapas segunda y tercera las teorías más aceptadas son tres y están basadas en las primeras dos que se mencionaron en el párrafo anterior:

*teoría de expansión polar*

*teoría de constricción ecuatorial*

*teoría de relajación polar*

La primera propone que un crecimiento activo y la expansión de las regiones polares son la causa de que se hunda la superficie ecuatorial dando lugar al surco. Esta teoría supone que la superficie ecuatorial mantiene las características que anteriormente tenía toda la superficie.

La teoría de constricción ecuatorial propone que las células se dividen por un anillo ecuatorial de material contráctil. Esta teoría se apoya en la presencia de un haz de microfilamentos que rodea a la célula a manera de anillo en el fondo del surco inmediatamente por debajo de la membrana celular: en esta región los microfilamentos están orientados paralelamente al plano de división. Este haz de microfilamentos se denomina *anillo contráctil*.

La teoría de relajación polar sugiere que la superficie polar se relaja, permitiendo que la superficie ecuatorial, que mantiene las características anteriores, se contraiga.

Las últimas dos teorías se basan en el hecho de que la posibilidad de contracción en la superficie ecuatorial rebasa la de los polos; sin embargo, en la teoría de constricción ecuatorial esto se debe al aumento de esta posibilidad en el ecuador, mientras que en la de relajación polar se debe a la disminución en los polos. Ambas teorías explican la división normal así como la división en algunas células alteradas, aunque no en todas.

La experimentación ha ayudado a distinguir entre causa y efecto, y ha reducido el número de mecanismos posibles al ponerlos a prueba alterando las células; pero también ha disminuido la variedad de células estudiadas. La durabilidad, transparencia y regularidad en la forma de segmentación de los huevos de invertebrados marinos, particularmente de los erizos de mar, son propiedades muy convenientes para la experimentación <sup>(40)</sup>. Las células de tejidos vertebrados responden de manera similar, pero sí varían en su forma, en el tamaño relativo del aparato mitótico y en algunos otros componentes, lo cual debe tenerse en cuenta en la elaboración de hipótesis.

Los experimentos más recientes han buscado tanto la relación entre el aparato mitótico y la posición del surco, como el mecanismo físico que termina la división. Para el establecimiento del surco es necesario que la distancia de separación entre los ásteres y la distancia entre éstos y la superficie no rebasen ciertos umbrales, que se encuentran relacionados <sup>(37)</sup>, es decir, si partiendo de la posición normal se aumenta la distancia entre los centros astrales, es necesario disminuir la distancia entre éstos y la superficie para que se forme el surco.

Esto sugiere que los ásteres, que forman parte del aparato mitótico, son los responsables de la diferenciación superficial.

En 1961 R. Rappaport realizó el siguiente experimento que reafirma esta hipótesis: Introduciendo una pequeña esfera de vidrio en un huevo de erizo de mar, hizo que éste tomara la forma de un toroide. Los ásteres quedaron en una de sus mitades, el surco se formó entre ellos y después de la primera división la célula adquirió forma de herradura, encontrándose los núcleos en sus extremos. Al prepararse la siguiente división se formaron dos aparatos mitóticos dentro de una misma célula - uno de cada núcleo - en la parte central de la herradura se juntaban los ásteres sin que hubiera cromosomas o huso mitótico. Sin embargo, en este lugar se formó otro surco poco después de que se formara en los lugares esperados <sup>(39)</sup>.

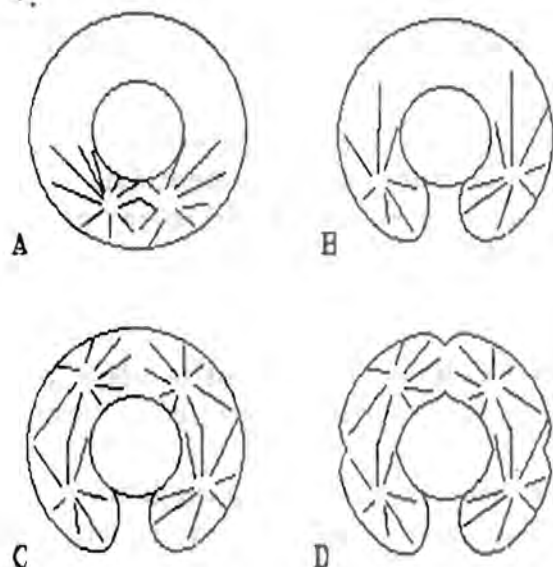


Fig. 5: División de un huevo de erizo de mar en forma de toro (tomado de (39) pág. 173)

Este experimento demostró que los ásteres son capaces de inducir la formación del surco, existen otros experimentos que han mostrado que todas las estructuras fibrilares del aparato mitótico son capaces de inducir la formación de este surco si se encuentran en la relación geométrica adecuada. Esto se ha encontrado deformando la célula, presionándola o perforándola, así como sacando los ásteres. Se ha concluido que son varias las estructuras capaces de inducir el surco, pero como los ásteres se encuentran en todas las células y el surco se forma durante la anafase, fase en que los ásteres tienen su tamaño máximo, se ha aceptado que son ellos los responsables de inducir la formación del surco en la división celular normal <sup>(41)</sup>.

Estos experimentos dan información sobre la relación espacial entre el aparato mitótico y la superficie celular; pero también hay una relación temporal entre ellos. Ya se mencionó que el aparato mitótico puede extraerse de la célula después de la metafase sin bloquear la división. Este tipo de experimentos se han repetido en distintas células, encontrándose básicamente el mismo resultado. Esto muestra que al comenzar la anafase ya ha termi-

nado el periodo mínimo de interacción entre el aparato mitótico y la superficie, pero no cuándo comienza. Para responder esta pregunta es necesario controlar el momento en que comienza la interacción y observar bajo qué circunstancias se forma el surco. El inicio de la interacción puede controlarse cambiando la posición del aparato mitótico o acercando una parte de la superficie que normalmente se encuentre fuera de la zona de interacción, de modo que quede dentro de ésta.

Al realizar experimentos de este tipo se encuentra que un mismo aparato mitótico puede establecer más de un surco, en el erizo de mar puede establecer hasta 17 surcos en un lapso de 24.5 minutos. Cada uno aparece entre uno y dos minutos después de mover el aparato mitótico. El tiempo mínimo de interacción, es decir, el tiempo mínimo que debe permanecer el aparato mitótico en cierta posición, es de aproximadamente un minuto <sup>(40)</sup>. El tiempo que transcurre entre el final del periodo de interacción y el inicio de la formación del surco puede ser necesario para la organización del mecanismo de división.

Estos experimentos demuestran que bajo condiciones geométricas alteradas el aparato mitótico y la superficie pueden interaccionar durante más tiempo del necesario, lo cual sugiere que en la célula normal el periodo de interacción comienza cuando el aparato mitótico ha crecido hasta alcanzar la distancia requerida a la superficie y puede acabar porque sus componentes activos se separan.

Otro factor importante que debe considerarse en el estudio de la división celular son los cambios en las propiedades físicas durante el ciclo celular.

Durante el ciclo de división ocurren varios cambios en las propiedades mecánicas de las células. La resistencia a la deformación aumenta durante la citocinesis, lo cual puede asociarse con cambios en el grosor y en el módulo de elasticidad de la superficie o con cambios en la tensión superficial. La resistencia a la deformación depende de las propiedades viscoelásticas de estructuras superficiales y de la presión interna. Tanto en mediciones de elasticidad como en mediciones de compresión se ha encontrado que la resistencia aumenta rápidamente después de la metafase, alcanzando su máximo exactamente antes de la división después de la cual cae rápidamente. Esto tiene por lo menos una influencia indirecta en la división <sup>(9)</sup>.

La viscosidad del citoplasma también cambia durante el ciclo celular. Aumenta durante la metafase hasta que empieza la segmentación. Esto sugiere que la consistencia del citoplasma está relacionada con la estructura astral, sin embargo, ni el endoplasma ni el aparato mitótico participan físicamente en la citocinesis, de modo que estos cambios posiblemente no estén involucrados directamente en el mecanismo de división.

En los siguientes capítulos se presentarán algunos de los modelos basados en las observaciones y resultados experimentales descritos en este capítulo.

MODELOS  
EN  
DIVISION  
CELULAR

En este capítulo se presentarán algunos modelos que tratan de explicar alguna fase de la división celular. No existe ningún modelo que explique la división celular completa, es decir, la mitosis y la citocinesis. Los modelos para la mitosis están basados en las características del aparato mitótico. Sin embargo, como la estructura del huso es lábil y compleja y la fuerza neta necesaria para mover los cromosomas es pequeña, hay varios mecanismos que la explican. El modelo más simple está basado en la polimerización y depolimerización de microtúbulos. Otro modelo propone un sistema de deslizamiento de filamentos<sup>(22)</sup>. El tercero se basa en los sistemas de actomiosina y es resultado de trabajos que describen la presencia de actina y miosina, probablemente en concentraciones altas, en el huso mitótico.

### **Modelos basados en las propiedades de los microtúbulos**

Para explicar la mitosis existen básicamente dos modelos basados en la existencia de los microtúbulos y en sus propiedades: en el primero, se propone que los microtúbulos son los generadores de la fuerza necesaria para llevar a los cromosomas al plano de la metafase y para separarlos; en el segundo, se postula que son sólo los reguladores de este proceso y que la fuerza se genera por otro mecanismo.

#### **Los microtúbulos como generadores de fuerza**

El modelo que propone a los microtúbulos como generadores de fuerza ya se describió a grandes rasgos en el primer capítulo al hablar de su papel en la mitosis, aquí se dará una descripción más detallada. La metafase y la anafase pueden considerarse como las fases más importantes de la mitosis; en la primera se alinean los cromosomas en el Ecuador, en la segunda se separan hacia los polos. Si estos procesos no se realizan correctamente la información genética en las células hijas quedará alterada. Estas dos fases pueden explicarse basándose únicamente en las propiedades conocidas del huso y en la propiedad de los microtúbulos de polimerizarse y depolimerizarse.

La metafase es igual en todas las células, aunque puede resultar de distintas configuraciones en la fase anterior, es decir, la profase. Básicamente se habla de dos caminos para la formación del huso. En el primero, los centros mitóticos o polos se separan cuando la envoltura nuclear está intacta, lo hacen por el crecimiento de un delgado haz de fibras, que se encuentra entre ellos y que formará el huso central. Cuando estos centros se encuentran en polos opuestos del núcleo, crecen microtúbulos a partir de éstos para formar los ásteres y se desintegra la membrana nuclear, permitiendo que los microtúbulos hagan contacto con los cromosomas en los cinetocoros. En el segundo, los centros mitóticos todavía están cerca del núcleo cuando comienza a desintegrarse la membrana nuclear, entonces los cromosomas se unen al huso cuando éste se está elongando.

Lo que varía es el tiempo al cual se desintegra la envoltura nuclear en relación al



tiempo en que se forma el huso así como la distancia que se han separado los centros mitóticos cuando esto sucede. En ambos casos los microtúbulos que salen de los centros hacen contacto con los cromosomas en el cinetocoro y ejercen una fuerza sobre ellos. Estas fuerzas están dirigidas hacia los polos y, en general, la fuerza neta sobre un cromosoma se anula sólo cuando hay equilibrio. Esto sucede cuando ese cromosoma se encuentra en el plano ecuatorial, ya que entonces la fuerza hacia cada polo es igual.

El huso de la metafase resulta de un equilibrio estático entre fuerzas si se postulan los siguientes principios funcionales <sup>(34)</sup>:

- 1.- El ensamble de túbulos del huso está controlado por los polos y los cinetocoros.
- 2.- Existen interacciones laterales atractivas entre los túbulos, lo cual hace que éstos se orienten paralelamente.
- 3.- Las fuerzas actúan sobre los cinetocoros para jalarlos en la dirección del polo hacia el cual apuntan.

Esto puede ilustrarse de la siguiente manera:

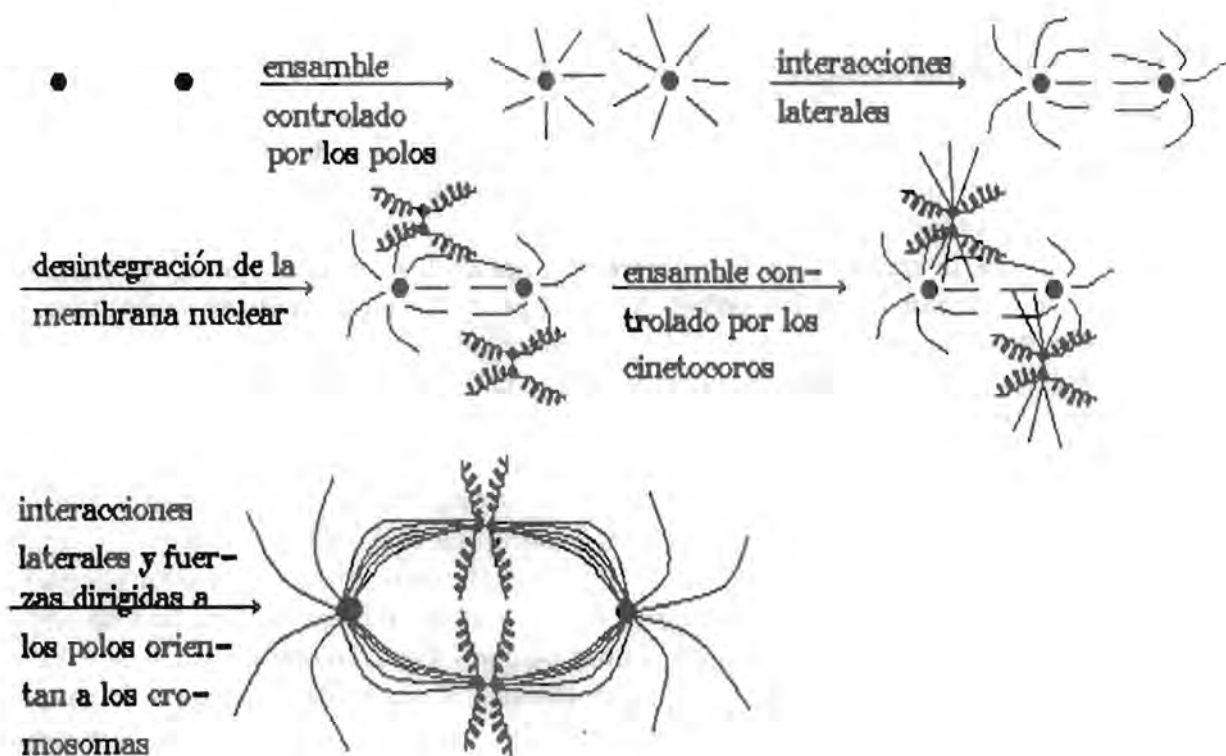


Fig. 6: "Camino" a la metafase (tomado de (34))

La siguiente fase es la anafase, que por conveniencia se divide en dos eventos: el movimiento de los cromosomas hacia los polos del huso (anafase A) y la separación de los polos (anafase B). Ambas fases pueden explicarse por polimerización y depolimerización de microtúbulos. Los túbulos que van de los cromosomas a los polos en cada mitad del huso se depolimerizan y al hacerlo se acortan jalando los cromosomas hacia los polos - anafase A. Por otro lado el huso se alarga por polimerización de las fibras de la interzona, que es la zona donde se encontraban los cromosomas durante la metafase. Estas fibras van de un polo al otro y al alargarse empujan los polos hacia lados opuestos, separándolos - anafase B.

Esto puede ilustrarse de la siguiente manera:

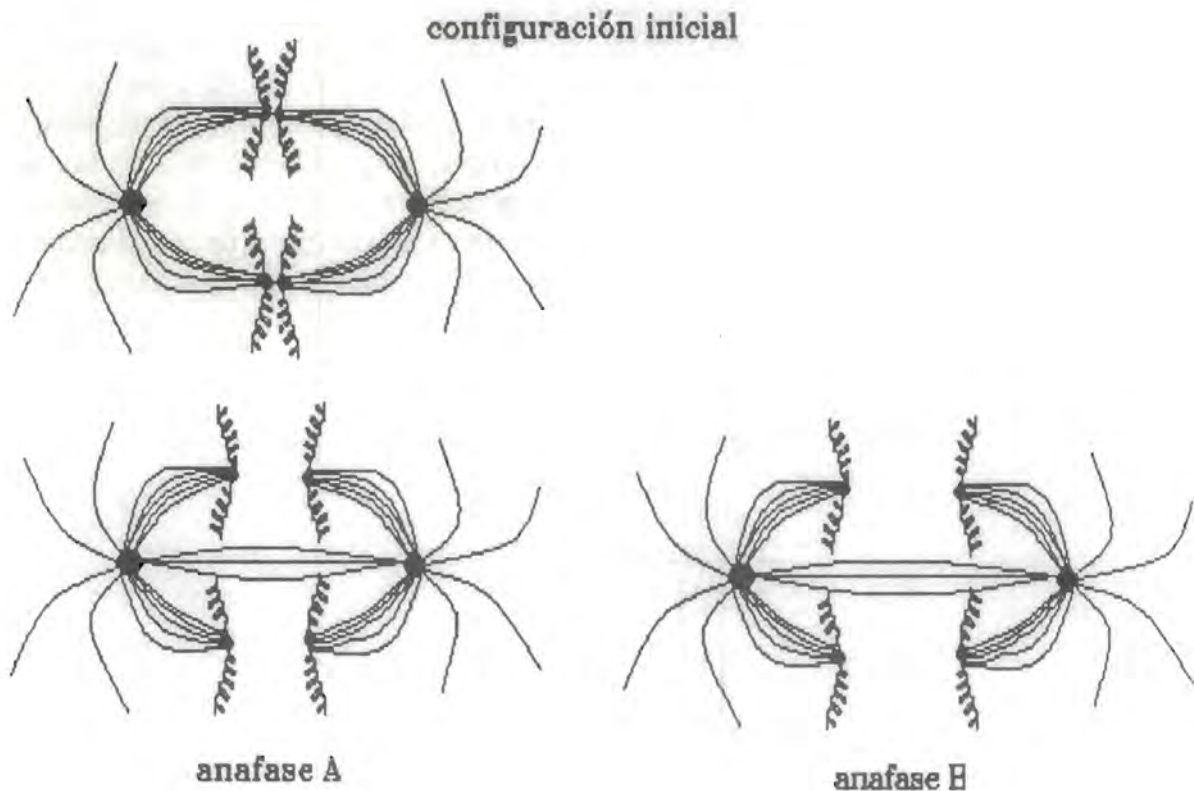


Fig. 7: Anafase

Este es un modelo sencillo para explicar la mitosis y se basa en las propiedades bien establecidas de los componentes del huso y de los microtúbulos, así como en la observación, hecha *in vitro*, de que el movimiento del cromosoma a lo largo de los microtúbulos no requiere ni ATP ni GTP - las dos formas de energía almacenada en la célula <sup>(27)</sup>. Esto implica que el movimiento pudiera estar manejado por energía procedente de un cambio en la conformación de la tubulina desensamblada, debe recordarse que el ensamble y desensamble de microtúbulos está gobernado por la razón relativa de ganancia y pérdida de tubulina.

Por otro lado, como la depolimerización ocurre en el punto en que los microtúbulos están unidos a los cinetocoros, el movimiento también podría resultar de la difusión del cinetocoro sobre el microtúbulo. Estas observaciones, hechas *in vitro*, apoyan este modelo <sup>(27,7)</sup> y se ha propuesto que *in vivo* también es válido.

El modelo expuesto supone que los microtúbulos pueden ejercer la fuerza necesaria tanto para mover lo cromosomas como para separar los polos. La fuerza que puede generar un microtúbulo al polimerizarse puede calcularse de la siguiente forma <sup>(17)</sup>:

### Fuerza generada por polimerización

Esta fuerza puede calcularse en dos pasos. Primero se considera el polímero inmerso en una solución y bajo la acción de una fuerza externa, esto constituye un sistema que puede caracterizarse termodinámicamente. Se calcula el potencial químico para los monómeros que forman el polímero, el cual depende de la fuerza aplicada al polímero. A continuación se supone que el polímero se encuentra entre dos barreras fijas y que la solución, en la que está sumergido, tiene una concentración de monómeros libres que permite el crecimiento. Se calcula el potencial químico de éstos y se encuentra que es mayor que el de los monómeros en el polímero; al crecer el polímero aumenta su potencial y lo hace hasta igualarse al externo. En ese momento se obtiene la fuerza máxima que puede ejercerse por polimerización. A continuación se harán estos cálculos.

Primero se considera un polímero bajo la acción de una fuerza externa.

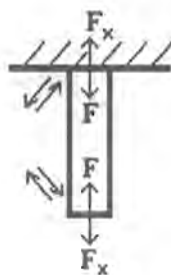


Fig. 8: Polímero bajo la acción de una fuerza externa (tomado de (17), pág. 44)

Se supone que el polímero está fijo de un lado y que se le aplica una fuerza en el otro extremo ( $F_x$ ), ya sea estirándolo o comprimiéndolo. Aparece una fuerza dentro del polímero ( $F$ ), en dirección opuesta, pero como hay equilibrio mecánico se cumple la relación  $F = F_x$ . Además puede haber intercambio de monómeros entre el polímero y la solución en que éste se encuentra.

Este sistema puede caracterizarse termodinámicamente con las siguientes variables:  
 $L$  = longitud

$N$  = número de monómeros que forman el polímero

$T$  = temperatura

$F$  = fuerza

$\mu$  = potencial químico de los monómeros que forman el polímero.

$S$  = entropía

Se define  $l = \frac{L}{N}$  la longitud del polímero por monómero. Sea  $l_0$  el valor de esta longitud cuando la fuerza aplicada sobre el polímero es nula ( $F_x = F = 0$ ). Como la fuerza en el polímero depende del estiramiento, esto es  $F = F(l)$ , puede desarrollarse en series alrededor de  $l = l_0$ :

$$F = F(l_0) + \left. \frac{dF}{dl} \right|_{l=l_0} (l - l_0) + \dots$$

A primer orden se tiene

$$F = a(l - l_0)$$

donde  $a$  es una constante.

Esta es la ley de Hooke para el polímero y en general es una buena aproximación <sup>(16)</sup>. De esta expresión se despeja la longitud en función de la fuerza y de la longitud inicial:  $l = \frac{F}{a} + l_0$ .

Utilizando la ecuación de Gibbs-Duhem y la definición de la longitud del polímero por monómero, se tiene

$$d\mu = -\frac{S}{N}dT - l dF$$

Sustituyendo la expresión encontrada para esta longitud, la ecuación resulta

$$d\mu = -\frac{S}{N}dT - \left(\frac{F}{a} + l_0\right)dF$$

Integrando esta expresión puede obtenerse el potencial químico:

$$\mu = -\int \frac{S}{N}dT - \frac{F^2}{2a} - l_0 F$$

El potencial químico de los monómeros en el polímero cuando no hay fuerza aplicada se denota  $\mu_0$  y está dado por  $\mu_0 = -\int \frac{S}{N}dT$

Entonces el potencial químico es

$$\mu = \mu_0 - l_0 F - \frac{F^2}{2a}$$

Como el término  $\frac{F^2}{2a}$  resulta despreciable <sup>(17)</sup>, ya que la fuerza es del orden de  $10^{-10}$  N, esta expresión se reduce a:

$$\mu = \mu_0 - l_0 F$$

Este es el potencial químico para los monómeros dentro del polímero en función de la fuerza en él.

Utilizando esta expresión se encontrará ahora la fuerza de polimerización, esto es, la fuerza que puede ejercer el polímero al crecer. Para ejemplificar el cálculo se supone que el polímero se encuentra entre dos barreras fijas.

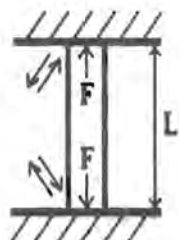


Fig. 9: Polímero entre dos barreras fijas (tomado de (17), pág. 72)

Para que haya polimerización es necesario que la concentración de monómeros libres en la solución ( $c$ ) sea mayor que la concentración crítica para el crecimiento del polímero ( $c_e^0$ ). Inicialmente la fuerza es cero, pero por la polimerización la fibra tiende a crecer y como no puede, ejerce una fuerza  $F$  sobre las barreras.

El potencial para los monómeros libres en la solución es  $\mu_s = \mu_s^0 + kT \ln(c)$  donde  $\mu_s^0$  es la energía libre por monómero y  $k$  es la constante de Boltzmann. Para los monómeros del polímero el potencial químico inicialmente (esto es, en ausencia de fuerza y en equilibrio con  $c_e^0$ ) es  $\mu_0 = \mu_s^0 + kT \ln(c_e^0)$ . Como la concentración de monómeros en la solución es mayor que la concentración a la cual se encuentra en equilibrio el monómero ( $c > c_e^0$ ), el potencial químico es mayor para los monómeros libres que para los que están dentro del polímero. En consecuencia algunos monómeros libres se van a asociar al polímero, por lo cual aparece una fuerza  $F$  y el potencial químico de los monómeros en el polímero resulta

$$\mu = \mu_0 - l_0 F = \mu_s^0 + kT \ln(c_e^0) - l_0 F$$

Esta fuerza es negativa, ya que al derivar la expresión  $\mu = \mu_0 - l_0 F$  se tomó la dirección positiva de  $F$  hacia el centro del polímero. Consecuentemente el potencial de los monómeros en el polímero aumenta y lo hace hasta que es igual al potencial de los monómeros libres, esto es hasta que  $\mu = \mu_s$ . Entonces la máxima fuerza que puede ejercerse por polimerización es aquella para la cual se cumple esta condición, por lo que queda definida por

$$\mu_s^0 + kT \ln(c) = \mu_s^0 + kT \ln(c_e^0) - l_0 F$$

De aquí se obtiene

$$F = -\frac{kT}{l_0} \ln\left(\frac{c}{c_e^0}\right)$$

Por lo tanto, la fuerza que puede ejercer un microtúbulo por polimerización está dada por

$$F = -\frac{kT}{l_0} \ln\left(\frac{c}{c_0}\right)$$

Esta fuerza resulta del orden de  $10^{-11}$  N por microtúbulo <sup>(3)</sup> y la fuerza observada durante la anafase es del mismo orden <sup>(27)</sup>, lo cual muestra que los microtúbulos sí pueden ejercer la fuerza necesaria, pero no demuestra que el modelo descrito antes sea el modelo para explicar la mitosis.

### El huso como regulador de la anafase

El segundo modelo propone que el huso - y por tanto los microtúbulos - sólo regula la anafase, pero que la generación de fuerza ocurre por otro camino. Este modelo se basa en experimentos en la levadura *Saccaromyces cerevisiae* <sup>(23)</sup>.

Se estudia únicamente la anafase B, ya que durante ésta el huso consta de un solo microtúbulo y en la metafase es más complicado. En ésta el huso consta de 10 microtúbulos continuos que van de un polo al otro y de 34 microtúbulos discontinuos - 17 microtúbulos de cada polo al nucléoplasma. La polaridad de los microtúbulos no está bien establecida, pero se supone que de los 10 continuos 5 parten de cada polo. De ser así, este huso puede representarse de la siguiente manera:

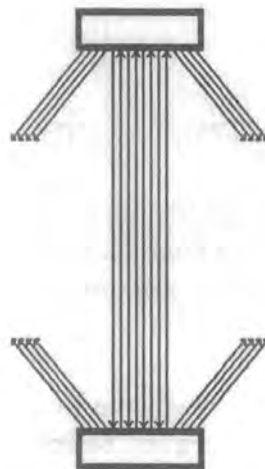


Fig. 10: Diagrama del huso durante la metafase (tomado de (23), pág. 504) En esta figura no se muestran todos los microtúbulos.

Se ha demostrado que el número de microtúbulos continuos disminuye hasta que sólo queda uno cuando el huso tiene una longitud de aproximadamente  $4 \mu m$ . Por esta razón, la elongación subsecuente, hasta alcanzar su longitud final de  $8 \mu m$ , no puede deberse a la interacción entre túbulos adyacentes. Estos resultados sugieren que la elongación del huso se debe únicamente a la polimerización de microtúbulos.

Sin embargo, el hecho de que el número de microtúbulos disminuya hace improbable que el huso esté generando la fuerza para separar los polos, pero puede estar actuando como regulador de otro mecanismo para la generación de fuerza. Correlacionando el número de microtúbulos continuos con los cambios en la velocidad de elongación del huso se ha encontrado que la velocidad de separación de los polos podría estar regulada por el número de microtúbulos y su razón de polimerización <sup>(23)</sup>.

La elongación del huso se muestra en el siguiente diagrama, en el que se observan también la disminución en el número de microtúbulos y la polaridad de éstos.

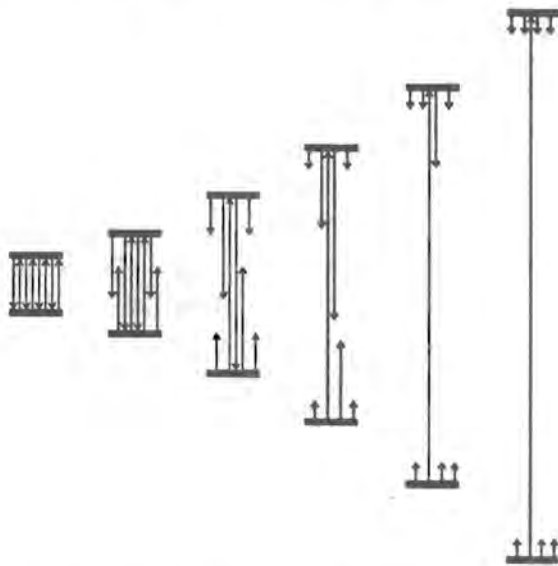


Fig. 11: Elongación del huso (tomado de (23), pág. 505)

Con base en estas observaciones se propone que el huso mitótico sólo tiene una función reguladora, pero entonces debe suponerse además la existencia de un sistema generador de fuerza que separe los polos y sea independiente de los microtúbulos del huso. Por lo tanto el siguiente paso es buscar este sistema.

Como este modelo está basado en observaciones hechas en la levadura *Saccharomyces cerevisiae* y en ella la membrana nuclear permanece intacta durante la mitosis, existe la posibilidad de que la generación de fuerza sea una propiedad intrínseca de esta membrana. Otra posibilidad es que la generación de fuerza se lleve a cabo mediante un sistema similar al que utilizan algunas células para el movimiento del núcleo. Un tercer candidato es un sistema de actomiosina. Para encontrar cuál es el mecanismo que genera la fuerza deben realizarse más experimentos.

Como ya se dijo antes se han encontrado actina y miosina en la célula, esto ha servido de base para proponer mecanismos para la mitosis basados en sistemas de actomiosina. Sin embargo hay autores que describen evidencia experimental de que la miosina no está involucrada en el movimiento de cromosomas. Usando algunos anticuerpos es posible

hacer experimentos para encontrar qué sustancias son necesarias en los distintos procesos biológicos. En particular para ver si la miosina es necesaria pueden hacerse experimentos con antimiosina.

Mabuchi y Okuno <sup>(29)</sup> encontraron que al inyectar antimiosina a la célula se bloquea la citocinesis, pero no la división del núcleo. Kiehart et al. <sup>(22)</sup> hicieron otros experimentos con anticuerpos y encontraron que ninguno de los dos eventos de la anafase se veía afectado al inyectar antimiosina a la célula - aún en dosis ocho veces mayores que la suficiente para inhibir la citocinesis. Estos resultados sugieren que la miosina no está involucrada en la mitosis, aunque no la descartan.

### Modelo Mecanoquímico

La generación de fuerza por un sistema de actomiosina puede explicarse mediante este modelo, desarrollado por G. Oster y G. Odell <sup>(36)</sup>, aplicable a muchos procesos biológicos, en particular al movimiento de cromosomas y a la citocinesis.

La actina es una proteína larga en forma de filamento compuesta de muchas cadenas de polipéptidos y la miosina es otra molécula larga formada de dos cadenas de polipéptidos trenzadas en forma de hélice. Cuando se tiene una sola molécula se habla de un monómero de miosina, cuando se tienen varias moléculas unidas se habla de oligómeros. En presencia de  $Ca^{2+}$  la actina y la miosina pueden asociarse dando lugar a la actomiosina, lo cual da una solución más viscosa. La actomiosina se disocia en presencia de ATP y  $Mg^{2+}$ . Un ciclo de asociación y disociación de actomiosina permite generar fuerza.

Esto puede ilustrarse en un pequeño elemento de citoplasma. La actina, la miosina y la actomiosina pueden encontrarse en dos estados, denominados gel y sol. El gel es un fluido muy viscoso con la consistencia de la gelatina - de ahí su nombre. El sol es un fluido poco viscoso, en el cual las uniones entre las proteínas que lo forman son menos sólidas. Pueden pasar de un estado a otro por la acción de otras proteínas: las enzimas que favorecen las uniones entre las proteínas favorecen el estado gel, las que rompen este estado para pasar al sol son aquéllas que rompen estas uniones.

La actina en estado de gel es capaz de soportar esfuerzos mecánicos pasivamente, pero para que haya una generación activa de fuerza debe asociarse con la miosina para formar la actomiosina, ya que ésta es la que puede generar fuerza. Esto es posible si hay moléculas de miosina presentes y si la actina tiene extremos libres que puedan asociarse con la miosina; éste no es el caso si la red de actina está completamente en estado de gel, por lo cual debe cambiar parcialmente de estado.

El ion de calcio,  $Ca^{2+}$ , activa las enzimas que llevan a cabo la solación, creándose así los extremos libres que pueden ligar la miosina para formar los complejos contráctiles. El mismo ión promueve la formación de oligómeros de miosina a partir de monómeros y la



asociación de las cadenas de miosina a los filamentos de actina. Además activa la enzima ATPasa, iniciando así la liberación de energía necesaria para la contracción activa.

Si se contrae un elemento de volumen, éste transmite esfuerzos a los elementos de volumen que lo rodean, los cuales se expanden hasta que se alcanza un nuevo estado de equilibrio. Esta expansión de los elementos vecinos puede estimular su contracción, generando así una ola de contracción que se expande. Cuando se contrae el elemento original, aumenta su presión hidrostática, esto hace que el citosol (citoplasma en estado de sol) se bombee a los alrededores. Este líquido lleva consigo parte del  $Ca^{2+}$  que inició la contracción, elevando así la concentración de  $Ca^{2+}$  en este nuevo elemento de volumen. Además el  $Ca^{2+}$  se difunde. De esta forma el  $Ca^{2+}$  puede alcanzar el nivel suficiente para iniciar el ciclo de solación y contracción en este nuevo elemento, el proceso se repite y la ola de contracción avanza. Sin embargo, su alcance está limitado, porque al avanzar, el  $Ca^{2+}$  se diluye - avanza como una onda esférica y por tanto disminuye su concentración - y llega un momento en que ya no es suficiente para iniciar el ciclo.

Sin embargo, debe considerarse un factor más: cada elemento de volumen tiene su "almacén" de  $Ca^{2+}$  - asociado a las vesículas de la membrana. Este  $Ca^{2+}$  puede liberarse por dos mecanismos. Por un lado puede haber liberación de  $Ca^{2+}$  por estimulación de  $Ca^{2+}$ , esto es, la concentración de  $Ca^{2+}$  alcanzada por el bombeo y la difusión del elemento original al nuevo elemento sobrepasa un mínimo y estimula la liberación del  $Ca^{2+}$  almacenado. Por otro lado al estirar los elementos de volumen se estimula mecánicamente la liberación del  $Ca^{2+}$ . Esta liberación de  $Ca^{2+}$  evita que éste se diluya y mantiene la propagación de la ola de contracción.

Estas observaciones servirán de base al modelo para la generación de fuerza en el citogel y pueden resumirse de la siguiente forma: Los niveles de  $Ca^{2+}$  regulan el equilibrio sol-gel del citoplasma al regular el número de uniones actina-actina y la longitud promedio de los filamentos de actina. El mismo  $Ca^{2+}$  inicia la contracción activa del gel de actomiosina. Por otro lado cada elemento de volumen tiene asociado su almacén de calcio en las vesículas correspondientes. Elevando los niveles locales de  $Ca^{2+}$  sobre un valor umbral o por un esfuerzo mecánico en el citogel se estimula una liberación autocatalítica del  $Ca^{2+}$ .

Debe agregarse que existen otras sustancias químicas, que pueden disparar esta cadena, por lo cual se hablará de una sustancia química "gatillo", que se denotará con la letra  $c$ , en lugar del  $Ca^{2+}$  que se mencionó anteriormente.

Se estudiará lo que implican las propiedades anteriores en el comportamiento esfuerzo-deformación del citogel, considerando un pequeño cilindro de citogel de longitud  $L_0$  y sección transversal  $A_0$ . Al someter el cilindro a un esfuerzo axial  $\sigma$  se estira a una longitud  $L$  y se contrae su sección transversal a un valor  $A$ . Se define la deformación en la dirección  $z$  como

$$\epsilon = \epsilon_{zz} = (L - L_0)/L_0$$

Se busca describir la respuesta mecanoquímica del cilindro al variar la tensión y la con-

centración de sustancia gatillo.

En ausencia de sustancia gatillo la respuesta mecánica del citogel es pasiva y tiene la siguiente forma:

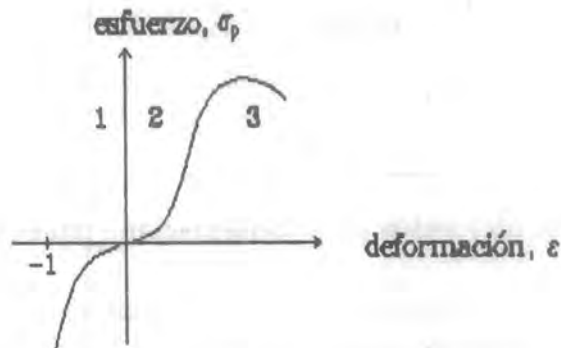


Fig. 12: Respuesta mecánica del citogel en ausencia de sustancia gatillo (tomado de (36), pág. 336)

Inicialmente la deformación alinea las fibras, elevando la constante del cilindro, de modo que el crecimiento de la tensión es rápido (2), pero llega un punto en que las fibras se rompen (3). Si se comprime el cilindro (1), inicialmente hay poca resistencia a la compresión, pero el cilindro no puede ser comprimido a longitud nula, por lo que la tensión debe hacerse infinita (negativa) cuando  $L$  se aproxima a cero, es decir, cuando  $\epsilon$  tiende a menos uno.

La respuesta activa del citogel en presencia de sustancia gatillo, para una longitud fija del cilindro, tiene la siguiente forma:

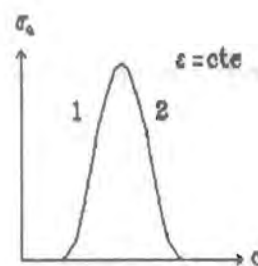


Fig. 13: Respuesta activa del citogel en presencia de sustancia gatillo (tomado de (36), pág. 336)

La tensión generada por el cilindro aumenta por el trabajo de la "maquinaria contráctil", pero sólo hasta cierto punto: la sustancia gatillo activa enzimas de solación, necesaria para la creación de tensión (1), sin embargo cuando hay demasiado sol, el citoplasma ya no puede sostener la tensión y por tanto ésta cae (2).

La respuesta activa del citogel como función de la deformación a una concentración

fija de sustancia gatillo es:

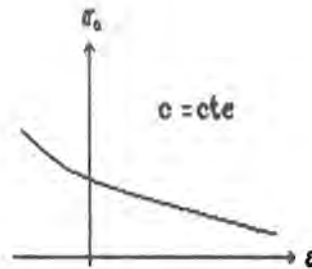


Fig. 14: Respuesta del citogel como función de la deformación (tomado de (36), pág. 336)

La tensión disminuye al aumentar la deformación. La generación activa de tensión se basa en el deslizamiento de los filamentos, al contraerse una unidad aumenta el número de fibras traslapadas, aumentando la fuerza entre ellas.

Sumando las contribuciones pasiva y activa se obtiene la respuesta mecanoquímica del citogel, ésta depende de la deformación y de la cantidad de sustancia gatillo.

Hasta aquí se ha hablado del gel de actina como algo fijo, pero éste también tiene su propia dinámica, ya que la actina puede ensamblarse y desensamblarse por polimerización y depolimerización. Estas propiedades también deben incluirse en el modelo.

A continuación se derivará el modelo matemático en el caso unidimensional.

Se estira un cilindro de citogel de longitud  $L_0$  a una longitud  $L$ , como  $\epsilon = (L - L_0)/L_0$  entonces  $L = L_0(1 + \epsilon)$ . Como el volumen se conserva, el área transversal después de la elongación es  $A = A_0/(1 + \epsilon)$

Si el cilindro fuese un cuerpo elástico pasivo, su respuesta mecánica estaría dada por

$$\sigma = E\epsilon + \mu \frac{\partial \epsilon}{\partial t}$$

donde

$\sigma$  es la tensión aplicada por unidad de área (la tensión neta queda dada por el producto de esta cantidad y el área después de la deformación  $A$ )

$E$  es la constante elástica

$\mu$  es la viscosidad del citogel

Sin embargo, el citogel es un cuerpo activo, entonces debe modificarse esta relación. En primer lugar se vio ya que la respuesta no es lineal, porque las fibras se alinean, esto puede introducirse considerando que la constante elástica es una función de la deformación y de la concentración de sustancia gatillo. La componente pasiva de la elasticidad del citogel puede escribirse entonces como

$$\sigma_p = E_p(\epsilon, c)\epsilon$$

Esta componente debe cumplir

$$\lim_{\epsilon \rightarrow \infty} \sigma_p = 0$$

ya que eventualmente las fibras se rompen.

Además debe considerarse la contribución entrópica a la elasticidad pasiva del citogel, ésta está dada por

$$\sigma_E = \chi RT \left( \lambda - \frac{1}{\lambda^2} \right)$$

donde

$\lambda = \frac{L}{L_0} = \epsilon + 1$  es la razón de estiramiento

$\chi$  es la concentración de uniones actina-actina, es una función decreciente de la concentración de sustancia gatillo, ya que al aumentar ésta disminuye el número de uniones.

$T$  es la temperatura absoluta

$R$  es la constante de los gases

(Apéndice 1)

Sustituyendo  $\lambda$  podemos escribir esta ecuación como

$$\sigma_E = E_E(\epsilon, c)\epsilon$$

donde

$$E_E(\epsilon, c) = RT\chi(c) \frac{\epsilon^2 + 3\epsilon + 3}{(\epsilon + 1)^2}$$

Esta ecuación cumple la condición

$$\lim_{\epsilon \rightarrow -1} \sigma_E = -\infty$$

Con esto se tiene la contribución elástica pasiva, que puede escribirse como

$$\sigma = E(\epsilon, c)\epsilon$$

donde  $E(\epsilon, c)$  incorpora la no linealidad debida al alineamiento de las fibras, la elasticidad entrópica (que es la expresión anterior) y la solación. Dar una expresión completa de esto es muy complicado, pero para el presente modelo bastan estas ideas cualitativas.

Lo anterior modela la contribución pasiva, además debe modelarse la contribución activa de las fuerzas de tracción. Sea  $n(z, t)$  la densidad de unidades de contracción, esto es, de fibras contráctiles; es una función que depende de la posición y también del tiempo,

ya que hay polimerización y depolimerización de fibras. Sea  $\tau(n, \epsilon, c)$  la tracción por fibra; ésta depende de la densidad de fibras, porque al haber más fibras hay más probabilidad de traslape y por tanto cada una es más fuerte; depende también de la deformación, ya que ésta puede aumentar o disminuir el traslape, y de la concentración de sustancia gatillo, ya que ésta regula el equilibrio sol-gel. La contribución activa a la tensión queda dada entonces por

$$\sigma_a = \tau(n, \epsilon, c)n$$

Se propone que a  $n$  y  $c$  fijos  $\tau$  es proporcional al área transversal del cilindro, i.e.  $\tau \propto \frac{1}{1+\epsilon}$  y que es una función creciente sigmoideal de la sustancia gatillo.

La tensión elástica total queda dada por la suma de las contribuciones pasiva y activa:

$$\sigma_{el}(\epsilon, c) = E(\epsilon, c)\epsilon + \tau(n, \epsilon, c)n$$

Esta es una superficie empírica, ya que no se obtuvieron  $E$  y  $\tau$  de primeros principios.

Por último, debe modelarse la tensión viscosa, se tomará como fricción lineal, esto es,

$$\sigma_{visc} = \mu(c) \frac{\partial \epsilon}{\partial t}$$

donde  $\mu$  es la viscosidad, que depende de los niveles locales de sustancia gatillo, ya que ésta activa las enzimas de solación y gelación. La transformación de gel a sol es similar a una transición de fase y está caracterizada por una curva sigmoideal como se muestra en la siguiente gráfica.

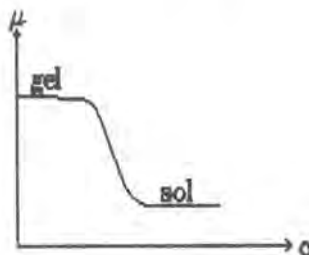


Fig. 15: Transformación gel - sol (tomado de (36), pág. 339)

Con todo esto el tensor de esfuerzos está dado por

$$\sigma = \mu \frac{\partial \epsilon}{\partial t} + E(\epsilon, c)\epsilon + \tau(n, \epsilon, c)n$$

Para obtener esta expresión se consideró que la tensión en un punto es función sólo de la deformación en ese punto, pero para un material fibroso la tensión en un punto también proviene de otros puntos porque las fibras se extienden por distancias relativamente grandes, por lo tanto, debe modificarse el segundo término, es decir, la elasticidad elástica pasiva.

Se considera un nodo en la red de fibras; las fibras que inciden en ese nodo tienen propiedades elásticas ligeramente distintas, por lo cual se deformarán distintas cantidades y generarán distintos esfuerzos:  $\sigma_k = E_k \epsilon_k$ . El esfuerzo promedio en ese nodo es

$$\langle \sigma_k \rangle = \frac{1}{k} \sum \sigma_k = \frac{1}{k} \sum E_k \epsilon_k$$

En el límite continuo, se define el esfuerzo promedio como

$$\langle \sigma \rangle = \frac{1}{2r} \int \sigma(z+r) dr$$

y la constante elástica promedio como

$$\langle E \rangle = \frac{1}{2r} \int E(z+r) dr$$

Sin embargo, para definir el promedio de la deformación deben considerarse la conectividad de la red y la distribución de longitudes internodales, de modo que la deformación promedio se define mediante un promedio pesado, en el que la función de peso incluye las consideraciones anteriores:

$$\langle \epsilon \rangle = \frac{1}{2r} \int_{z-r}^{z+r} W(z+r) \epsilon(r) dr$$

Haciendo una expansión del integrando en series de Taylor se obtiene

$$\sigma = E\epsilon + E' \frac{\partial^2 \epsilon}{\partial x^2}$$

Se define  $\beta = -\frac{E'}{E}$  de modo que

$$\sigma = E(\epsilon - \beta \frac{\partial^2 \epsilon}{\partial x^2})$$

El coeficiente  $\beta$  debe ser positivo para que la expresión anterior represente elasticidad pasiva.

Finalmente se obtiene el tensor de esfuerzos:

$$\sigma = \mu(c) \frac{\partial \epsilon}{\partial t} + E(\epsilon, c) [\epsilon - \beta \frac{\partial^2 \epsilon}{\partial x^2}] + \tau(n, \epsilon, c) n$$

Ahora  $\epsilon = (L - L_0)/L_0 = u/L_0$  donde  $u = L - L_0$  es el desplazamiento y  $L_0$  es la longitud inicial del cilindro que está en la dirección  $z$ ; para cilindros infinitesimales se

obtiene entonces  $\epsilon = \frac{\partial u}{\partial x}$ . Por lo tanto el tensor de esfuerzos para un cilindro infinitesimal es:

$$\sigma = \mu(c) \frac{\partial}{\partial t} \left( \frac{\partial u}{\partial x} t \right) + E \left( \frac{\partial u}{\partial x}, c \right) \left[ \frac{\partial u}{\partial x} - \beta \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} \right] + \tau \left( n, \frac{\partial u}{\partial x}, c \right) n$$

Para que cada cilindro (un elemento de volumen) esté en equilibrio mecánico con los elementos adyacentes deben igualarse las fuerzas que actúan sobre él y la divergencia del tensor de esfuerzos. En el caso unidimensional que se está tratando se obtiene

$$F = \frac{\partial \sigma}{\partial x}$$

En el citogel (en el modelo unidimensional) la fuerza proviene de la adhesión del citogel cortical a la membrana celular y al citoesqueleto subcortical, formado por microtúbulos, fibras intermedias y láctices. Esta fuerza puede aproximarse por una fuerza elástica lineal:

$$F = su$$

Por lo tanto, la ecuación de equilibrio mecánico para un cilindro de citogel en el caso de pequeñas deformaciones es

$$\frac{\partial}{\partial z} \{ \mu(c) u_{xt} + E(u_x, c) [u_x - \beta u_{xxx}] + \tau(n, u_x, c) n \} - su = 0$$

donde los subíndices denotan derivadas parciales.

Esta es la ecuación de equilibrio mecánico, para tener un sistema de ecuaciones completo deben obtenerse ecuaciones para  $n$ , la densidad de unidades contráctiles, y para  $c$ , la concentración de sustancia gatillo.

Ignorando la posibilidad de polimerización y depolimerización de las fibras se puede tomar la ecuación de continuidad (en una dimensión) como ecuación para  $n$ :

$$\frac{\partial n}{\partial t} + \frac{\partial nu_x}{\partial x} = 0$$

Las fibras pueden polimerizarse y depolimerizarse en respuesta a las condiciones mecánicas y químicas locales. Entonces debe introducirse la concentración de monómeros  $m(z, t)$ , se considera que los monómeros están en equilibrio local con las fibras. Para tomar en cuenta esta propiedad se agrega un término de reacción,  $P(m)$ , de modo que la ecuación que modela la concentración de fibras contráctiles es:

$$\frac{\partial n}{\partial t} = - \frac{\partial}{\partial z} \left( n \frac{\partial u}{\partial t} \right) + P(m)$$

Ahora debe introducirse también la ecuación para la concentración de monómeros, en principio tiene la misma forma que la de la concentración de fibras,

$$\frac{\partial m}{\partial t} = - \frac{\partial J_m}{\partial x} - P(m)$$

donde  $J_m$  es el flujo de monómeros

Se toma  $-P(m)$  ya que se supone equilibrio entre la concentración de monómeros y la de fibras.

El flujo de monómeros consiste de dos términos: difusión pasiva y convección:

$$J_m = D \frac{\partial m}{\partial x} + m v_c$$

donde

$D$  es la constante de difusión para los monómeros

$v_c$  es la velocidad con la cual los monómeros se mueven por convección con el citosol.

Se supone que el gel es un medio poroso y que la velocidad del fluido (sol) obedece la ley de Darcy, de modo que

$$v_c - \frac{\partial u}{\partial t} = \kappa \frac{\partial p}{\partial x}$$

donde

$\kappa$  es la permeabilidad del gel y

$p$  es la presión hidrostática local.

Además se supone que la presión es una función monótona decreciente de la deformación y que sólo depende de ésta, entonces  $\frac{\partial p}{\partial x} = \frac{\partial p}{\partial \epsilon} \frac{\partial \epsilon}{\partial x}$

La ecuación para la concentración de monómeros resulta entonces:

$$\frac{\partial m}{\partial t} = D \frac{\partial^2 m}{\partial x^2} - m \frac{\partial}{\partial z} \left[ \frac{\partial u}{\partial t} + \kappa \frac{\partial p}{\partial \epsilon} \frac{\partial \epsilon}{\partial x} \right] - P(m)$$

Por último, debe modelarse la concentración de la sustancia gatillo,  $c$ , se parte de la ecuación de continuidad y se agrega un término por la liberación autocatalítica de sustancia gatillo y otro por el realmacenamiento para obtener la ecuación de conservación:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = -\nabla \cdot J + A(c, \epsilon) - r(c)$$

donde

$J$  es el flujo de la sustancia gatillo

$A(c, \epsilon)$  da la liberación autocatalítica de esta sustancia y

$r$  es la razón de realmacenamiento.

El flujo de la sustancia gatillo también tiene dos componentes: difusión y convección:

$$J = -D_c \nabla c + v_c c$$

donde

$D_c$  es el coeficiente de difusión para  $c$  y

$v_c$  es nuevamente la velocidad convectiva



La liberación de sustancia gatillo tiene dos caminos: estimulación por sustancia gatillo y estimulación mecánica. Entonces  $A$  es una función sigmoideal creciente de  $c$  - esto modela la estimulación por sustancia gatillo - y es una función lineal en  $\epsilon$  - esto modela la estimulación mecánica. En particular se toma la siguiente forma para  $A$ :

$$A(c, \epsilon) = \frac{\alpha c^2}{1 + \delta c^2} + \gamma \epsilon$$

donde

$\gamma$  es la razón de liberación y

$(\alpha, \delta)$  caracterizan la liberación autocatalítica.

La cinética de realmacenamiento se supone de primer orden:

$$r(c) = rc$$

Con esto se tiene la ecuación para  $c$

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \frac{\alpha c^2}{1 + \delta c^2} + \gamma \epsilon - rc + D \nabla^2 c - \nabla \cdot (v_c c)$$

Con esto se tiene el modelo completo:

Consta de la ecuación de fuerza

$$\frac{\partial}{\partial z} \{ \mu(c) u_{xt} + E(u_x, c) [u_x - \beta u_{xxx}] + r(n, u_x, c) n \} - su = 0$$

y de las ecuaciones de conservación:

para las fibras de actomiosina:

$$\frac{\partial n}{\partial t} = - \frac{\partial}{\partial z} (n \frac{\partial u}{\partial t}) + P(m)$$

para los monómeros:

$$\frac{\partial m}{\partial t} = D \frac{\partial^2 m}{\partial x^2} - m \frac{\partial}{\partial z} \left[ \frac{\partial u}{\partial t} + \kappa \frac{\partial p}{\partial c} \frac{\partial c}{\partial x} \right] - P(m)$$

para la sustancia gatillo:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \frac{\alpha c^2}{1 + \delta c^2} + \gamma \epsilon - rc + D \nabla^2 c - \nabla \cdot (v_c c)$$

Este sistema de ecuaciones ya se ha aplicado a distintos procesos biológicos, como son las ondas de contracción en la corteza <sup>(8)</sup> y la formación de patrones y puede aplicarse también a la división celular <sup>(36)</sup>.

El último problema que se tratará en este capítulo se refiere a la orientación del huso mitótico:

### Orientación de los husos

La teoría que se presentará a continuación fue desarrollada por Matthew Bjercknes <sup>(3)</sup> y está basada en una ecuación para la fuerza ejercida sobre los polos del huso por la interacción de los microtúbulos astrales con la superficie celular.

La posición y orientación del huso mitótico determinan el plano de la citocinesis, por esto es importante estudiar el mecanismo de orientación del huso. En la anafase éste es una estructura relativamente rígida con un áster en cada polo y los microtúbulos astrales crecen hasta alcanzar la superficie celular.

Los microtúbulos pueden ejercer fuerza basándose en su capacidad de polimerización, por consiguiente podrían ejercer fuerza sobre el huso si están en contacto con la superficie celular u otras estructuras internas. Esta fuerza podría determinar la posición del huso. A continuación se derivará una expresión para la fuerza ejercida por cada microtúbulo para después encontrar la fuerza total sobre un áster.

Como los túbulos astrales son relativamente largos (su longitud es mayor que  $1 \mu m$ ) no se puede tomar la fuerza de polimerización como la fuerza que éstos ejercen, ya que se doblan con fuerzas menores. Entonces se tomará como fuerza ejercida por los microtúbulos la fuerza de flexión de éstos.

La fuerza crítica de flexión para una varilla larga y delgada de sección transversal circular está dada por

$$F = \frac{\pi^3 ER^4}{4L^2}$$

donde

$E$  es el módulo de Young

$R$  es el radio de la varilla

$L$  es la longitud de la varilla

(Apéndice 2)

Tomando esta expresión para un microtúbulo, puede calcularse la fuerza de flexión de éste. Se ha calculado que el módulo de Young para un microtúbulo es aproximadamente de  $1.1 \times 10^7 \frac{N}{m^2}$  <sup>(3)</sup>, y el radio de un microtúbulo típico es de  $1.4 \times 10^{-8} m$ . Entonces considerando un microtúbulo de  $50 \mu m$  de longitud se obtiene una fuerza de flexión del

orden de  $10^{-15} N$  (3). La fuerza necesaria para rotar el huso en el citoplasma es del mismo orden (3).

De este modo la fuerza necesaria para hacer rotar al huso es del orden de la fuerza ejercida por un microtúbulo astral antes de doblarse. Esto sugiere que un áster con varios miles de túbulos tiene una función importante en la posición del huso.

Conocida la fuerza ejercida por cada microtúbulo debe conocerse la densidad de túbulos, que interactúan con la superficie celular, para poder conocer la fuerza total. Como los túbulos salen radialmente del áster, el número de túbulos que interactúan con el elemento de superficie decrece con la distancia de este elemento al áster.

Sean  $\vec{r}$  el vector que representa un punto de la superficie y  $\vec{a}$  el vector que representa un áster. Sea  $q$  el número de microtúbulos que nacen en este áster y supongamos que están distribuidos uniformemente. En este caso la densidad de túbulos de este áster que interactúan con el elemento de superficie en  $\vec{r}$  es

$$n = \frac{q(\vec{r} - \vec{a}) \cdot \hat{n}}{4\pi\|\vec{r} - \vec{a}\|^3}$$

Sustituyendo  $L = \|\vec{r} - \vec{a}\|$  en la expresión para la fuerza se obtiene

$$F = -\frac{\pi^3 ER^4}{4\|\vec{r} - \vec{a}\|^3} (\vec{r} - \vec{a}) \cdot \hat{i}$$

De modo que la fuerza que ejercen sobre el áster todos los túbulos astrales que interactúan con el elemento de superficie  $dA$  está dada por

$$df_i = -\frac{q(\vec{r} - \vec{a}) \cdot \hat{n}}{4\pi\|\vec{r} - \vec{a}\|^3} \frac{\pi^3 ER^4}{4\|\vec{r} - \vec{a}\|^3} (\vec{r} - \vec{a}) \cdot \hat{i} dA$$

$$df_i = -\alpha \frac{(\vec{r} - \vec{a}) \cdot \hat{n} (\vec{r} - \vec{a}) \cdot \hat{i}}{\|\vec{r} - \vec{a}\|^6} dA$$

donde

$$\alpha = \frac{1}{16} q \pi^2 ER^4$$

Aquí puede verse que la forma de la célula es importante en la definición de la posición del huso, ya que la fuerza que actúa sobre el áster depende de ella. La fuerza total está dada por

$$f_i = -\alpha \int_S \int \frac{(\vec{r} - \vec{a}) \cdot \hat{n} (\vec{r} - \vec{a}) \cdot \hat{i}}{\|\vec{r} - \vec{a}\|^6} dA$$

donde  $S$  es la superficie de la célula, que puede incluir estructuras internas con las que también hagan contacto los microtúbulos.

La posición de equilibrio de un áster queda definida por la posición ( $a$ ) en que la fuerza sobre él se anula. En este caso, es decir, suponiendo una fuerza por microtúbulo inversamente proporcional al cuadrado de la longitud del túbulo, existe una única posición de equilibrio para un áster aislado dentro de una superficie cerrada. Esta resulta independiente de las condiciones iniciales y depende sólo de la forma de la célula.

Para derivar esta expresión se supuso que la distribución de los túbulos era uniforme, esta suposición es válida, ya que el número de microtúbulos astrales en un áster es muy grande.

El huso mitótico tiene dos centros astrales, uno en cada polo, entonces se ejerce una torca sobre el huso. Las posiciones esperadas del huso son entonces aquéllas para las cuales tanto la fuerza como la torca netas son cero.

La ventaja de esta teoría es que como sólo se buscan posiciones de equilibrio sólo es necesario conocer la fuerza relativa de los ásteres y no su fuerza absoluta. Si los ásteres son simétricos, basta conocer la geometría de la célula y la longitud del huso, ya que la constante  $\alpha$ , en la cual aparecen otras propiedades del áster como son el número de microtúbulos y el módulo elástico, es la misma para ambos ásteres y se cancela al buscar la posición de equilibrio.

Esta teoría intenta explicar la posición del huso en la mitosis astral, para explicar la mitosis anastral deben buscarse otros mecanismos. En células astrales, la teoría debe dar los mejores resultados si se aplica al final de la anafase, porque entonces el huso y las fibras astrales están totalmente desarrolladas y la geometría celular es relativamente estable,

Un factor importante es que esta teoría es una teoría de equilibrio, por lo cual es válida sólo si el huso tiene tiempo de alcanzar el equilibrio antes de la citocinesis. En ciertos casos debe considerarse también el estado en que se encuentra el huevo debido a las divisiones anteriores. Además si la célula tiene una gran cantidad de yema y el huso es pequeño, puede necesitarse un tratamiento viscoelástico de la yema.

Esta teoría debe probarse comparando sus predicciones con resultados experimentales. El autor <sup>(3)</sup> analizó patrones de segmentación en anfibios. El huevo fertilizado se consideró como una esfera con una capa de yema en la parte inferior. En cada división se encontraron la posición y la orientación estables del huso resolviendo la ecuación anterior. La teoría pone el primer huso paralelo a la capa de yema y centrado en el eje de simetría (Fig. 16A). La primera división resulta entonces vertical; en la segunda la posición estable del huso es horizontal y paralela al plano de división anterior (Fig. 16B). El segundo plano de división resulta vertical y perpendicular al primero. La siguiente división depende de la cantidad de yema. Si la capa es pequeña, los husos toman una posición prácticamente vertical y el tercer plano de división resulta horizontal y paralelo a la capa de yema (Fig. 16C). Esta secuencia se asemeja mucho al desarrollo de la especie *Xenopus laevis*.

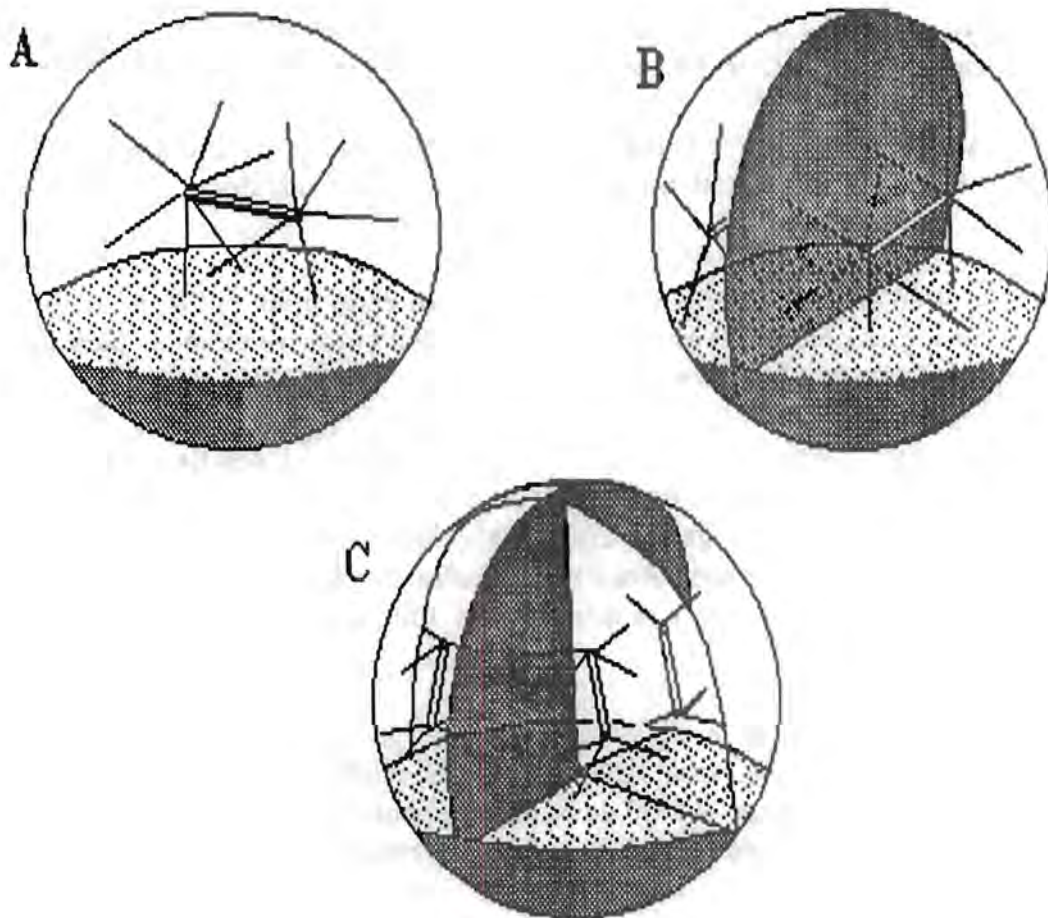


Fig. 16: Posición teórica del huso en un embrión esférico (tomado de (3) pág. 1415)

También podrían analizarse los experimentos que alteran la geometría de las células, pero para esto deben tenerse medidas precisas de la geometría celular, la distribución de yema y la posición del huso.

TEORIAS  
DE  
RELAJACION ASTRAL  
Y  
CONSTRICCIÓN ECUATORIAL

En este capítulo se tratará la citocinesis, profundizando las ideas mencionadas en el primer capítulo con el fin de proponer un modelo.

La mitosis y la citocinesis son los mecanismos fundamentales en la división celular y trabajan en concordancia: el surco siempre bisecta al aparato mitótico después de que los cromosomas se separaron y emigraron <sup>(48)</sup>. Esto ocurre aunque el surco no quede en el ecuador, esto es, aunque el aparato mitótico no esté centrado en la célula. El aparato mitótico, en particular los ásteres, pone las condiciones para la formación del surco, pero no tiene un papel activo en ésta.

El responsable de la contracción activa se encuentra en la superficie celular, específicamente en la corteza, que es la región subyacente a la membrana, podría decirse su cara interior. Aquí hay una red compleja de filamentos de actina y proteínas asociadas, como la miosina. Esta capa tiene propiedades elásticas y viscosas y mantiene una tensión isotrópica que resiste la deformación <sup>(6)</sup>. Sin embargo, durante la división, su estructura y su composición cambian, los filamentos de actina y las moléculas de miosina se concentran y se orientan en la región del surco, se forma el anillo contráctil. La actina y la miosina siguen presentes en toda la célula, pero su concentración es mucho mayor en el anillo.

La formación del surco requiere ATP y se bloquea con antimiosina. Por lo tanto parece probable que los mecanismos generadores de fuerza estén basados en sistemas de actomiosina <sup>(48)</sup>, y tengan un comportamiento como el que describe el modelo mecanoquímico presentado en el capítulo anterior. Probablemente esté regulada por calcio, ya que inyecciones intracelulares de calcio y la aplicación superficial de ionóforos de calcio producen contracciones corticales <sup>(13,44)</sup>, esto es, contracciones en la corteza.

La dureza cortical y la presión hidrostática interna aumentan poco antes de la formación del surco y comienzan a decrecer cuando éste aparece. Estos cambios ocurren cíclicamente aun en células sin núcleos, que por tanto no se dividen. Esto indica que estos cambios pertenecen a una activación general de la corteza, que es independiente de la presencia del aparato mitótico.

Esto significa que hay dos fases en la citocinesis, una activación cortical inicial, que es independiente de la presencia del núcleo y del aparato mitótico, y una interacción entre la corteza activada y el aparato mitótico para producir el surco <sup>(43)</sup>.

Se puede inducir la contracción de cualquier parte de la corteza; entonces una pregunta central en el estudio de la citocinesis se refiere a la creación del anillo contráctil como respuesta a la presencia de dos ásteres cercanos <sup>(48)</sup>. Básicamente existen dos posibilidades, puede crearse por ensamble nuevo de fibras o por la recolección y la orientación de los elementos corticales contráctiles, que inicialmente estaban dispersados y orientados al azar. La evidencia existente actualmente apunta hacia esta segunda proposición, se ha observado por ejemplo flujo de estructuras superficiales hacia el surco en algunos macrófagos <sup>(25)</sup>; sin embargo, la evidencia es todavía escasa. Actualmente se están realizando experimentos

que buscan la comprensión de la formación del surco †.

La segunda pregunta importante es ¿cómo se determina la posición del surco? Esta pregunta todavía no se ha respondido; se sabe que hay un estímulo proveniente de los ásteres, pero no se sabe si produce la relajación o la contracción en la corteza afectada.

Existen dos tipos de mecanismos hipotéticos:

i) Los ásteres emiten un estímulo de relajación, que tiene un máximo en los polos, porque las áreas ecuatoriales están más lejos.

ii) Los ásteres emiten un estímulo de contracción que es máximo en el ecuador, porque el máximo traslape de estímulo ocurre entre los ásteres.

Se han hecho muchos experimentos deformando la célula y/o cambiando la posición del aparato mitótico. Sin embargo, la interpretación de sus resultados es complicada, porque las distorsiones causan varios cambios simultáneos.

Para que se produzca un surco es necesario que, en el plano entre los ásteres, el estímulo de relajación sea mínimo o el estímulo de contracción sea máximo. En ambos casos la tensión en esta región resulta máxima y se crea un gradiente de tensión. Los elementos contráctiles se mueven siguiendo este gradiente, formando el anillo contráctil que constriñe la célula.

Cuando el estímulo es de relajación puede ilustrarse este movimiento con una analogía: Supóngase que se cubre una pequeña esfera deformable con una red elástica apretada y que ésta se relaja en los polos cortando algunos hilos. La tensión en el resto de la red jala todos los hilos hacia el centro de la esfera y al mismo tiempo los orienta, esto forma un anillo que constriñe la esfera, como puede apreciarse en la siguiente figura:



† White, J.G., comunicación personal





Fig. 17: Formación del anillo contráctil (tomado de (6), pág. 884)

La pregunta principal se refiere entonces a la naturaleza del estímulo. En una célula animal típica el aparato mitótico tiene la siguiente forma durante la metafase:

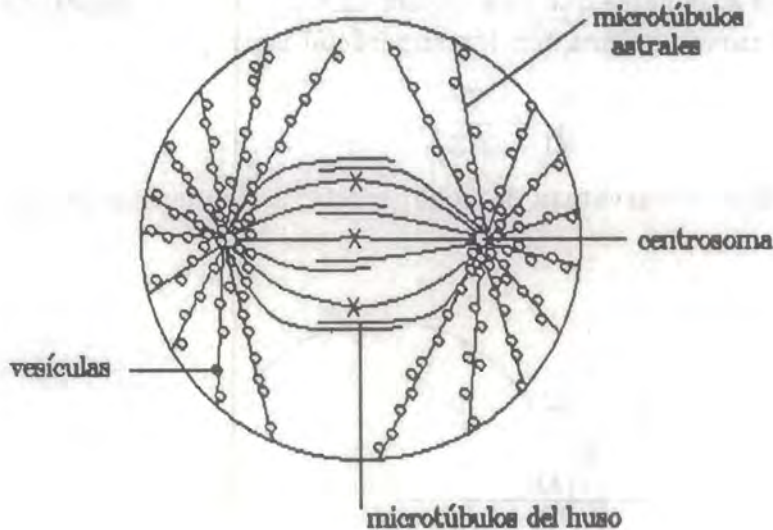


Fig. 18: Célula típica durante la metafase (tomado de (48), pág.267)

Los microtúbulos astrales pueden extenderse hasta la corteza, esto sugiere que pueden interactuar con ella; sin embargo, no hay evidencia de que la tubulina o los microtúbulos estén involucrados en la regulación de los sistemas de actomiosina. Pero los ásteres contienen vesículas que almacenan calcio y éste sí puede modular la actividad de un sistema de actomiosina. Por lo tanto la actividad contráctil de la corteza celular puede estar regulada por vesículas asociadas a los microtúbulos, de modo que éstos sean los mediadores indirectos del estímulo.

En este caso puede conocerse la distribución del estímulo conociendo la distribución de microtúbulos. Si se supone que los ásteres tienen simetría esférica, entonces en una célula, inicialmente esférica, la densidad de microtúbulos en el ecuador es menor que en

los polos, ya que éste está más lejos de los centros astrales. Sin embargo esta suposición no es del todo válida, ya que algunos de los microtúbulos astrales hacen contacto con los cromosomas y forman microtúbulos cromosómicos y otros se asocian entre sí para formar el huso; entonces hay menos microtúbulos cerca del huso (ver figura 18). En este caso la densidad de microtúbulos en la región ecuatorial es aún menor que si se supone simetría esférica. Un estudio de la distribución de microtúbulos astrales en la corteza durante la división demostró que hay muy pocos en la región ecuatorial <sup>(1)</sup>. Esto implica que si los microtúbulos son los mediadores del estímulo, la región ecuatorial recibe menos estímulo que las regiones adyacentes.

Estas observaciones llevan a la teoría de relajación astral: como el estímulo es mínimo en el ecuador, debe producir la relajación de la corteza, ya que entonces la tensión en esta región es máxima. En consecuencia esta zona se contrae y se forma el surco.

Sin embargo estas hipótesis no son suficientes para explicar la citocinesis, ya que el surco sólo puede avanzar hasta una posición de equilibrio <sup>(48)</sup>. La capa contráctil es muy delgada, de modo que puede suponerse que ésta genera una tensión superficial. La presión ejercida por una superficie curva con una tensión superficial isotrópica  $T$  está dada por

$$\frac{T}{R_1} + \frac{T}{R_2}$$

donde  $R_1$  y  $R_2$  son los radios de curvatura de la superficie. La superficie del surco tiene la siguiente forma:

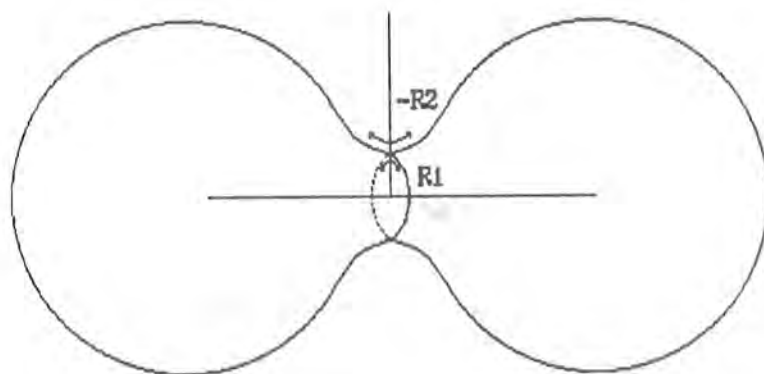


Fig. 19: Forma del surco (tomado de (48), pág. 270)

Los dos radios de curvatura tienen signos opuestos, de modo que cuando tienen valores similares, lo cual ocurre en algún momento en el desarrollo del surco, los dos factores de la expresión para la presión se cancelan. La tensión superficial ya no puede generar presión y en consecuencia la división no se completa.

No se han incluido en la teoría todas las observaciones experimentales, la existencia del anillo contráctil implica que la tensión no es isotrópica, por el contrario es mucho mayor en

la región del ecuador. Entonces la presión generada no está dada por la expresión anterior, sino por

$$\frac{T_1}{R_1} + \frac{T_2}{R_2}$$

donde  $T_1$  y  $T_2$  son las componentes de la tensión superficial en la dirección de los ejes de curvatura. Si la tensión en la dirección ecuatorial es mucho mayor que en la dirección polar puede completarse la división.

La formación del anillo ya se explicó; inicialmente los elementos contráctiles están orientados al azar y la tensión es uniforme. Después del estímulo la tensión en el ecuador es mayor y como los elementos pueden moverse en el plano de la corteza se mueven en la dirección del gradiente de tensión. Además como al moverse hacia el ecuador se comprimen, se orientan en esta dirección. El anillo es inicialmente ancho, pero conforme avanzan los elementos se hace cada vez más angosto.

Una simulación por computadora de esta teoría mostró que produce los resultados esperados no sólo en células inicialmente esféricas, sino también en algunas células deformadas <sup>(49)</sup>. Las hipótesis básicas en esta simulación son:

(1) Se genera una tensión cortical uniforme e isotrópica por una distribución inicialmente uniforme de elementos contráctiles orientados al azar. Estos elementos pueden moverse en el plano de la corteza.

(2) Estos elementos se activan uniformemente (esta activación es independiente de la presencia del aparato mitótico)

(3) Los ásteres modulan esta activación:

(a) El estímulo de los ásteres induce una relajación de la tensión cortical proporcional al estímulo.

(b) El estímulo de cada áster tiene simetría esférica y es inversamente proporcional a alguna potencia de la distancia.

(c) El valor total del estímulo en un punto de la corteza está dado por la suma escalar de los estímulos de cada áster.

Las consecuencias de estas hipótesis son las siguientes:

(1) La relajación inducida por los ásteres establece gradientes de tensión cortical, la máxima tensión se encuentra en el ecuador.

(2) Los elementos de tensión se mueven en la dirección de este gradiente.

(3) Al hacer esto se orientan en una circunferencia.

(4) Las tensiones superficiales se vuelven anisotrópicas como consecuencia de esta orientación.

(5) La célula comienza a cambiar de forma, aplanándose en la región ecuatorial. Esto dará como resultado una mayor orientación de los elementos contráctiles.

(6) El surco aparece inicialmente como una banda gruesa, pero se hace más angosta rápidamente por la tendencia de los elementos a "caer" en el surco.

Además se supuso que la presión hidrostática interna es uniforme y es igual al promedio de las presiones sobre la superficie. El volumen se mantuvo constante y se desplazaron los ásteres para reproducir los hechos reales.

Experimentalmente se ha encontrado que si se alarga una célula, no se bloquea la división<sup>(38)</sup>. En este caso el estímulo en los polos no es máximo, pero esta teoría sí reproduce los resultados correctos, aunque inicialmente se acumulen los elementos contráctiles en los polos<sup>(49)</sup>. En realidad esta teoría no necesita que la estimulación en el ecuador sea menor que en los polos, basta con que se forme un gradiente de tensión en la vecindad del ecuador para que las fibras se muevan y se orienten, dando lugar al surco<sup>(48)</sup>. También se producen los resultados esperados cuando la posición de los ásteres no es simétrica: el surco se forma en el plano entre los dos ásteres.

Por otro lado hay autores que informan que esta teoría no produce los resultados correctos, es decir, los resultados experimentales, en varios casos<sup>(10,15,40)</sup>.

Una hipótesis implícita en esta teoría es que el estímulo no es constante, esto es, hay un momento en el cual ya no hay estímulo. Si fuese constante, el ecuador al invaginarse entraría dentro de la zona de máximo estímulo, y la división no podría completarse. Sin embargo, el aparato mitótico puede formar varios surcos, lo cual ha sido interpretado como demostración de que la actividad de los ásteres no cesa al comenzar la división. Este resultado es inconsistente con la hipótesis mencionada<sup>(40)</sup>. Pero esta observación puede interpretarse de otra forma, este experimento demuestra que los ásteres tienen la capacidad de interactuar con la corteza aun después de iniciada la división, mas no que usen esta capacidad en la división normal.

Según la teoría de relajación, el surco se forma porque los polos están más cerca de los centros astrales que el ecuador. Si se cambia esta relación, constriñendo el ecuador hasta que éste esté más cerca de los centros que los polos, la división debe bloquearse. Este no es el caso, utilizando pequeños anillos de vidrio se constriñeron células de erizo de mar en distintas posiciones y se encontró que el surco se formaba entre los ásteres independientemente de la posición de la constricción artificial<sup>(40)</sup>. Una posible explicación es que los ásteres no tienen simetría esférica, de modo que la diferencia en la distancia no

es la única razón por la cual los polos reciben mayor estímulo. Como casi no hay ásteres en la zona ecuatorial, ésta no recibirá mayor estímulo al acercarla a los centros astrales. Además el acto de constreñir el ecuador induce el movimiento de los elementos contráctiles hacia la base de la constricción, facilitando así la formación del anillo <sup>(48)</sup>.

Sin embargo, hay otros experimentos que no pueden explicarse de esta manera. Algunos anestésicos reducen el tamaño del aparato mitótico y bloquean la división, pero este bloqueo es reversible si se acerca el aparato mitótico a la superficie o si se acercan los ásteres entre sí. Al reducirse el aparato mitótico se aleja de la superficie y es por esta razón que se bloquea la división. Si se constriñe la célula con pequeños anillos de vidrio después de reducir el tamaño del aparato mitótico, ésta se divide sólo si la constricción artificial está en el plano ecuatorial <sup>(40)</sup>. Es decir, si se constriñe la célula en el plano entre los dos ásteres, se forma el surco, pero si se constriñe en otra posición, exactamente de la misma forma, la célula no se divide. Esta diferencia no puede explicarse diciendo que la constricción predispone a la superficie a la formación del surco. Por otro lado el hecho de que al acercar los ásteres entre sí, vuelva a formarse el surco, habla a favor de la teoría de constricción ecuatorial, ya que al acercarlos aumenta el traslape y por tanto, aunque el estímulo sea menor, es suficiente para generar la diferencia de tensiones necesaria.

Otra serie de experimentos consiste en interponer "bloques" (perforaciones, gotas de aceite, agujas de vidrio) entre la superficie y diferentes partes del aparato mitótico durante el periodo de interacción. Si éstos se colocan en la region polar no se inhibe el surco, si se colocan en la región ecuatorial sí lo hace. Esto no es consistente con la teoría de relajación, ya que al interponer bloques entre los ásteres y la zona polar, los polos no reciben estímulo, por lo cual no se relajan. En esta zona resulta máxima la tensión y no puede formarse un surco en el ecuador. Por otro lado si se colocan entre el ecuador y los ásteres esta teoría predice que el surco se forma, siempre que el bloque no lo impida mecánicamente. Estos resultados favorecen la hipótesis de estimulación ecuatorial <sup>(40)</sup>.

La observación de que al separar los ásteres ya no se forma el surco también favorece esta segunda teoría. Al separarlos, disminuye la distancia de éstos a los polos, de modo que según la teoría de relajación el estímulo en esta región debe ser mayor y la división no se afecta. Por otro lado aumenta la distancia al ecuador, por lo cual, según la teoría de constricción ecuatorial, el estímulo en esta zona es menor y la división no puede realizarse.

El experimento con la célula toroidal, descrito en el primer capítulo, también ha sido interpretado como evidencia en contra de la teoría de relajación. Al deformar la célula, los ásteres quedan en un hemisferio del toro, de modo que en el otro no hay estímulo de relajación, por lo cual debería formarse otro surco ahí <sup>(40)</sup>. Sin embargo, debe considerarse que al no haber estímulo en toda la zona, no se forma ningún gradiente de tensión que permita la formación del surco.

Muchos de los experimentos mencionados parecen contradecir la hipótesis de relajación astral. Se hizo una segunda simulación de esta teoría y se encontró que efectivamente no

produce los resultados correctos en varios de estos casos <sup>(15)</sup>. Se buscó también la forma del estímulo que produce los resultados correctos en cada una de las teorías. Como ya se dijo, para producir un surco el estímulo en la zona entre los ásteres debe ser mínimo si es de relajación y máximo si es de contracción. Este máximo o mínimo debe persistir cuando la geometría de la célula se deforme en alguna forma que permita la formación del surco y debe desaparecer cuando se deforme en alguna forma que bloquee el surco.

Cuando el estímulo es de contracción produce los resultados deseados si tiene una forma sigmoideal, es decir, si es aproximadamente constante hasta un cierto valor umbral a partir del cual decae rápidamente. La distancia a la cual decae relativa al tamaño de la célula es crítica en la obtención de los resultados esperados <sup>(15)</sup>. No es sencillo proponer un mecanismo molecular que dé lugar a un estímulo de este tipo, pero sí es posible y se está haciendo, utilizando un mecanismo de difusión <sup>(10)</sup>.

En este modelo de la teoría de constricción ecuatorial se supone que los microtúbulos crecen, dentro de un cierto límite, hasta llenar el espacio disponible y que los de un áster casi no penetran el otro áster, de modo que los microtúbulos sólo se traslapan en la zona ecuatorial. La primera hipótesis está basada en la observación de que al mover el aparato mitótico los elementos lineales que se alejan de la superficie crecen hasta alcanzarla. En sus extremos libres se libera continuamente la sustancia productora de estímulo, la naturaleza de esta sustancia es desconocida, pero al liberarse, su concentración local disminuye en el tiempo y en el espacio, tanto por difusión como por decaimiento. Bajo estas hipótesis el estímulo resulta máximo en el ecuador, que es la zona donde se traslapan los microtúbulos astrales <sup>(10)</sup>. Esta teoría también se ha simulado por computadora y se han obtenido los resultados esperados en varios casos además del caso normal, que es la célula esférica <sup>(10)</sup>.

Ambas teorías producen los resultados correctos en la célula normal, es decir la célula esférica, y cada una lo hace también en algunos casos en que la célula se ha deformado, pero no en todos. Ninguna de las dos ha sido totalmente aceptada, la pregunta sobre la naturaleza del estímulo sigue abierta.

En el siguiente capítulo se presentará una simulación por computadora, que toma elementos de ambas teorías.

SIMULACION  
DE LA  
CITOCINESIS

La necesidad de simulaciones por computadora surge porque todavía no hay métodos directos para encontrar la distribución de tensiones en la superficie celular. La mejor alternativa para estudiar el mecanismo de división ha sido deformar la célula y/o cambiar la posición de los ásteres <sup>(15)</sup>. Por esta razón, la simulación debe permitir la alteración de la forma celular y, de ser posible, debe introducir elementos de algunos otros experimentos. Si reproduce los resultados obtenidos en ellos, la teoría en la que está basada puede ser válida, aunque no se demuestre que lo sea.

En el capítulo anterior se presentaron varios experimentos realizados para discernir la naturaleza del estímulo, ¿produce la contracción o la relajación de la superficie afectada? En éste se presentará una simulación con ambos tipos de estímulo. Las ideas e hipótesis en las que se basa se explican a continuación.

La tensión superficial es inicialmente isotrópica y uniforme, está producida por una distribución uniforme de elementos corticales distribuidos al azar. Estos elementos se activan en algún momento antes del inicio de la citocinesis, esta activación es independiente del aparato mitótico. Los ásteres interactúan con la corteza produciendo una diferenciación en la tensión, de modo que ésta resulte mayor en el ecuador.

Esta interacción puede producir la relajación o la contracción, en el primer caso debe ser mayor en los polos, en el segundo debe serlo en el ecuador. La implementación del estímulo de relajación está basada en la simulación de White y Borisy <sup>(49)</sup> mencionada en el capítulo anterior. Se supone que los ásteres tienen simetría esférica, esto es una simplificación, pero produce los resultados adecuados en la célula esférica. El estímulo de cada áster es proporcional al inverso de alguna potencia de la distancia entre el centro astral correspondiente y el punto en la corteza (esta potencia se elige al correr el programa y puede variar de uno a cinco). El estímulo total en un punto está dado por la suma de los estímulos de cada áster. Esto se muestra en la siguiente figura:

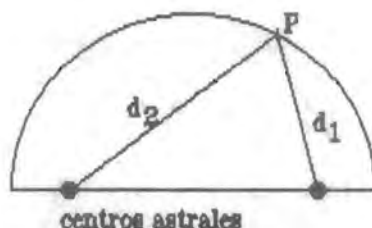


Fig. 20: Estímulo de relajación

El estímulo en el punto P resulta proporcional a  $\frac{1}{d_1^n} + \frac{1}{d_2^n}$  donde  $n$  es la potencia elegida. Esto se hace para cada punto de la corteza. Este estímulo produce la relajación en la tensión.

La implementación del estímulo contráctil es demasiado sencilla, pero permite ver el



comportamiento de este tipo de estímulo. Nuevamente se supone que los ásteres tienen simetría esférica, pero se supone además que los microtúbulos no pueden cruzarse:

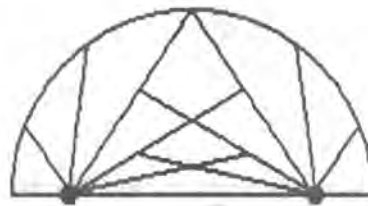


Fig. 21: Microtúbulos astrales

Sólo se cruzan los microtúbulos correspondientes al mismo ángulo para mantener la simetría. En este caso, el estímulo se toma proporcional al inverso de la décima raíz de la distancia del extremo libre del microtúbulo a la corteza. Se toma esta raíz para que la caída del estímulo con la distancia no sea demasiado pronunciada. Como ya se mencionó antes, un estudio de ambas teorías demostró que si el estímulo es de contracción, debe tener una forma sigmoideal decreciente <sup>(15)</sup>. Los mecanismos moleculares más obvios predicen que la señal debe decrecer gradualmente con la distancia; la densidad de microtúbulos que radian de un centro astral y la concentración de una sustancia química, que se difunde desde una fuente central, decrecen con la distancia <sup>(15)</sup>. Por esta razón se toma un estímulo que decrece continua- y gradualmente con la distancia del extremo libre, lo cual puede obtenerse con la difusión de una sustancia que se libere en este punto. Sin embargo, se toma la raíz décima de esta distancia para que decrezca lentamente.

Algunos microtúbulos sí pueden llegar a la superficie, en este caso el estímulo en ese punto, proveniente del áster, del cual forma parte ese microtúbulo, es constante. El estímulo total es la suma de los estímulos de cada áster.

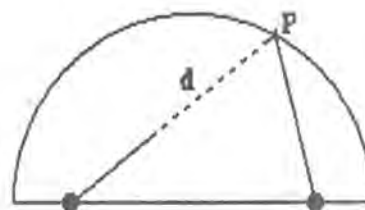


Fig. 22: Estímulo de contracción

El estímulo en P resulta de la forma  $A + \frac{B}{d^{1/10}}$ , donde A y B son constantes. Este estímulo produce la contracción y resulta mayor en el ecuador, porque es el único punto al cual llegan dos microtúbulos.

El estímulo no es continuo, es decir, se suspende en algún momento del proceso. La

validez de esta hipótesis se discutió en el capítulo anterior. Una vez establecido el gradiente de tensión, ya sea por un estímulo de relajación o por un estímulo de contracción, las fibras contráctiles se mueven en la dirección de este gradiente y se orientan en la dirección ecuatorial. El número de fibras que se mueven es proporcional al gradiente y la cantidad de fibras orientadas es proporcional a la tensión. En cada punto se manejan dos valores para la tensión, uno en la dirección de cada radio de curvatura. Tanto el momento al que se suspende el estímulo como las constantes de proporcionalidad pueden variarse y se utilizan como parámetros para probar distintas posibilidades.

La presión en cada punto se calcula usando la expresión  $\frac{T_1}{R_1} + \frac{T_2}{R_2}$  que ya se explicó. La presión hidrostática interna es constante en toda la célula y se aproxima con el promedio de las presiones superficiales. En la célula esférica, la presión debida a la tensión superficial es mayor que la hidrostática en la zona ecuatorial, por lo cual los puntos se mueven hacia adentro de la célula; en la zona polar ocurre lo contrario, la presión interna es mayor que la presión debida a la tensión y por tanto los puntos se mueven hacia afuera. Todos los movimientos son proporcionales a la diferencia de presiones y su dirección es la dirección del radio de curvatura en el plano de corte.

Además, se supone que el volumen se mantiene constante, éste es el caso durante la división normal <sup>(39)</sup>, y que los ásteres se mueven al elongarse la célula, lo cual se ha observado en la mayoría de las células durante la metafase <sup>(19)</sup>.

Como el objetivo de una simulación es verificar si la teoría en la cual está basada produce los resultados correctos no sólo en la célula esférica, para la cual fue creada, sino en células alteradas, en esta simulación la forma de la célula puede ser esférica, elipsoidal o cilíndrica. La forma elipsoidal simula los experimentos con células elongadas; la cilíndrica aquéllos con células constreñidas dentro de un pequeño tubo capilar. Además se pueden colocar bloques dentro de la célula para simular los experimentos de este tipo descritos en el capítulo tres. Como éstos permanecen fijos en la posición en que se colocan inicialmente, se simulan los experimentos con agujas de vidrio que fijan la célula en cierta posición.

Estas ideas forman el fundamento para la realización del programa, en el cual sólo se consideran configuraciones con simetría rotacional. En este caso sólo es necesario considerar un corte transversal, ya que todos los cortes son iguales. El perímetro de este corte se aproximó con 72 puntos unidos por segmentos rectos. Se programó en Turbo Pascal 4. El diagrama por bloques del programa es el siguiente:

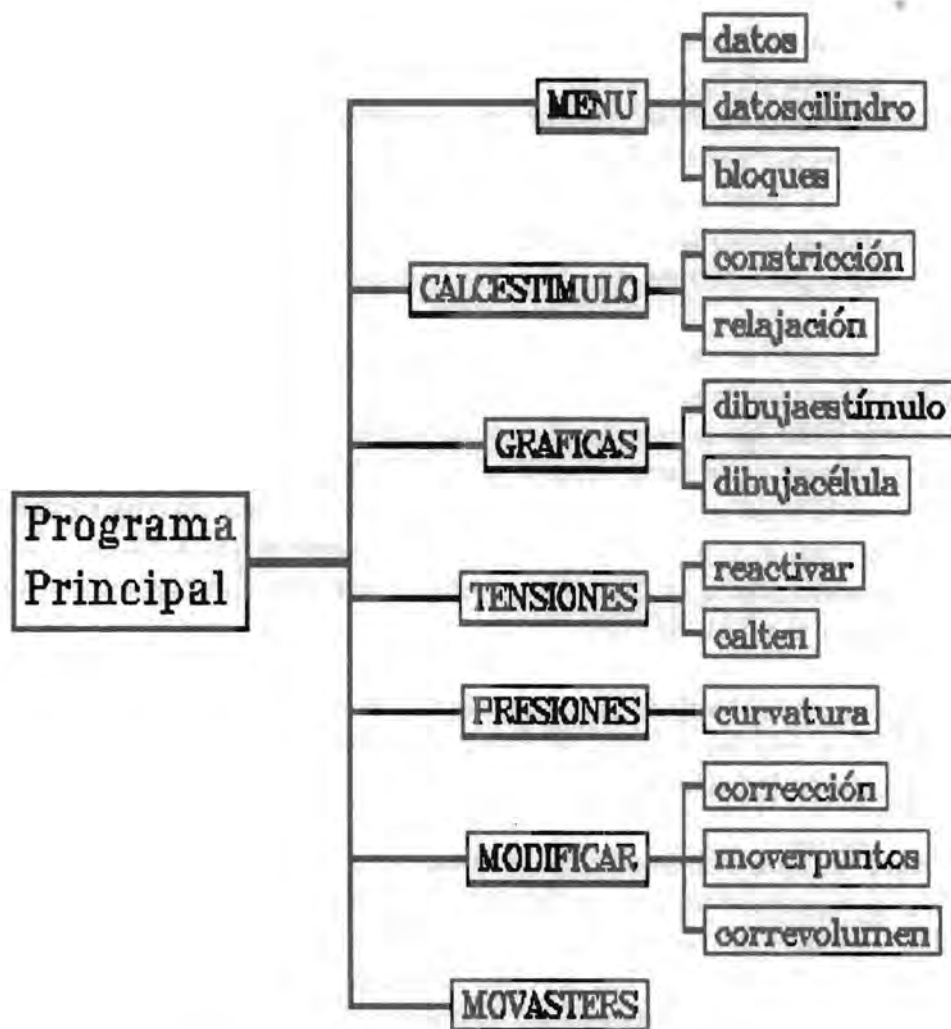


Diagrama del programa

A continuación se esboza cada procedimiento:

### Menú

Este es el primer procedimiento que llama el programa principal, dentro de él están los procedimientos *datoscilindro*, *datos* y *bloques*. Aquí se pregunta qué forma de célula se desea (esférica, elipsoidal o cilíndrica); de ser cilíndrica llama a *datoscilindro*; si no, llama a *datos*. En estos procedimientos se calculan los puntos que inicialmente formarán la célula, en cualquiera de los tres casos el centro de la célula se coloca en el origen del sistema de coordenadas y la longitud de la célula en el eje x es 200. Después pregunta la posición de los centros astrales y los acomoda de modo que el que denomina "uno" sea el que se encuentre a la derecha. El tercer dato de entrada es la potencia que se utilizará al calcular el estímulo de relajación. Por último, se pregunta si se desea poner bloques en el interior de la célula, en caso afirmativo llama al procedimiento *bloques*.

### *datoscilindro*

Este procedimiento se utiliza si se elige una célula cilíndrica. Al constreñir experimentalmente una célula en un pequeño tubo, sus extremos quedan libres, por lo cual están redondeados.

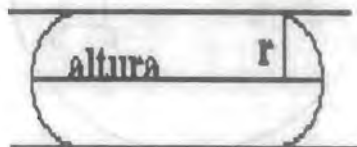


Fig 23: Célula constreñida en un tubo capilar

Por esta razón la célula se toma circular en sus extremos laterales y plana en las partes superior e inferior. Aquí se piden la altura y el radio del extremo de este "cilindro"; manteniendo la proporción dada, se modifican de modo que la altura mida 200. El número de puntos que se utiliza para la simulación se reparte a lo largo del perímetro de la célula. Por último se calculan los puntos y el volumen iniciales.

### *datos*

Este procedimiento se llama cuando la célula es esférica o elipsoidal, en el segundo caso pide la relación entre los semiejes y pregunta en cuál se desean colocar los centros astrales, éste es el que coloca sobre el eje x con una longitud total de 200. Si la célula es esférica, los semiejes son iguales y miden 100 (de este modo la longitud total es 200). En ambos casos calcula los puntos y el volumen iniciales.

### *bloques*

Este procedimiento es utilizado sólo en el caso en que se quieran colocar bloques en el interior de la célula. Como la simulación está suponiendo simetría de rotación, sólo se pueden colocar bloques sobre el eje de rotación, es decir, el eje sobre el cual se encuentran los centros astrales. Sobre este eje hay dos posibilidades: entre los centros astrales o entre uno de ellos y la corteza. Se pueden colocar uno o dos bloques. El número de bloques y su posición son los primeros datos que se piden en este procedimiento. Posteriormente se piden dos coordenadas sobre el eje x y la altura para cada bloque, esto es suficiente, ya que los bloques son rectángulos centrados en este eje. Por último acomoda los puntos que forman cada bloque en la forma en que los va a usar al calcular el estímulo. Además denomina "uno" al bloque que se encuentra más a la derecha.

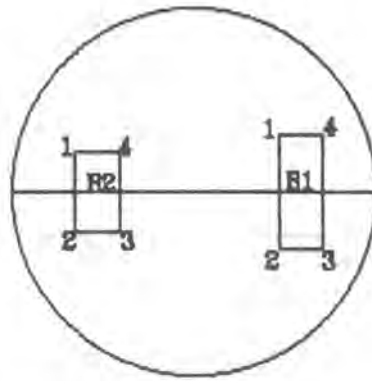


Fig. 24: Bloques en el interior de la célula

### *Calcestimulo*

En este procedimiento se calcula el estímulo mediante dos procedimientos, uno para cada estímulo. El procedimiento *constricción* se llama cuando se quiere poner este tipo de estímulo y sólo en las primeras iteraciones (recuérdese que el estímulo no es constante). El procedimiento *relajación* se llama cuando se desea un estímulo de relajación, si la tensión total en la superficie no es menor que un cierto umbral y si la célula no ha cruzado un cierto límite en el eje vertical al invaginarse.

#### *constricción*

Este procedimiento calcula el estímulo de contracción. Para las fibras que llegan a la corteza este estímulo es constante, para las demás se calcula primero el punto de intersección, ya que éste marca el extremo del microtúbulo. Se calcula la distancia entre este punto y el punto en la corteza correspondiente, el estímulo proveniente de ese áster es inversamente proporcional a la décima raíz de esta distancia. En el caso en que se hayan colocado bloques en el interior de la célula, no hay estímulo si éstos interfieren la línea recta que une el centro astral con el punto correspondiente. Finalmente se suman los estímulos de cada áster para dar el estímulo total en cada punto.

#### *relajación*

Este procedimiento calcula el estímulo de relajación. Se calcula la distancia de cada centro al punto en cuestión y se toma el inverso de la potencia elegida. Estos dos estímulos se suman para obtener el estímulo total en cada punto. Nuevamente, en caso de que haya bloques, verifica que éstos no estén sobre la línea recta que une el centro astral con el punto.

### *Gráficas*

En este procedimiento se grafica tanto el corte transversal de la célula como el estímulo. El primero se grafica en la mitad superior de la pantalla, los dos tipos de estímulo en la mi-

tad inferior, el de constricción a la derecha y el de relajación a la izquierda. Para esto tiene dos procedimientos: *dibujacélula* dibuja el corte transversal de la célula y *dibuj aestímulo* grafica los estímulos.

### *dibujacélula*

Este procedimiento grafica la célula en la parte superior de la pantalla. Utiliza la unidad de gráficas (graph.tpu), que forma parte de Turbo Pascal 4. Se grafica un corte transversal de la célula, ya que sólo se están simulando configuraciones con simetría rotacional. Se muestra también la posición de los centros astrales. En la siguiente figura se muestra una célula y un corte transversal como el que se utiliza en el programa.

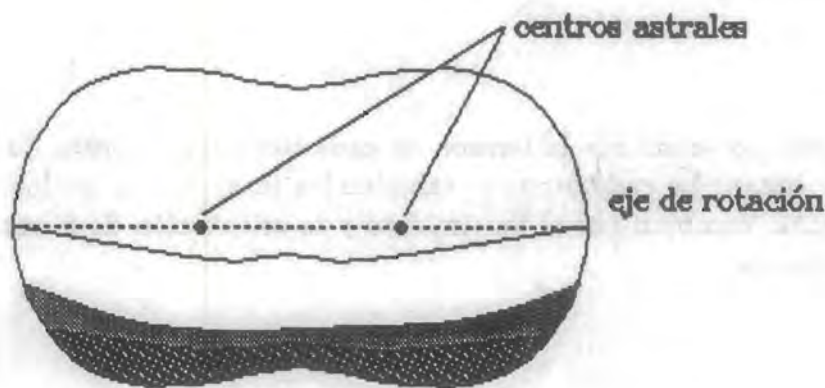


Fig. 25: Corte transversal de la célula

### *dibuj aestímulo*

Este procedimiento grafica ambos estímulos en la mitad inferior de la pantalla, se llama una vez para cada estímulo. Utiliza una unidad para graficar en tres dimensiones, escrita en el mismo Turbo Pascal 4 (graph3d.tpu). Se utilizan los procedimientos *rotationmatrix* y *rotate* que permiten rotar los ejes y los puntos en el espacio para dar una idea de volumen. Una vez rotados se proyectan en el plano; para mover el cursor a una cierta posición y para graficar líneas se utilizan los procedimientos *moveto3d* y *draw3d* respectivamente.

El contorno de la célula se grafica en el plano  $x - y$ , la intensidad del estímulo en cada punto se grafica en la dirección del eje  $z$ ; sin embargo, no se grafican los ejes. En la siguiente figura se muestra la gráfica de un estímulo, se le han añadido los ejes para ilustrar la forma de estas gráficas.

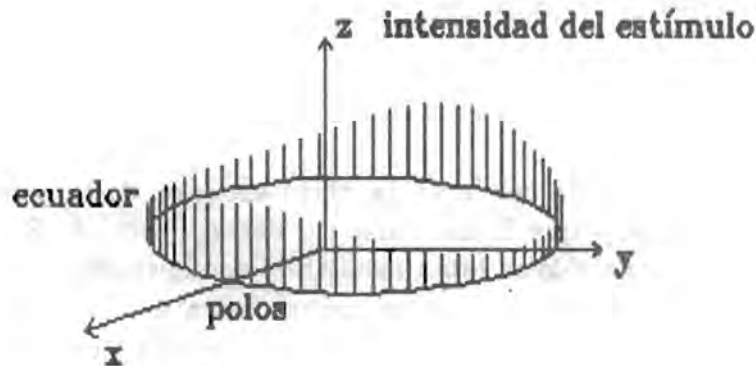


Fig. 26: Gráfica del estímulo

### *Tensiones*

En este procedimiento se calcula la tensión en cada iteración. Consta de dos procedimientos *reactivar* y *caltén*. En cada punto se calculan las tensiones en las dos direcciones principales, las tensiones cambian por el movimiento y la orientación de fibras y por una reactivación de las mismas.

### *caltén*

Este procedimiento simula el movimiento de elementos corticales sobre la membrana. Calcula la diferencia de tensiones entre un punto y su vecino, esta diferencia la calcula restando siempre el más alejado del ecuador. Una vez calculadas todas las diferencias (sólo es necesario trabajar sobre un hemisferio por la hipótesis de simetría rotacional), mueve un número de fibras proporcional a la diferencia de tensiones en la dirección de máxima tensión. Además, si la tensión es mayor que un cierto mínimo, las fibras se orientan en la dirección del ecuador; el número de fibras orientadas es proporcional a la tensión en la dirección perpendicular.

### *reactivar*

El objetivo de este procedimiento es reactivar o desactivar las fibras dependiendo de si el estímulo es de constricción o de relajación. Si no se hiciera esto, la tensión crecería continuamente en el primer caso y decrecería de la misma forma en el segundo, lo cual no se observa. Esta activación es proporcional a la tensión en cada punto y al cociente de fibras activadas y desactivadas, utilizando como número total de éstas el número que había inicialmente.

## Presiones

En este procedimiento se calcula la presión debida a la tensión superficial en cada punto, en cada uno llama al procedimiento *curvatura* que calcula los radios de curvatura y la pendiente de la tangente. Estima el signo de la segunda derivada para saber si el radio de curvatura debe ser positivo o negativo y la dirección de éste para saber en qué dirección debe moverse ese punto. Calcula la presión utilizando la expresión  $P = \frac{T_1}{R_1} + \frac{T_2}{R_2}$  siempre que  $R_1$  y  $R_2$  sean mayores que un cierto mínimo. Una vez calculada la presión, en todos los puntos, calcula la presión promedio, ya que este valor será usado como presión interna.

### curvatura

Este procedimiento calcula los radios de curvatura en un punto, para ello utiliza las coordenadas del punto en cuestión y las de dos puntos vecinos hacia cada lado. Uno de los radios lo aproxima de la siguiente manera:

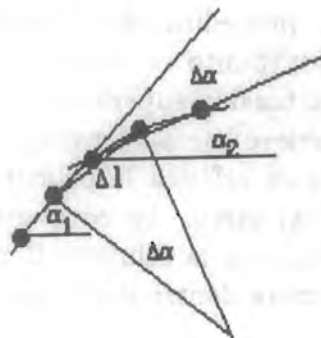


Fig. 27: Cálculo de un radio de curvatura

$$R_1 = \frac{\Delta l}{\Delta\alpha} \quad \Delta\alpha = |\alpha_2 - \alpha_1|$$

El segundo queda dado por:

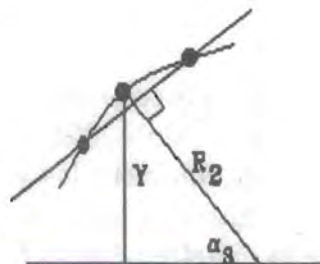


Fig. 28: Cálculo del otro radio de curvatura



$$R2 = \frac{Y}{\sin \alpha_3}$$

Además calcula la pendiente de la tangente en cada punto con los mismos datos que utiliza para calcular el ángulo  $\alpha_3$ .

### *Modificar*

Este procedimiento se utiliza para mover los puntos en la dirección de la presión neta, pero sin alterar el volumen. Si hay bloques en el interior de la célula debe verificarse que los puntos no crucen sus fronteras al moverse. Para realizar esto tiene tres procedimientos *moverpuntos*, *correvolumen* y *corrección*.

#### *moverpuntos*

Como su nombre lo indica este procedimiento se encarga de mover los puntos en la dirección de la presión neta. Cada punto se mueve una distancia proporcional a la diferencia entre la presión debida a la tensión superficial y la presión hidrostática interna. Si la primera es mayor, el punto se mueve hacia adentro, si la segunda es mayor, el punto se mueve hacia afuera. Para una célula esférica la primera es mayor en el ecuador, por lo cual éste se invagina dando lugar al surco. La constante de proporcionalidad es otro parámetro del programa. Si hay bloques en la célula se llama al procedimiento *corrección* para que la membrana celular no se meta dentro del bloque.

#### *correvolumen*

Este procedimiento calcula por un método de aproximación el volumen de la célula después de mover todos los puntos. Calcula el volumen del disco generado al rotar cada elemento de superficie y suma el volumen de todos los pequeños discos. Como el volumen debe mantenerse constante, mueve todos los puntos en la misma proporción hacia adentro o hacia afuera para que esto suceda. Esta proporción queda dada por la raíz cúbica del cociente entre el volumen original y el volumen después de mover los puntos. En el caso en que haya bloques, también llama al procedimiento *corrección* para evitar que la célula penetre en ellos.

#### *corrección*

Este procedimiento es utilizado por los procedimientos *moverpuntos* y *correvolumen* cuando se han colocado bloques dentro de la célula. Verifica que al mover los puntos por la diferencia de presiones o por corregir el volumen, los puntos no entren dentro de los bloques. Es un proceso iterativo que permite que los puntos se acerquen tanto como sea posible a la frontera del bloque sin que lo penetren. Si un punto entra al bloque lo regresa a su posición original y divide la distancia que debe moverse a la mitad; lo mueve esta nueva distancia y vuelve a verificar; si está adentro, lo regresa; si no, lo deja en la nueva posición; divide la última distancia a la mitad y repite el proceso hasta que la distancia

que deba moverse sea menor que un cierto umbral.

### *Movasters*

Este procedimiento simula el movimiento de los ásteres hacia los polos de la célula cuando ésta se elonga. Para esto se mantiene constante la proporción entre la posición del áster y el punto sobre el eje x. Si hay bloques verifica que los ásteres no se metan en ellos.

El programa completo se encuentra en el Apéndice 3.

RESULTADOS  
Y  
CONCLUSIONES

## RESULTADOS

El objetivo de esta simulación por computadora es estudiar las dos teorías existentes sobre la citocinesis, comparando los resultados que éstas predicen con los resultados experimentales. Principalmente se analizó la teoría de relajación polar.

El programa presentado permite simular un solo estímulo o ambos, para analizar el estímulo de relajación el parámetro para el estímulo de contracción (*con*) se hace cero. El estímulo de relajación reproduce la división en el caso normal, es decir, cuando la célula es inicialmente esférica.

La posición de los ásteres puede variarse a lo largo de todo el diámetro de la célula, además pueden colocarse simétricos o no. El radio de la célula (en esta simulación) es igual a 100, no se usan unidades, ya que lo importante es guardar las proporciones reales, aunque no se utilicen dimensiones reales. La posición de los ásteres se mide a partir del centro de la célula.

Colocando los centros astrales de manera simétrica y variando su posición desde 30 hasta 90, la célula se divide. Si su distancia al centro es menor de 30, la división es muy irregular, se marca un surco, pero éste no progresa. Esto debe compararse con resultados experimentales. Los huevos de erizo de mar, en condiciones normales, tienen un diámetro de  $142 \mu m$  y los ásteres se encuentran a  $23 \mu m$  y a  $24 \mu m$  del centro de la célula <sup>(40)</sup>, esto es, la distancia del centro a los ásteres es aproximadamente un tercio del radio. Este caso puede simularse tomando los centros astrales en 35. A continuación se muestran los resultados obtenidos, utilizando los siguientes parámetros:

*con* = 0  
*rel* = 1  
*teninicial* =  $1 \times 10^4$   
*cambio* = 0.05  
*dif* = 0.5  
*alfa* = 0.2

Las siguientes figuras muestran el estímulo de relajación y la forma que toma la célula después de cada iteración.

Escoge la forma de la célula:

- 1.- esférica
- 2.- elipsoidal
- 3.- cilíndrica

Tu elección es: 1

El estímulo se toma porporcional al inverso de alguna potencia de la distancia a los centros astrales, esta potencia puede ser:

- 1.- uno
- 2.- dos
- 3.- tres
- 4.- cuatro
- 5.- cinco

Elige la potencia: 4

La longitud de la célula en el eje x es 200.

Da la posición de los centros astrales, dando su distancia al centro,

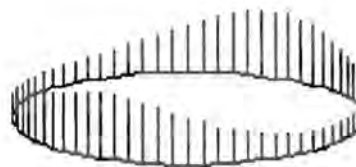
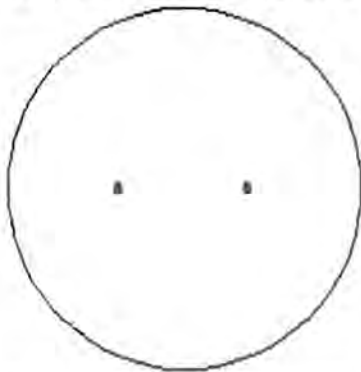
primero: 35

segundo: -35

Deseas poner bloques en el interior de la célula? (s/n) n

corte transversal de la célula

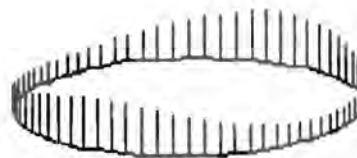
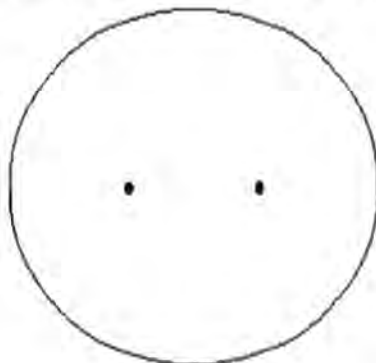
1



estímulo de relajación

corte transversal de la célula

2



estímulo de relajación

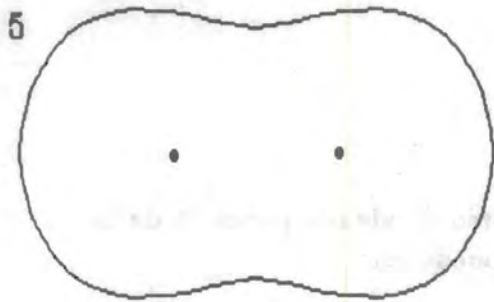
corte transversal de la célula



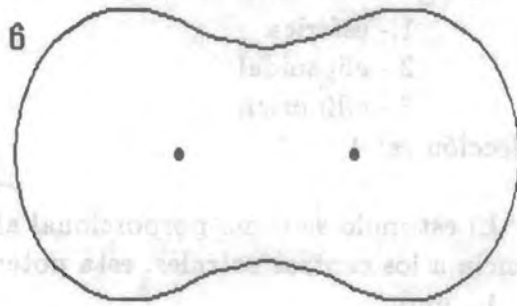
corte transversal de la célula



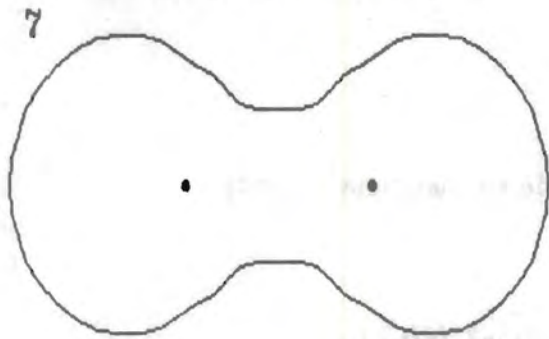
corte transversal de la célula



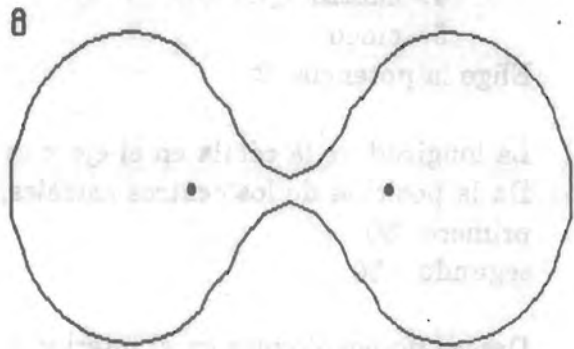
corte transversal de la célula



corte transversal de la célula



corte transversal de la célula



En este caso se usó la cuarta potencia y el estímulo se suspendió cuando la célula era cilíndrica.

Sin embargo, el estímulo puede no suspenderse y no se altera la división. Esto se muestra en las siguientes gráficas obtenidas utilizando los mismos parámetros que en el caso anterior, colocando los ásteres a medio radio del centro y utilizando la potencia 2. La primera serie se obtiene al quitar el estímulo cuando la célula es cilíndrica, al obtener la segunda no se suspendió el estímulo.

División celular quitando el estímulo cuando la célula es cilíndrica:

Escoge la forma de la célula:

- 1.- esférica
- 2.- elipsoidal
- 3.- cilíndrica

Tu elección es: 1

El estímulo se toma proporcional al inverso de alguna potencia de la distancia a los centros astrales, esta potencia puede ser:

- 1.- uno
- 2.- dos
- 3.- tres
- 4.- cuatro
- 5.- cinco

Elige la potencia: 2

La longitud de la célula en el eje x es 200.

Da la posición de los centros astrales, dando su distancia al centro,

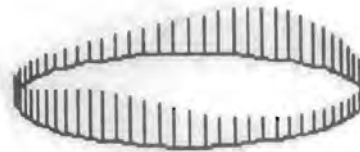
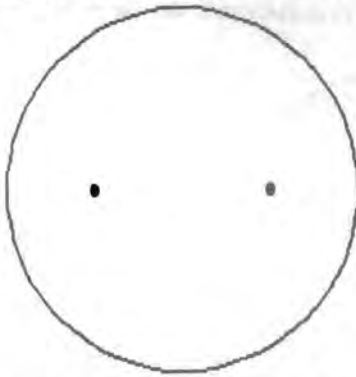
primero: 50

segundo: -50

Deseas poner bloques en el interior de la célula? (s/n) n

corte transversal de la célula

1



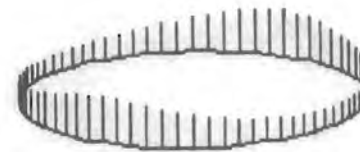
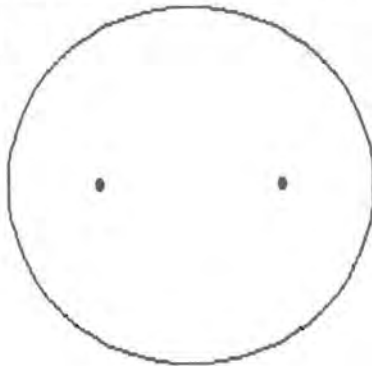
estímulo de relajación



BIBLIOTECA  
INSTITUTO DE ECOLOGIA  
UNAM

corte transversal de la célula

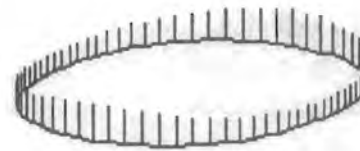
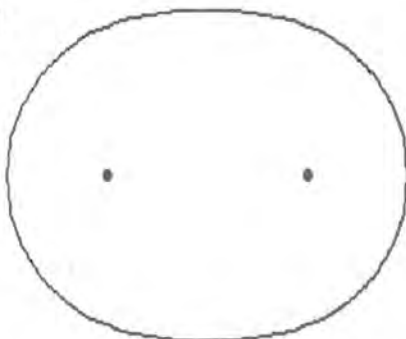
2



estímulo de relajación

corte transversal de la célula

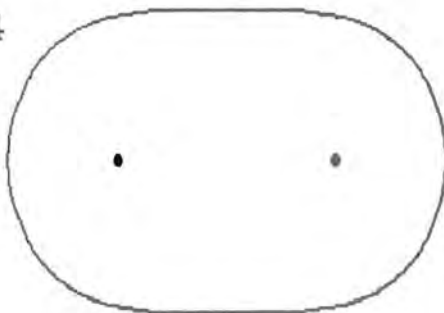
3



estímulo de relajación

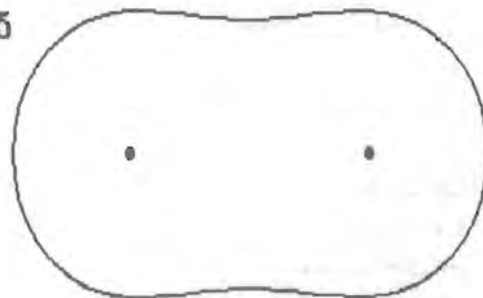
corte transversal de la célula

4



corte transversal de la célula

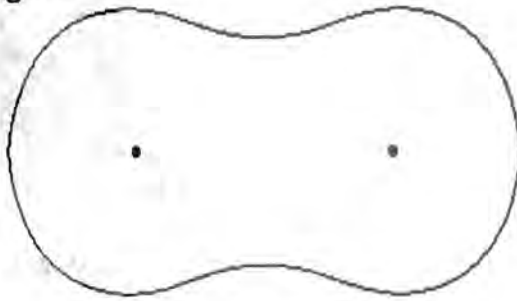
5





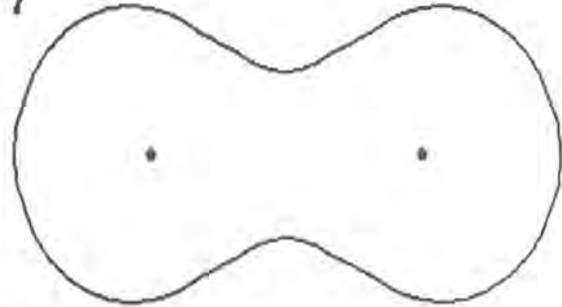
corte transversal de la célula

8



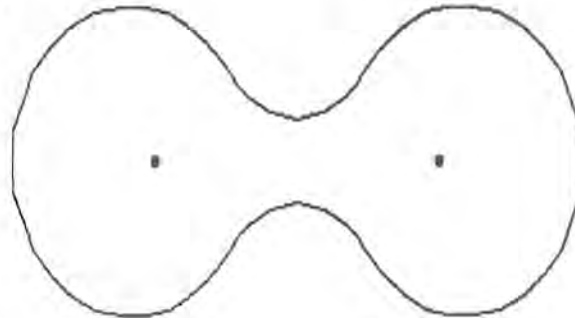
corte transversal de la célula

7



corte transversal de la célula

8



División celular sin suspender el estímulo:

Escoge la forma de la célula:

- 1.- esférica
- 2.- elipsoidal
- 3.- cilíndrica

Tu elección es: 1

El estímulo se toma proporcional al inverso de alguna potencia de la distancia a los centros astrales, esta potencia puede ser:

- 1.- uno
- 2.- dos
- 3.- tres
- 4.- cuatro
- 5.- cinco

Elige la potencia: 2

La longitud de la célula en el eje x es 200.

Da la posición de los centros astrales, dando su distancia al centro,

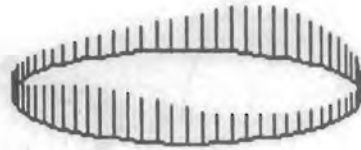
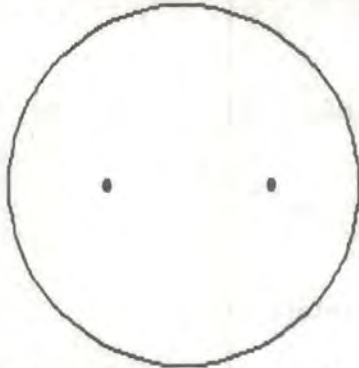
primero: 50

segundo: -50

Deseas poner bloques en el interior de la célula? (s/n) n

corte transversal de la célula

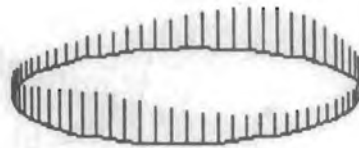
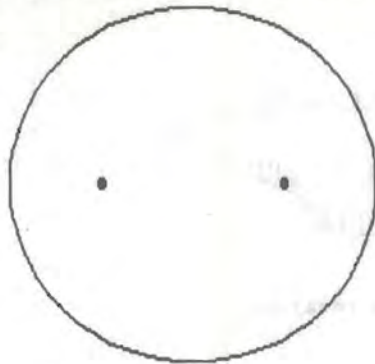
1



estímulo de relajación

corte transversal de la célula

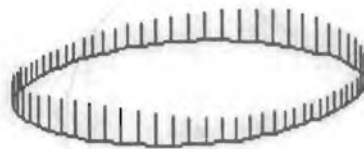
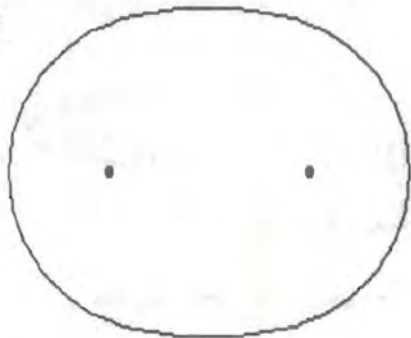
2



estímulo de relajación

corte transversal de la célula

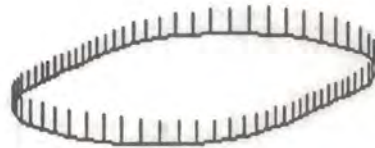
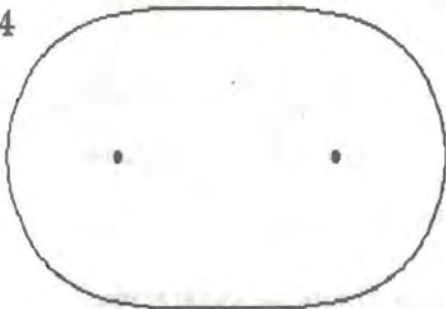
3



estímulo de relajación

corte transversal de la célula

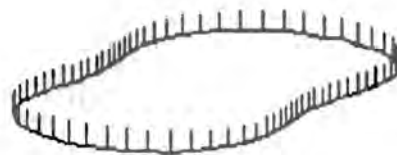
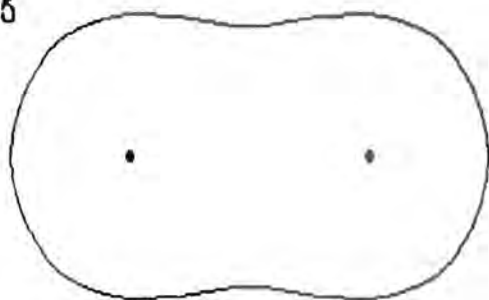
4



estímulo de relajación

corte transversal de la célula

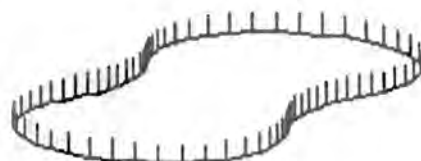
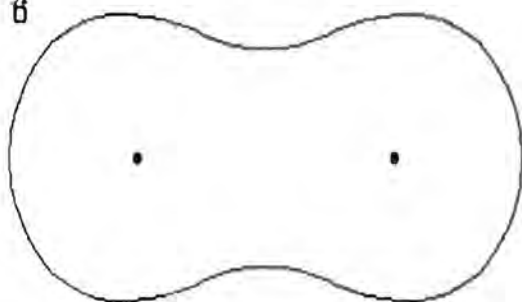
5



estímulo de relajación

corte transversal de la célula

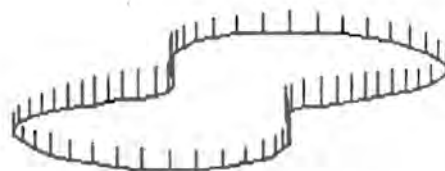
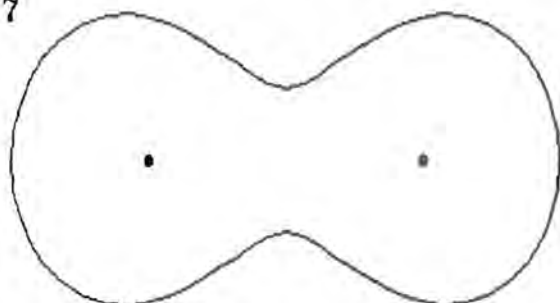
6



estímulo de relajación

corte transversal de la célula

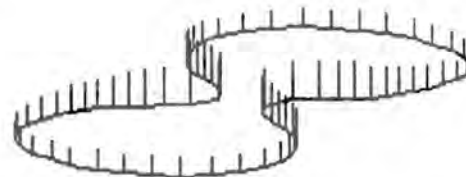
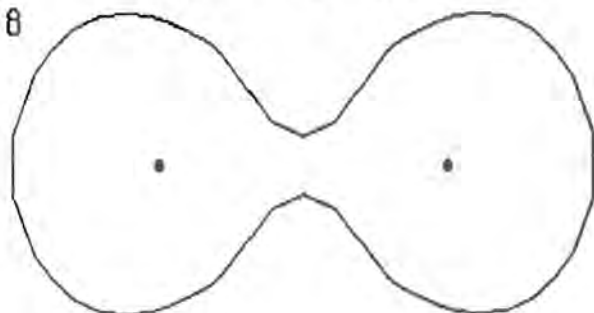
7



estímulo de relajación

corte transversal de la célula

8



estímulo de relajación

Prácticamente no hay diferencias entre una serie y la otra. Esto demuestra que no es necesario quitar el estímulo cuando el ecuador comienza a invaginarse, el gradiente de tensión y el movimiento de fibras son suficientes para completar la división.

La potencia en el estímulo debe ser mayor conforme los centros astrales se acercan al centro para que la división se lleve a cabo. Esto puede explicarse de la siguiente manera: al acercarse al centro, la diferencia en las distancias de los centros astrales al ecuador y a los polos disminuye, entonces debe aumentarse la potencia para así aumentar esta diferencia, de modo que el gradiente de tensiones sea suficiente para la formación del surco. Por ejemplo, si los ásteres están cerca de los polos, la célula se divide cuando la potencia es uno, si se acercan a la mitad del radio la potencia debe aumentarse a dos.

Estos resultados indican que en el caso normal la teoría de relajación polar sí reproduce las observaciones experimentales. A continuación se analizarán células alteradas para comparar las predicciones de esta teoría con los resultados experimentales. El primer experimento que puede simularse es la separación de los ásteres entre sí, esto puede hacerse colocando los centros astrales a una distancia de 90 del centro. Utilizando los mismos parámetros y la primera potencia se obtiene lo siguiente:

Escoge la forma de la célula:

- 1.- esférica
- 2.- elipsoidal
- 3.- cilíndrica

Tu elección es: 1

El estímulo se toma proporcional al inverso de alguna potencia de la distancia a los centros astrales, esta potencia puede ser:

- 1.- uno
- 2.- dos
- 3.- tres
- 4.- cuatro
- 5.- cinco

Elige la potencia: 1

La longitud de la célula en el eje x es 200.

Da la posición de los centros astrales, dando su distancia al centro,

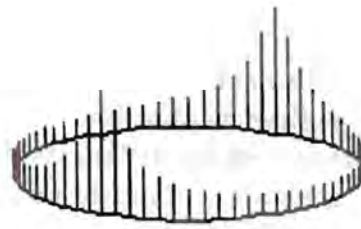
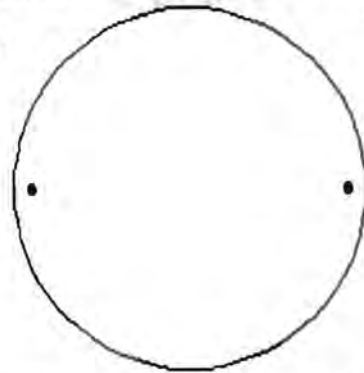
primero: 90

segundo: -90

Deseas poner bloques en el interior de la célula? (s/n) n

corte transversal de la célula

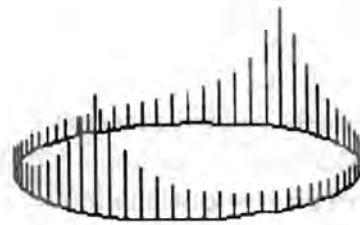
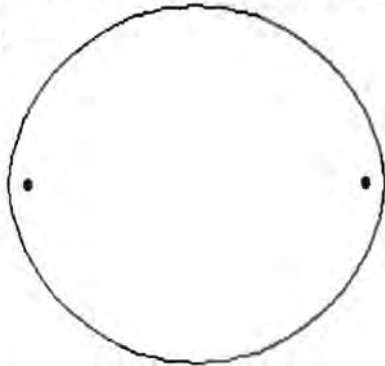
1



estímulo de relajación

corte transversal de la célula

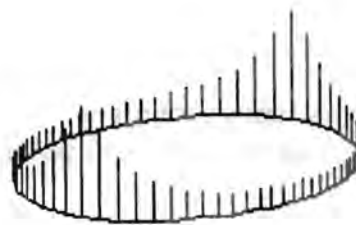
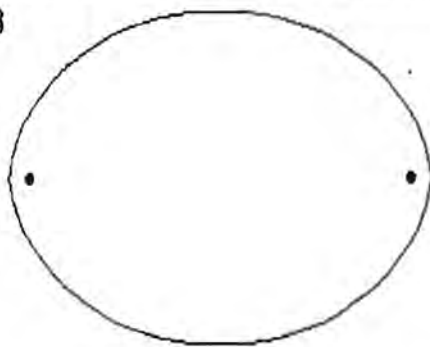
2



estímulo de relajación

corte transversal de la célula

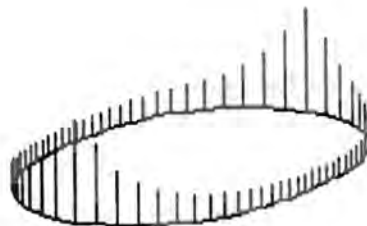
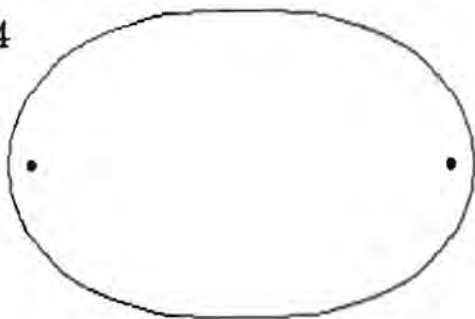
3



estímulo de relajación

corte transversal de la célula

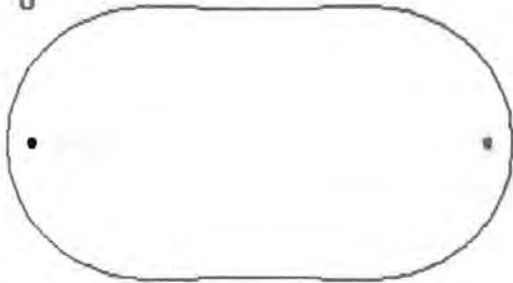
4



estímulo de relajación

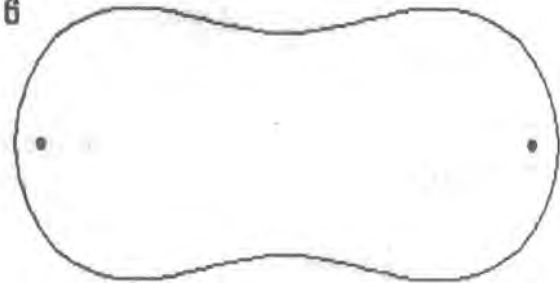
corte transversal de la célula

5



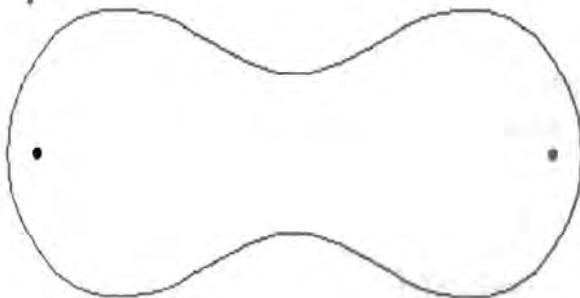
corte transversal de la célula

6



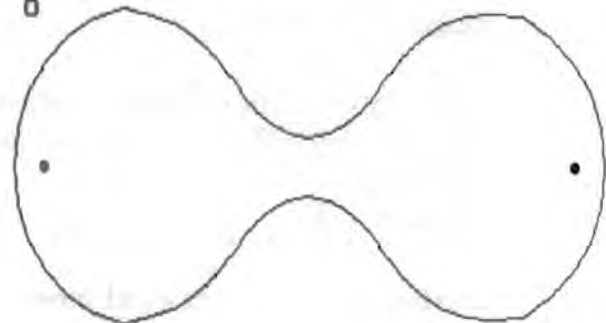
corte transversal de la célula

7



corte transversal de la célula

8



La división se realiza aunque la célula se elonga mucho. Por lo tanto la teoría predice que la célula sí se divide; sin embargo, éste no es el resultado experimental: si se alejan los ásteres entre sí la célula no se divide, a menos que se constriña en el plano de división. En este caso la predicción teórica no coincide con el resultado experimental.

Otro hecho que puede simularse fácilmente es la existencia de ásteres asimétricos. Si la asimetría es pequeña, la célula sí se divide y el plano de división queda fuera del ecuador, entre los dos ásteres. Esto puede apreciarse en las siguientes gráficas; para obtenerlas se colocaron los ásteres a distancias de 50 y 60 del centro, se utilizaron los mismos parámetros y una potencia 2.

Escoge la forma de la célula:

- 1.- esférica
- 2.- elipsoidal
- 3.- cilíndrica

Tu elección es: 1

El estímulo se toma proporcional al inverso de alguna potencia de la distancia a los centros astrales, esta potencia puede ser:

- 1.- uno
- 2.- dos
- 3.- tres
- 4.- cuatro
- 5.- cinco

Elige la potencia: 2

La longitud de la célula en el eje x es 200.

Da la posición de los centros astrales, dando su distancia al centro,

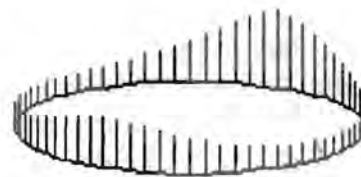
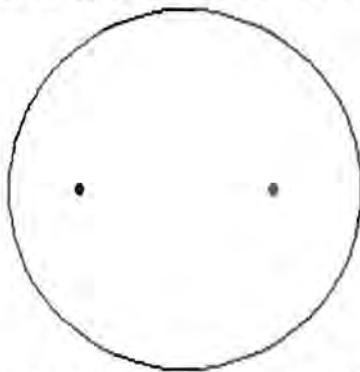
primero: 50

segundo: -60

Deseas poner bloques en el interior de la célula? (s/n) n

corte transversal de la célula

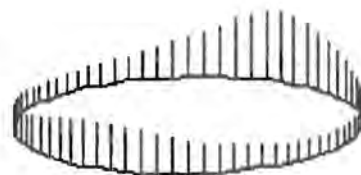
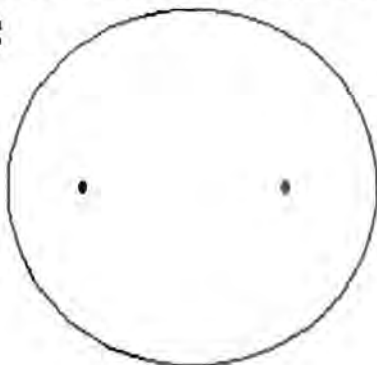
1



estímulo de relajación

corte transversal de la célula

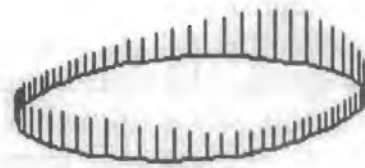
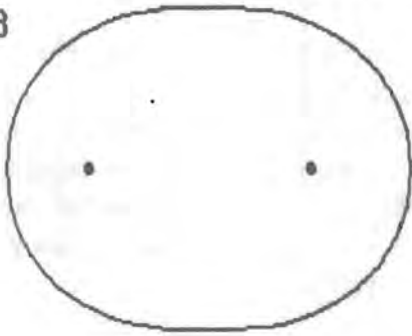
2



estímulo de relajación

corte transversal de la célula

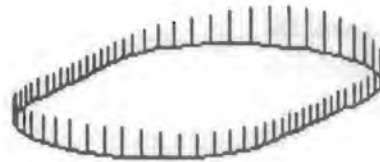
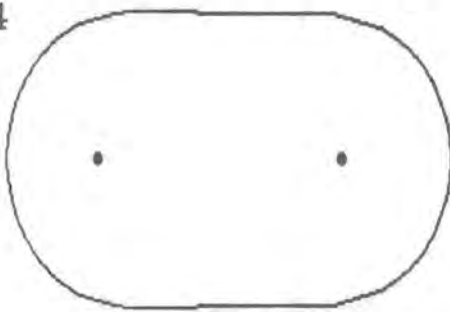
3



estímulo de relajación

corte transversal de la célula

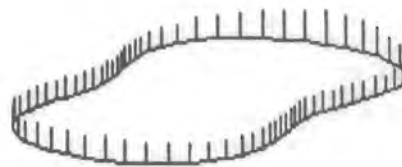
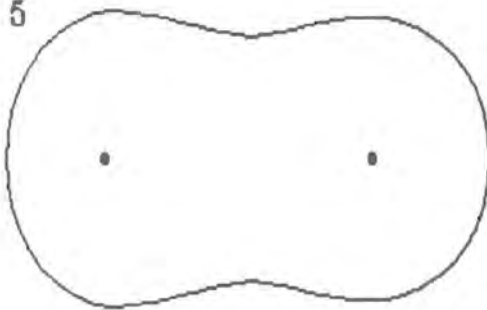
4



estímulo de relajación

corte transversal de la célula

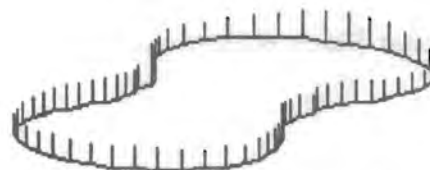
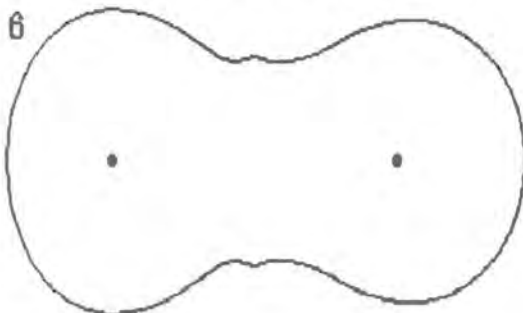
5



estímulo de relajación

corte transversal de la célula

6



estímulo de relajación



En este caso la predicción teórica sí coincide con el resultado experimental.

El programa permite simular células elongadas, la teoría predice que la célula sí se divide si se alarga en la dirección del eje sobre el cual se encuentran los ásteres. (En términos del programa, se divide, si los centros astrales se colocan sobre el semieje mayor). A continuación se muestra una célula elongada en una proporción 5 a 4, se colocan los ásteres a una distancia de 60 del centro, se toma la potencia 2 y se utilizan los mismos parámetros. Quitando el estímulo cuando la invaginación ha recorrido tres cuartas partes del semieje menor de la célula, se obtienen las siguientes gráficas:

Escoge la forma de la célula:

- 1.- esférica
- 2.- elipsoidal
- 3.- cilíndrica

Tu elección es: 2

Da los semiejes

primero: 5

segundo: 4

Sobre qué eje deseas poner los centros astrales, mayor (1) o menor (2)? 1

El estímulo se toma proporcional al inverso de alguna potencia de la distancia a los centros astrales, esta potencia puede ser:

- 1.- uno
- 2.- dos
- 3.- tres
- 4.- cuatro
- 5.- cinco

Elige la potencia: 2

La longitud de la célula en el eje x es 200.

Da la posición de los centros astrales, dando su distancia al centro,

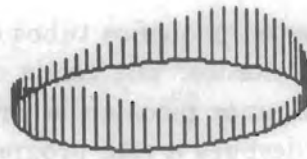
primero: 60

segundo: -60

Deseas poner bloques en el interior de la célula? (s/n) n

**corte transversal de la célula**

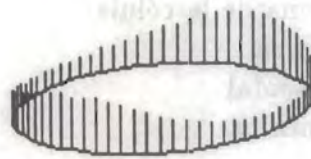
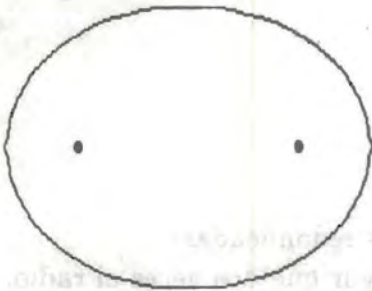
1



**estímulo de relajación**

**corte transversal de la célula**

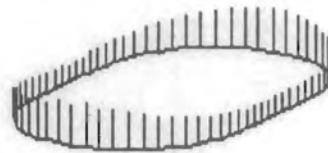
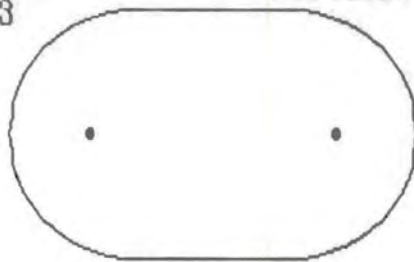
2



**estímulo de relajación**

**corte transversal de la célula**

3



**estímulo de relajación**

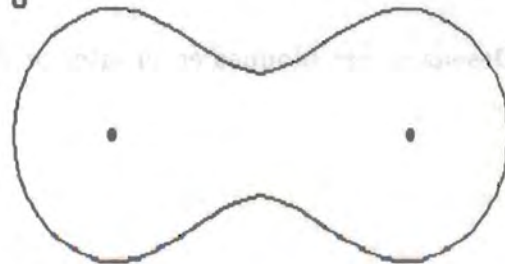
**corte transversal de la célula**

4



**corte transversal de la célula**

5



Esto coincide con los resultados experimentales: las células elongadas sí pueden dividirse.

Las células constreñidas en pequeños tubos capilares también pueden dividirse. Esta teoría sí reproduce estos resultados: una célula cilíndrica se divide aunque la división no es muy regular, aparecen algunos picos en la superficie, pero éstos podrían deberse a la simulación. Como se verá después a este programa podrían añadirse más factores que evitarían algunos de estos problemas. Las siguientes gráficas se obtienen para una célula cilíndrica con una relación entre la altura y el radio de 5 a 1, cuando se colocan los ásteres a una distancia de 70 del centro y la potencia en el estímulo es 2.

Escoge la forma de la célula:

- 1.- esférica
- 2.- elipsoidal
- 3.- cilíndrica

Tu elección es: 3

La célula es cilíndrica, pero con las orillas redondeadas.

Para que esto sea posible la altura debe ser mayor que dos veces el radio.

Da la altura del cilindro 10

Da su radio 2

El estímulo se toma proporcional al inverso de alguna potencia de la distancia a los centros astrales, esta potencia puede ser:

- 1.- uno
- 2.- dos
- 3.- tres
- 4.- cuatro
- 5.- cinco

Elige la potencia: 2

La longitud de la célula en el eje x es 200.

Da la posición de los centros astrales, dando su distancia al centro,

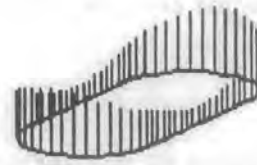
primero: 70

segundo: -70

Deseas poner bloques en el interior de la célula? (s/n) n

corte transversal de la célula

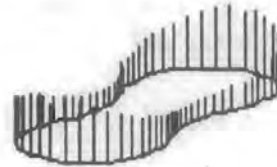
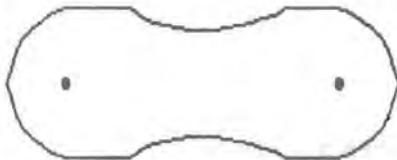
1



estímulo de relajación

corte transversal de la célula

2



estímulo de relajación

Por último se simularon los experimentos con bloques. Si éstos se colocan entre los ásteres y son pequeños, hasta  $40 \times 40$ , no afectan la división. Si son un poco más grandes, la célula se deforma un poco, pero sí se divide. Cuando alcanzan un tamaño de la mitad del radio ya no se divide, pero esto es comprensible porque están ocupando demasiado espacio; en general no se colocan bloques tan grandes experimentalmente, ya que dañarían la célula. Los siguientes resultados se obtienen para una célula esférica con centros astrales a una distancia de 70 del centro y una potencia 2, en la que se ha colocado un bloque de  $40 \times 40$  en el centro.

Escoge la forma de la célula:

- 1.- esférica
- 2.- elipsoidal
- 3.- cilíndrica

Tu elección es: 1

El estímulo se toma proporcional al inverso de alguna potencia de la distancia a los centros astrales, esta potencia puede ser:

- 1.- uno
- 2.- dos
- 3.- tres
- 4.- cuatro
- 5.- cinco

Elige la potencia: 2

La longitud de la célula en el eje x es 200.

Da la posición de los centros astrales, dando su distancia al centro,  
primero: 70

segundo: -70

Deseas poner bloques en el interior de la célula? (s/n) s

Puedes colocar uno o dos bloques sobre el eje de rotación,  
ya sea entre el áster y la corteza (1) o entre los ásteres (2)

Dónde deseas colocarlos?

2

Cuántos deseas colocar?

1

Da la coordenada x de dos puntos del primer bloque

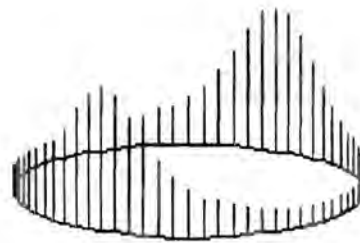
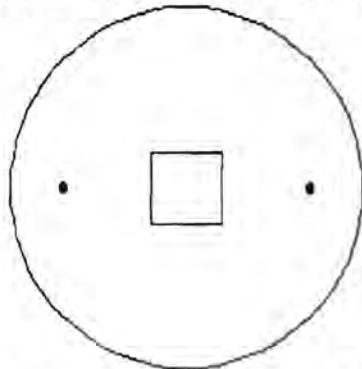
20 -20

Da la altura del bloque

40

corte transversal de la célula

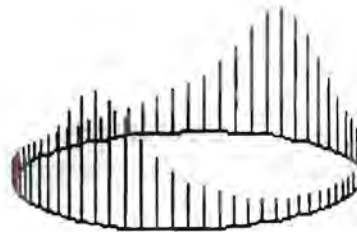
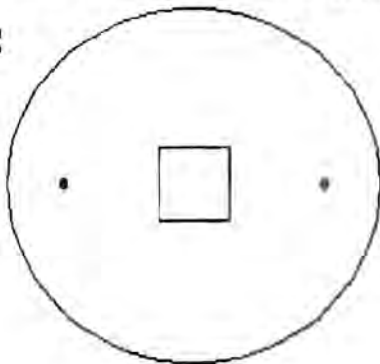
1



estímulo de relajación

corte transversal de la célula

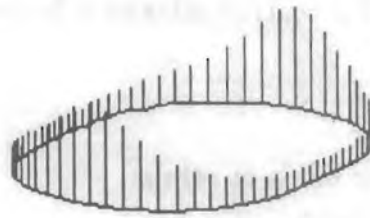
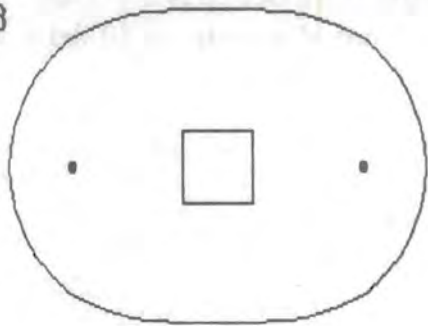
2



estímulo de relajación

corte transversal de la célula

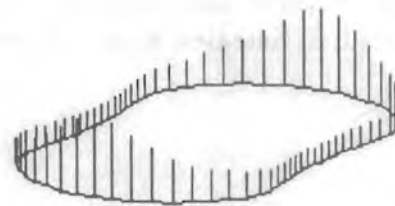
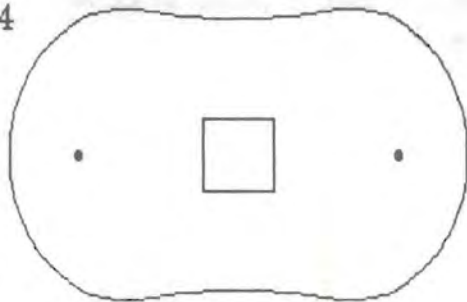
3



estímulo de relajación

corte transversal de la célula

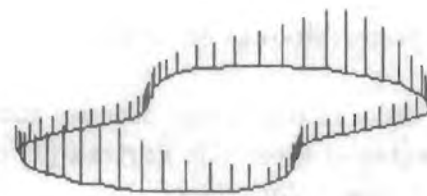
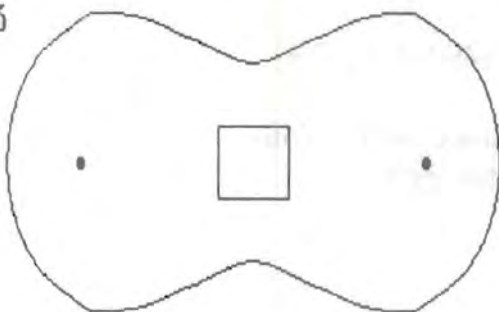
4



estímulo de relajación

corte transversal de la célula

5



estímulo de relajación

Sin embargo, si se colocan bloques entre los ásteres y la corteza en la zona polar, esta teoría predice que la célula no se divide, ya que los bloques no permiten que esta zona reciba estímulo y por lo tanto la tensión en ella resulta máxima. En este caso los polos se invaginan y se pegan a los bloques. Esto puede verse en las siguientes gráficas, obtenidas para una célula esférica con centros astrales a 50 del centro, una potencia 3 y bloques de  $20 \times 20$  colocados entre los centros astrales y la corteza a una distancia de 20 del centro astral.

Escoge la forma de la célula:

- 1.- esférica
- 2.- elipsoidal
- 3.- cilíndrica

Tu elección es: 1

El estímulo se toma proporcional al inverso de alguna potencia de la distancia a los centros astrales, esta potencia puede ser:

- 1.- uno
- 2.- dos
- 3.- tres
- 4.- cuatro
- 5.- cinco

Elige la potencia: 3

La longitud de la célula en el eje x es 200.

Da la posición de los centros astrales, dando su distancia al centro,  
primero: 50

segundo: -50

Deseas poner bloques en el interior de la célula? (s/n) s

Puedes colocar uno o dos bloques sobre el eje de rotación,  
ya sea entre el áster y la corteza (1) o entre los ásteres (2)

Dónde deseas colocarlos?

1

Cuántos deseas colocar?

2

Da la coordenada x de dos puntos del primer bloque

70 90

Da la altura del bloque

20

Da la coordenada x de dos puntos del primer bloque

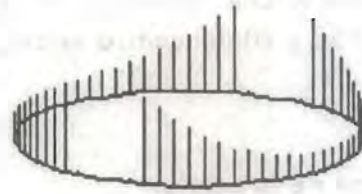
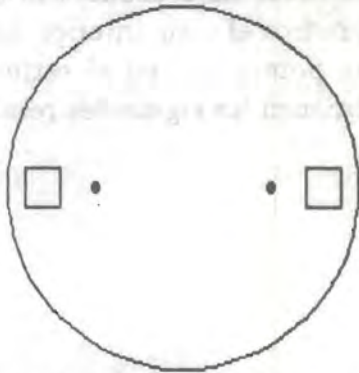
-70 -90

Da la altura del bloque

20

corte transversal de la célula

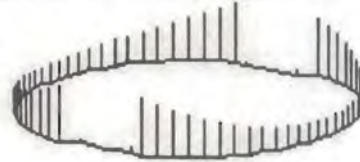
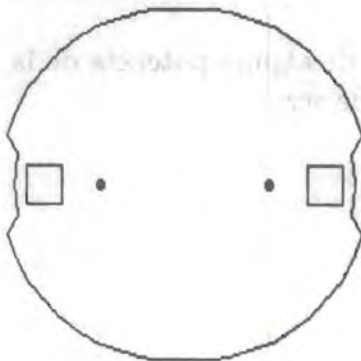
1



estímulo de relajación

corte transversal de la célula

2



estímulo de relajación

Pero esto no es lo que sucede en los experimentos. En éstos la división no se afecta al colocar bloques en esta región. La teoría de relajación polar no reproduce estos resultados experimentales.

Ahora se añade un estímulo de contracción, para esto debe tomarse el parámetro correspondiente a este estímulo distinto de cero, esto es,  $con \neq 0$ . El cambio en la forma de la célula en cada iteración debe ser pequeño para simular un proceso continuo. En este caso se tiene una combinación de ambos tipos de estímulo, de modo que la diferencia en la tensión se hace mayor; por lo cual para que los cambios sean pequeños deben disminuirse las constantes de proporcionalidad. Los parámetros que se utilizaron para esto son:

$$rel = 1.1$$

$$con = 1.8$$

$$teninicial = 1 \times 10^4$$

$$cambio = 0.005$$

$$dif = 0.1$$

$$alfa = 0.15$$



El estímulo de constricción tampoco es continuo, sólo se llama durante las primeras iteraciones, el estímulo de relajación se quita cuando el ecuador ha cruzado tres cuartas partes del radio al invaginarse. Analizando con estos parámetros el caso anterior, es decir, la célula esférica con ásteres a una distancia de 50, una potencia 3 en el estímulo de relajación y bloques de  $20 \times 20$  a 20 del centro astral, se obtienen los siguientes resultados:

Escoge la forma de la célula:

- 1.- esférica
- 2.- elipsoidal
- 3.- cilíndrica

Tu elección es: 1

El estímulo se toma porporcional al inverso de alguna potencia de la distancia a los centros astrales, esta potencia puede ser:

- 1.- uno
- 2.- dos
- 3.- tres
- 4.- cuatro
- 5.- cinco

Elige la potencia: 3

La longitud de la célula en el eje x es 200.

Da la posición de los centros astrales, dando su distancia al centro, primero: 50

segundo: -50

Deseas poner bloques en el interior de la célula? (s/n) s

Puedes colocar uno o dos bloques sobre el eje de rotación, ya sea entre el áster y la corteza (1) o entre los ásteres (2)

Dónde deseas colocarlos?

1

Cuántos deseas colocar?

2

Da la coordenada x de dos puntos del primer bloque

70 90

Da la altura del bloque

20

Da la coordenada x de dos puntos del primer bloque

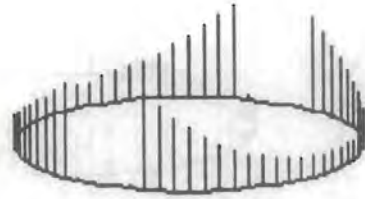
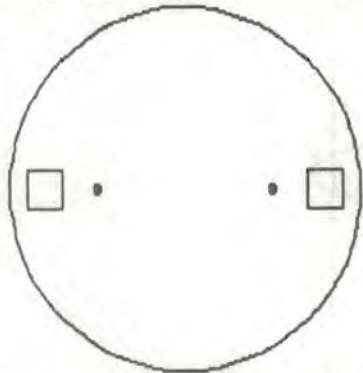
-70 -90

Da la altura del bloque

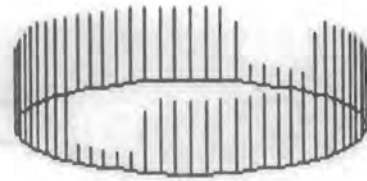
20

corte transversal de la célula

1



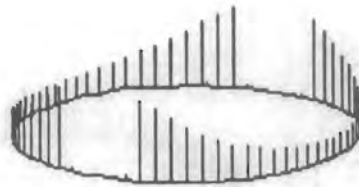
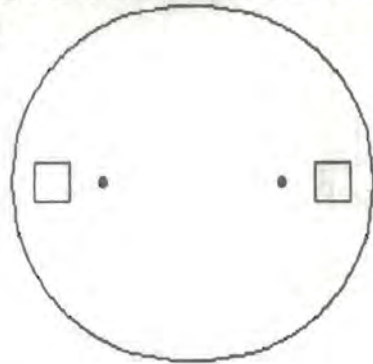
estímulo de relajación



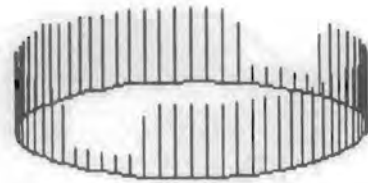
estímulo de contracción

corte transversal de la célula

2



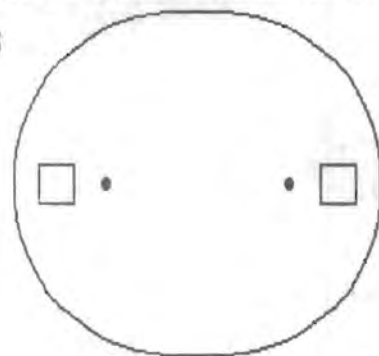
estímulo de relajación



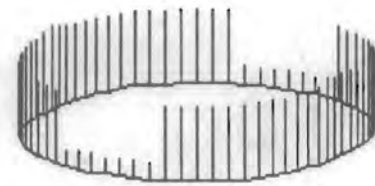
estímulo de contracción

corte transversal de la célula

3



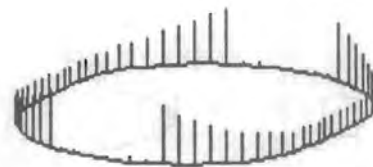
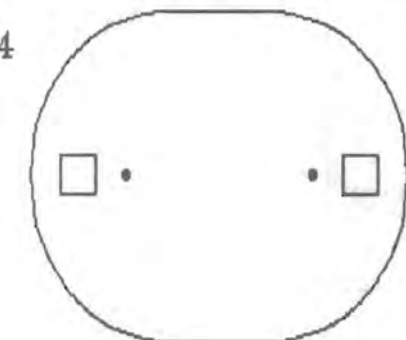
estímulo de relajación



estímulo de contracción

corte transversal de la célula

4



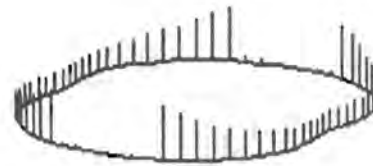
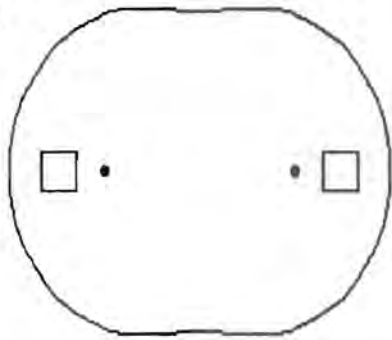
estímulo de relajación



BIBLIOTECA  
INSTITUTO DE ECOLOGIA  
UNAM

corte transversal de la célula

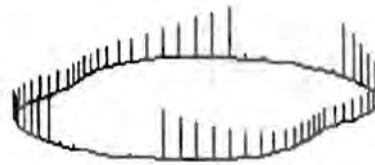
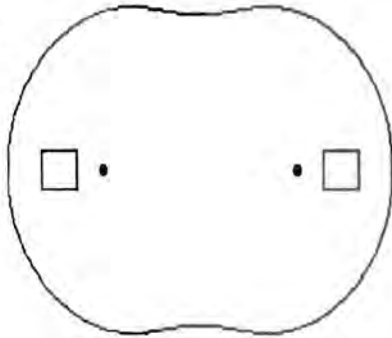
5



estímulo de relajación

corte transversal de la célula

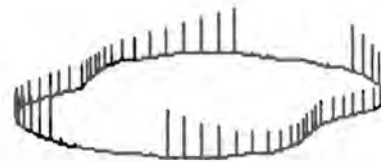
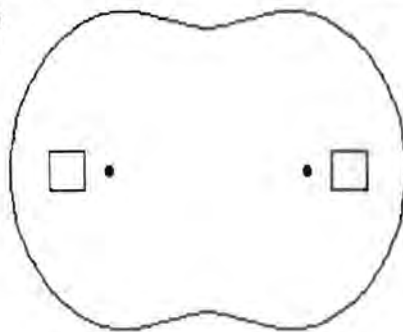
6



estímulo de relajación

corte transversal de la célula

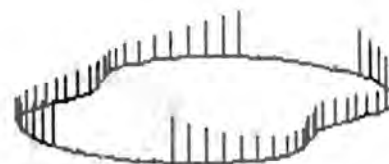
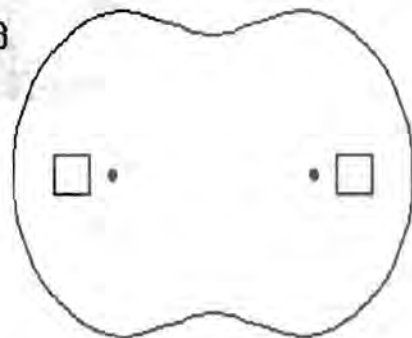
7



estímulo de relajación

corte transversal de la célula

8



estímulo de relajación

La formación del surco coincide con los experimentos, la invaginación hasta completar la división no es "suave" y aparecen algunos picos, pero lo importante es la formación del surco, ya que en esta simulación no se está considerando una contracción activa de las fibras de actomiosina que forman el surco.

En la célula esférica normal también se forma el surco con esta combinación de estímulos, las siguientes gráficas se obtuvieron con los mismos datos que el caso anterior sin colocar bloques.

Escoge la forma de la célula:

- 1.- esférica
- 2.- elipsoidal
- 3.- cilíndrica

Tu elección es: 1

El estímulo se toma proporcional al inverso de alguna potencia de la distancia a los centros astrales, esta potencia puede ser:

- 1.- uno
- 2.- dos
- 3.- tres
- 4.- cuatro
- 5.- cinco

Elige la potencia: 3

La longitud de la célula en el eje x es 200.

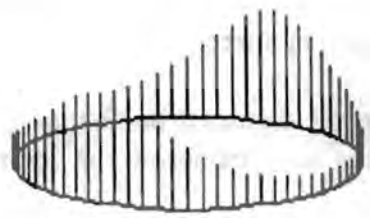
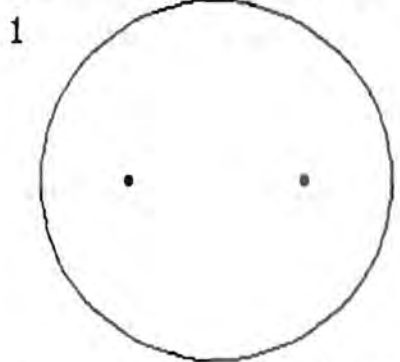
Da la posición de los centros astrales, dando su distancia al centro,

primero: 50

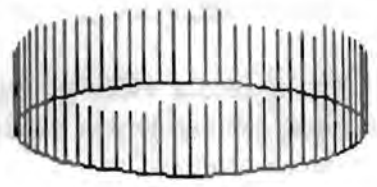
segundo: -50

Deseas poner bloques en el interior de la célula? (s/n) n

corte transversal de la célula

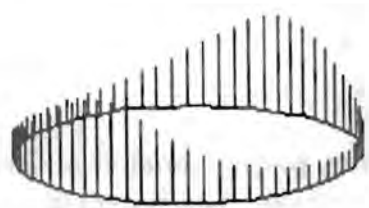
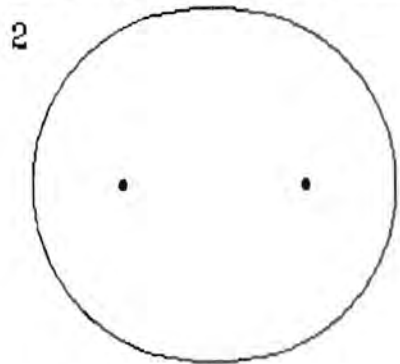


estímulo de relajación

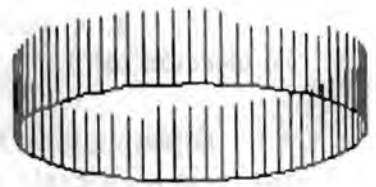


estímulo de contracción

corte transversal de la célula

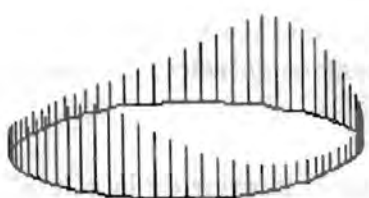
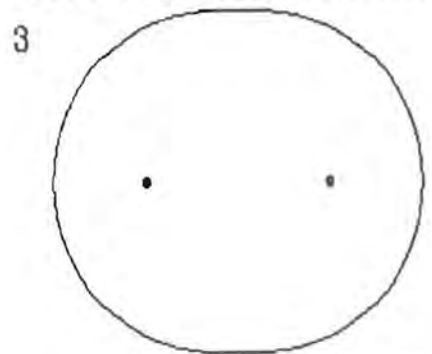


estímulo de relajación

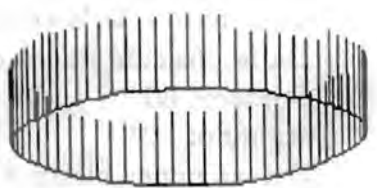


estímulo de contracción

corte transversal de la célula

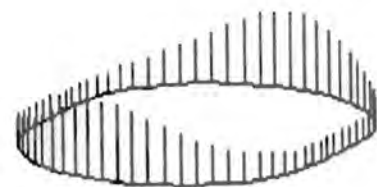
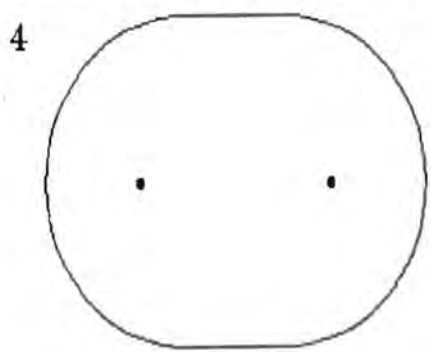


estímulo de relajación



estímulo de contracción

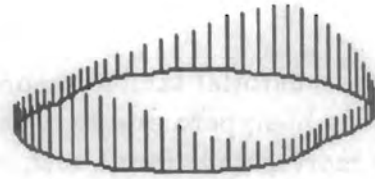
corte transversal de la célula



estímulo de relajación

corte transversal de la célula

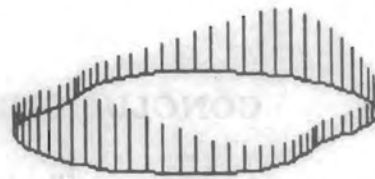
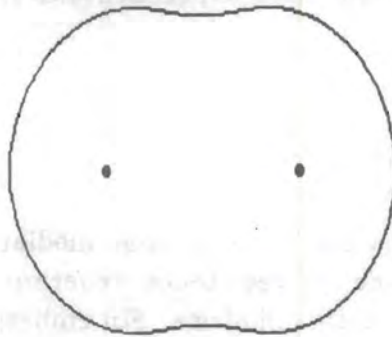
5



estímulo de relajación

corte transversal de la célula

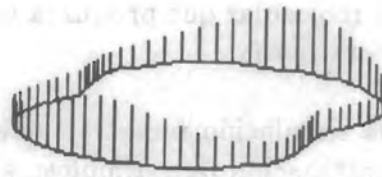
6



estímulo de relajación

corte transversal de la célula

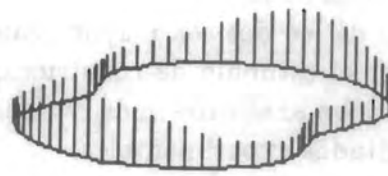
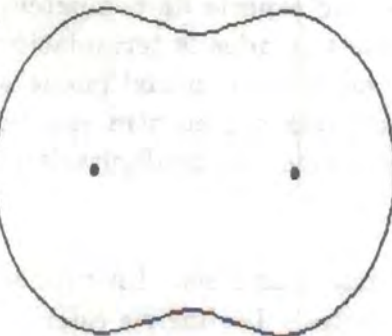
7



estímulo de relajación

corte transversal de la célula

8



estímulo de relajación

Estos resultados permiten concluir que la combinación de estímulos reproduce la división celular normal y los experimentos con bloques que no reproduce la teoría de relajación polar.

La teoría de constricción ecuatorial también reproduce la división celular normal, en esta simulación no lo hace muy bien; pero esto se debe a que la forma del estímulo es muy sencilla y probablemente no represente la forma real, aunque sí su comportamiento global; entre algunos puntos la diferencia en el estímulo es muy pequeña, pero entre otros es muy grande, por esta razón se sale una banda en los polos. Para probar esta teoría sola debe tomarse otra forma para el estímulo, el acercamiento de Devore, Conrad y Rappaport <sup>(9)</sup> produce mejores resultados. En este caso sólo interesaba su comportamiento para probar si una combinación de estímulos podía reproducir los resultados experimentales que no reproduce la teoría de relajación polar.

## CONCLUSIONES

La citocinesis, aunque aparentemente sencilla, no ha podido explicarse mediante un solo mecanismo. La teoría de relajación polar reproduce los resultados experimentales para la célula normal, para la célula elongada y para la célula cilíndrica. Sin embargo, no coincide con los resultados experimentales cuando se separan los ásteres, acercándolos a los polos, y cuando se colocan bloques en el interior de la célula. Pero esto no es suficiente para desechar esta teoría. Por otro lado, la teoría de constricción ecuatorial reproduce la división en la célula esférica si el estímulo tiene una forma sigmoidal <sup>(15)</sup> y no es fácil encontrar un mecanismo molecular que produzca este tipo de estímulo, pero ésta tampoco es razón para desechar esta teoría.

Los resultados de la simulación muestran que los experimentos con bloques pueden reproducirse con una combinación de estímulos: al añadir un estímulo de constricción al estímulo de relajación, la célula con bloques sí se divide. Esta combinación de estímulos también reproduce la división normal.

Esto sugiere una nueva posibilidad: la existencia de ambos tipos de estímulo. En la célula pueden existir los dos estímulos y encontrarse en una especie de competencia; en el caso normal ambos producen la división, pero en células alteradas la terminación de la división depende de cual de los dos sea mayor. Además en el caso normal puede ser que en una especie sea mayor el estímulo de constricción, mientras que en otra sea mayor el de relajación. Esta idea debe analizarse más, y deben simularse más configuraciones para comparar con otros resultados experimentales.

Este programa puede mejorarse para permitir un mayor análisis. En primer lugar podrían mejorarse ambos estímulos. Podría quitarse la hipótesis de simetría esférica en los ásteres, dándoles una forma más parecida a la real, esto es, con menos microtúbulos astrales en la zona ecuatorial. Sin embargo, para poder hacer esto debe obtenerse más información

experimental sobre la forma de los ásteres para incluirla en el programa. Probablemente esto mejore los resultados de la teoría de relajación polar. La forma del estímulo contráctil podría mejorarse, buscando un mecanismo molecular que dé una forma sigmoideal para el estímulo; una posibilidad es la liberación en los extremos de los ásteres de una sustancia, que llegue a la corteza por difusión <sup>(10)</sup>.

Un elemento importante que puede añadirse a este programa es la contracción activa de las fibras de actomiosina que forman el surco. En la forma en que se presenta ahora, la formación del surco es pasiva: las fibras se mueven y se orientan siguiendo un gradiente de tensión, pero no se contraen ni generan fuerza activamente. Puede aplicarse el modelo mecanoquímico a este problema - la formación del surco - e introducir los resultados en este programa. Para esto debe generalizarse el modelo a tres dimensiones. También será muy útil obtener más información experimental sobre el surco para combinarla con el modelo anterior e introducirla en esta simulación.

También pueden añadirse condiciones de la membrana: qué tanto y qué tan rápido puede extenderse. Estas condiciones se traducen en límites para el movimiento de los puntos que aproximan el corte transversal de la célula en la simulación. Esto no es sencillo, porque distintas partes de la membrana deben tener condiciones distintas para que pueda crearse el surco.

Estos elementos permitirán un mejor análisis de ambas teorías y de la combinación de estímulos. Por otro lado, el programa puede extenderse para tratar células vegetales, en este caso en lugar del surco se forma una pared, la determinación de su posición puede ser igual que la determinación de la posición del surco; pero las fibras que se mueven hacia la zona ecuatorial se polimerizan hacia adentro de la célula para formar una nueva pared, que divide la célula.

Otro problema que puede analizarse con estas ideas es la división celular en un conjunto de células. Esta simulación es válida para cada una de las células que forman este conjunto, deben añadirse las condiciones a la frontera impuestas por la presencia de otras células así como la información sobre el ciclo celular. Este conjunto de células podría referirse por ejemplo a un tejido o a un embrión. En el primer caso las células deben crecer entre cada división, en el segundo caso no, ya que en las primeras divisiones de un huevo no hay crecimiento de las células. En un conjunto de células la orientación de los husos mitóticos es importante, sobre todo si se trata de desarrollo embrionario, aquí puede introducirse la teoría de Bjerknes sobre la orientación de los husos <sup>(3)</sup> presentada en el capítulo dos, si se tiene la información necesaria sobre la forma del embrión.

Estas ideas indican que es posible englobar varios elementos para dar lugar a un mecanismo más completo para explicar la citocinesis, la segunda etapa de la división celular. La primera etapa, la mitosis, tampoco está bien explicada, aunque sí hay consenso en cuanto a la importancia de los microtúbulos del huso en la separación de los cromosomas. Sin embargo, pueden ser sólo los reguladores del proceso o los reguladores y los generadores



de la fuerza necesaria; probablemente esto varíe en los distintos tipos de células: en las células animales con muchos microtúbulos pueden ser los generadores de fuerza, pero en algunas otras (como la levadura), que tienen muy pocos microtúbulos, posiblemente sean sólo los reguladores.

En el estudio de la división celular todavía hay preguntas sin respuesta, pero ahora pueden analizarse con elementos nuevos, que probablemente ayuden a comprender un poco más este proceso.

## Apéndice 1

En este apéndice se derivará la contribución entrópica a la elasticidad pasiva del citogel <sup>(12)</sup>.

Como el gel consta de cadenas largas de polímeros, es capaz de sostener deformaciones grandes sin romperse (reorganizando la cadena) y regresar a su forma original una vez eliminada la tensión (ya que las cadenas tienden a regresar a su configuración original). Entonces puede trabajarse como un material elástico semejante al caucho. Estos materiales están formados por una red de cadenas, unidas entre si; todas las cadenas interiores están unidas, las exteriores tienen extremos libres y no contribuyen a la elasticidad ni a otras propiedades que dependan de la orientación de las cadenas.

Al deformar la cadena aparece una fuerza elástica, que depende de la temperatura, la energía interna y la entropía, dada por

$$f = \left(\frac{\partial U}{\partial L}\right)_{T,V} - T\left(\frac{\partial S}{\partial L}\right)_{T,V}$$

Esta fórmula puede deducirse de la siguiente manera:

Se toma la primera ley de la termodinámica

$$dU = dQ - dW$$

El trabajo hecho por el sistema es

$$dW = PdV - fdL$$

donde

$P$  es la presión externa y

$f$  es la fuerza externa, que es igual a la de retracción elástica

Si se supone un proceso reversible, entonces

$$dQ = TdS$$

Sustituyendo en la primera ley, se obtiene que la energía interna es

$$dU = TdS - PdV + fdL$$

Si se mantiene el volumen constante, ésta resulta

$$dU = TdS + fdL \quad \text{a } V \text{ cte}$$

de donde

$$f = \left(\frac{\partial U}{\partial L}\right)_{T,V} - T\left(\frac{\partial S}{\partial L}\right)_{T,V}$$

Experimentalmente se ha encontrado que para la mayoría de los materiales de este tipo  $\left(\frac{\partial U}{\partial L}\right)_{T,V}$  es muy cercano a cero, entonces se define el material ideal como aquél para el cual esta cantidad es cero. En este caso la fuerza elástica queda dada por

$$f = -T\left(\frac{\partial S}{\partial L}\right)_{T,V}$$

Por lo tanto para encontrar la fuerza elástica, debe encontrarse la entropía del sistema deformado, para esto se utilizará la ley de Boltzmann

$$S = k \ln \Omega$$

donde

$k$  es la constante de Boltzmann y

$\Omega$  es el parámetro de desorden, que en este caso es la probabilidad de que se rompa una unión.

Con estas consideraciones el problema se reduce a encontrar esta probabilidad.

Se toma una red con  $\nu$  uniones. Las uniones ocurren al azar, de modo que sus posiciones medias quedan distribuidas según una función de densidad de probabilidad, que puede tomarse como una función normal:

$$W(x, y, z) = \left(\frac{\beta}{\pi^{1/2}}\right)^3 \exp[-\beta^2(x^2 + y^2 + z^2)]$$

Una vez que se ha formado la estructura de la red se somete el cuerpo a un esfuerzo homogéneo, de modo que sus dimensiones se alteran por los factores  $\alpha_x$ ,  $\alpha_y$  y  $\alpha_z$ , esto es,

$$x \rightarrow \alpha_x x$$

$$y \rightarrow \alpha_y y$$

$$z \rightarrow \alpha_z z$$

Al deformarse el cuerpo las uniones toman un nuevo arreglo de posiciones medias, el cambio en las coordenadas de las uniones es proporcional al cambio en las dimensiones macroscópicas del cuerpo.

En el caso del cilindro de citogel, el volumen se mantiene constante, de modo que el producto de los tres factores es la unidad; además se estira sólo en la dirección  $z$  y se contrae de la misma forma en las direcciones  $x$  y  $y$ , de modo que se cumple  $\alpha_x = \alpha_y = \frac{1}{\alpha_z^{1/2}}$ .

La probabilidad de que se rompa una unión es la probabilidad de que todas las uniones estén en las posiciones correctas. La probabilidad de que una unión dada tenga componentes  $x_i, y_i, z_i$  dentro de los rangos  $\Delta x, \Delta y, \Delta z$  está dada por

$$w_i = W(x_i, y_i, z_i) \Delta x \Delta y \Delta z$$

La probabilidad de que cada unión en el sistema tenga ciertas coordenadas dadas es el producto de todas las probabilidades; si  $v_i$  es el número de uniones con coordenadas dentro del mismo rango, esta probabilidad queda dada por

$$\prod w_i^{v_i}$$

Pero dado un juego de coordenadas para las uniones, no importa la selección de las uniones, esto es, cualquier permutación de ellas es válida, entonces debe multiplicarse la probabilidad anterior por el número de formas en que pueden colocarse  $v$  uniones, de modo que haya  $v_i$  uniones dentro del rango  $i$ , que es  $\frac{v!}{\prod v_i!}$

La probabilidad de que todas las uniones estén en la posición correcta resulta entonces

$$\Omega = v! \prod \frac{w_i^{v_i}}{v_i!}$$

Se busca el logaritmo de esta cantidad

$$\ln(\Omega) = \ln(v!) + \sum \ln(w_i^{v_i}) - \sum \ln(v_i!)$$

Utilizando la aproximación

$$\ln(x!) = x \ln(x) - x$$

se tiene

$$\ln(\Omega) = v \ln(v) - v + \sum v_i \ln(w_i) - \sum [v_i \ln(v_i) - v_i]$$

pero  $v = \sum v_i$   
entonces

$$\ln(\Omega) = \sum v_i \ln(v) + \sum v_i \ln \frac{w_i}{v_i}$$

de donde

$$\ln(\Omega) = \sum v_i \ln \frac{v w_i}{v_i}$$

Ahora  $w_i$ , que es la probabilidad de que una unión esté dentro del rango  $\Delta x \Delta y \Delta z$ , está dada por

$$w_i = W(x_i, y_i, z_i) \Delta x \Delta y \Delta z$$

y  $v_i$ , que es el número de uniones dentro de ese rango antes de la deformación, está dado por

$$v_i = v W\left(\frac{x_i}{\alpha_x}, \frac{y_i}{\alpha_y}, \frac{z_i}{\alpha_z}\right) \frac{\Delta x}{\alpha_x} \frac{\Delta y}{\alpha_y} \frac{\Delta z}{\alpha_z}$$

Con esto, se obtiene

$$\ln\left(\frac{v w_i}{v_i}\right) = \ln(\alpha_x \alpha_y \alpha_z) + \beta^2 \left[ x_i^2 \left( \frac{1}{\alpha_x^2} - 1 \right) + y_i^2 \left( \frac{1}{\alpha_y^2} - 1 \right) + z_i^2 \left( \frac{1}{\alpha_z^2} - 1 \right) \right]$$

Sustituyendo en la expresión para  $\ln(\Omega)$  y usando  $\alpha_x \alpha_y \alpha_z = 1$  (ya que el volumen es constante) se tiene

$$\ln(\Omega) = v \frac{\beta^5}{\pi^{3/2}} \sum \exp\left[-\beta^2 \left( \frac{x_i^2}{\alpha_x^2} + \frac{y_i^2}{\alpha_y^2} + \frac{z_i^2}{\alpha_z^2} \right)\right] \left[ x_i^2 \left( \frac{1}{\alpha_x^2} - 1 \right) + y_i^2 \left( \frac{1}{\alpha_y^2} - 1 \right) + z_i^2 \left( \frac{1}{\alpha_z^2} - 1 \right) \right] \Delta x \Delta y \Delta z$$

En el límite cuando  $\Delta x \Delta y \Delta z \rightarrow 0$  se tiene

$$\ln(\Omega) = v \frac{\beta^5}{\pi^{3/2}} \int \int \int \exp\left[-\beta^2 \left( \frac{x^2}{\alpha_x^2} + \frac{y^2}{\alpha_y^2} + \frac{z^2}{\alpha_z^2} \right)\right] \left[ x^2 \left( \frac{1}{\alpha_x^2} - 1 \right) + y^2 \left( \frac{1}{\alpha_y^2} - 1 \right) + z^2 \left( \frac{1}{\alpha_z^2} - 1 \right) \right] dx dy dz$$

Realizando las integraciones se obtiene

$$\ln(\Omega) = -\frac{v}{2} (\alpha_x^2 + \alpha_y^2 + \alpha_z^2 - 3)$$

Sustituyendo esto en la ley de Boltzmann se obtiene

$$S = -\frac{k v}{2} (\alpha_x^2 + \alpha_y^2 + \alpha_z^2 - 3)$$

El cilindro de citogel se estira sólo en la dirección  $z$  y como el volumen se mantiene constante se contrae en las direcciones  $x$  y  $y$ , de modo que

$$\alpha_x = \lambda$$

$$\alpha_x = \alpha_y = \frac{1}{\lambda^{1/2}}$$

de donde

$$S = -\frac{kv}{2} \left( \lambda^2 + \frac{2}{\lambda} - 3 \right)$$

Para calcular la fuerza de retracción elástica debe calcularse la parcial respecto de  $L$ , pero  $L = \lambda L_0$  donde  $L_0$  es constante, entonces

$$\left( \frac{\partial S}{\partial L} \right)_{T,V} = \frac{1}{L_0} \left( \frac{\partial S}{\partial \lambda} \right)_{T,V}$$

Ahora

$$\left( \frac{\partial S}{\partial \lambda} \right)_{T,V} = -kv \left( \lambda - \frac{1}{\lambda^2} \right)$$

de modo que

$$f = -T \left( \frac{\partial S}{\partial L} \right)_{T,V} = Tk \frac{v}{L_0} \left( \lambda - \frac{1}{\lambda^2} \right)$$

Dividiendo entre el área transversal inicial, se obtiene la fuerza por unidad de área. El área inicial es  $A_0 = V_0/L_0 = V/L_0$ , entonces

$$\sigma_E = Tk \frac{v}{V} \left( \lambda - \frac{1}{\lambda^2} \right)$$

$v/V$  es la concentración de uniones, que se denotará con  $\chi$  y expresando ésta en moles, se tiene finalmente

$$\sigma_E = TR\chi \left( \lambda - \frac{1}{\lambda^2} \right)$$

## Apéndice 2

En este apéndice se derivará la fuerza crítica de flexión de una barra <sup>(11)</sup>. Al flexionar la barra se comprime la parte de adentro y se estira la de afuera. Hay una superficie en el interior de la barra que no está ni comprimida ni estirada, ésta se conoce como la superficie neutra. Para una flexión pura esta superficie pasa por el centro de gravedad de la barra.

Para una longitud infinitesimal de la barra se tiene lo siguiente:

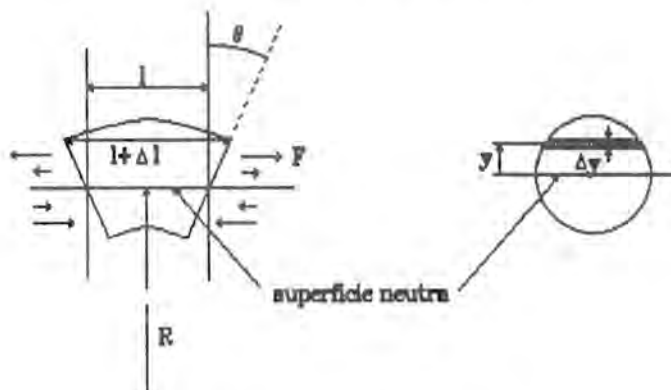


Fig. 29: Segmento de una barra flexionada y sección transversal de la misma (tomado de (11), pág. 38-14)

Se puede ver que  $\frac{dl}{2} = \tan\theta y$  y además  $\tan\theta = \frac{l}{2R}$ , de modo que  $dl = \frac{l}{R}y$ , es decir

$$\frac{dl}{l} = \frac{y}{R}$$

De aquí puede obtenerse la fuerza por unidad de área como

$$\frac{dF}{dA} = E \frac{dl}{l} = E \frac{y}{R}$$

donde  $E$  es el módulo de Young.

Las fuerzas que actúan sobre este segmento de la barra tienen direcciones opuestas por arriba y por abajo de la superficie neutra, por lo que producen una torca alrededor de esta superficie, ésta se conoce como momento de flexión.

Este momento está dado por

$$M = \int_S y dF$$

donde  $S$  es la sección transversal de la barra.

Sustituyendo  $dF = E \frac{y}{R} dA$  el momento queda dado por

$$M = \frac{E}{R} \int y^2 dA$$

pero  $\int y^2 dA = I$  es el momento de inercia respecto del plano neutral. Por lo tanto el momento de flexión para la barra queda dado por

$$M = \frac{EI}{R}$$

Ahora debe encontrarse la fuerza de compresión que debe aplicarse en los extremos para flexionar la barra.

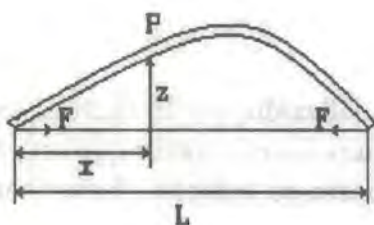


Fig. 30: Barra flexionada (tomado de (11), pág. 38-17)

Sea  $x$  la distancia medida desde un extremo. Sea  $z(x)$  la deflexión de la barra medida desde la línea horizontal en la que actúan las fuerzas. El momento de flexión en el punto P queda dado por  $M = Fz$  y usando la expresión  $M = \frac{EI}{R}$  se obtiene

$$Fz = \frac{EI}{R}$$

Si la deflexión es pequeña el radio de curvatura (que es el inverso de la curvatura) está dado por

$$\frac{1}{R} = -\frac{d^2 z}{dx^2}$$

de modo que

$$\frac{d^2 z}{dx^2} = -\frac{F}{EI} z$$

La deflexión  $z(x)$  debe cumplir esta ecuación diferencial sujeta a las condiciones

$$z(0) = z(L) = 0$$

La solución general de la ecuación diferencial es



$$z(x) = A \operatorname{sen} kx + B \operatorname{cos} kx \quad \text{con } k = \left(\frac{F}{EI}\right)^{\frac{1}{2}}$$

Para cumplir las condiciones a la frontera debe tomarse

$$B = 0 \text{ y } kL = \pi.$$

Igualando las dos expresiones para  $k$ :

$$\frac{\pi}{L} = \left(\frac{F}{EI}\right)^{\frac{1}{2}}$$

De aquí se obtiene la fuerza

$$F = \frac{\pi^2 EI}{L^2}$$

Esta fuerza es independiente de la deflexión, por lo tanto si se aplica una fuerza menor la barra no se flexiona, pero si se aplica una fuerza mayor que esta fuerza la barra se flexiona y la deflexión es grande, es decir, la barra se colapsa. Esta fuerza es entonces la fuerza crítica para flexionar la barra.

Para una barra de sección transversal circular el momento de inercia está dado por  $I = \frac{\pi R^4}{4}$  por lo que la fuerza crítica de flexión resulta

$$F = \frac{\pi^3 ER^4}{4L^2}$$

## Apéndice 3

En este apéndice se presenta el listado del programa

{Este programa simula la división de células animales, basándose en las teorías de Relajación Polar y de Constricción Ecuatorial. La célula puede ser esférica, elipsoidal (alargada) o cilíndrica, además pueden colocarse bloques en su interior. Esto permite simular varios de los experimentos que se han realizado.

Este programa tiene siete procedimientos, que a su vez pueden constar de varios procedimientos. El procedimiento Menu da las instrucciones y pide los datos necesarios para empezar. El procedimiento Calcestimulo calcula el estímulo en cada punto y la tensión resultante después de la acción de este estímulo. El procedimiento Pressure calcula la presión debida a la tensión superficial en cada punto y la presión promedio. El procedimiento Modificar mueve los puntos en la dirección de la presión neta, pero manteniendo constante el volumen de la célula. El procedimiento Tensiones simula el movimiento de las fibras corticales que producen la tensión. El procedimiento Movasters mueve los centros astrales hacia el ecuador de la célula cuando esta se alarga. El procedimiento Graficas grafica la célula y los estímulos.}

{programa Ingrid Brust Mascher}

Program SIMULA;

```
{#D+}
uses
  crt,           {unidad para manejo de pantalla de Turbo Pascal 4}
  graph,        {unidad grafica de Turbo Pascal 4}
  graph3d;      {unidad para graficar en tres dimensiones}

const
  rel= 1;        {Estos parametros aumentan o disminuyen el estimulo}
  con= 0;        {de relajacion (rel) y de constriccion (con)}
  teninicial= 1e4; {Tension inicial en cada punto}
  cambio= 0.05;  {Estas son las constantes de proporcionalidad para}
  dif= 0.15;     {mover los puntos y las fibras}
  alfa= 0.1;

type
  vectorlargo = array[0..150] of real;
  vectorcorte = array[0..80] of real;
  matrix = array[0..150,1..2] of real;

var
  usar: char;
  cont: integer;
  esti: boolean;
  reac: boolean;
  adelante,adelanti: boolean;
  total,media,cuarta: integer;
  punto: matrix;
  gama: vectorlargo;

  limx, limy: real;
  voli: real;
  pot: integer;
  as1,as2: real;
  aster1,aster2: real;
  b: char;
  donde,cuantos:integer;
  bloque: array[1..2,1..4,1..2] of real;
  corre: array[0..150] of boolean;
  tension: matrix;
  astiral,asticon: vectorlargo;
  presion: vectorlargo;
  preprom: real;

  {numero de iteracion}
  {se usa para que haya o no estimulo}
  {se usa para terminar el programa cuando se divide la celula}
  {son verdaderas si el estimulo varia sobre la superficie}
  {numero de puntos en la superficie total, en la mitad y en un cuarto}
  {coordenadas de los puntos}
  {angulo que forma la horizontal con la linea que une al
  punte con el centro de curvatura correspondiente}
  {limites para el crecimiento de la celula}
  {volumen inicial de la celula}
  {potencia del estimulo de relajacion}
  {posicion inicial de los centros astrales}
  {posicion de estos despues de su movimiento}
  {se usa para saber si se desean colocar bloques}
  {posicion y numero de bloques}
  {coordenadas de los puntos que forman los bloques}
  {se usa para saber si un punto ya toco el bloque}
  {tension en cada punto}
  {estimulos de relajacion y constriccion}
  {presion en cada punto}
  {presion promedio}
```

Procedure menu;

{En este procedimiento se elige la forma de la célula, la potencia en el estímulo, y si se colocan bloques o no. En todos los casos el centro de la célula es el origen del sistema de coordenadas. En cada caso se llama a uno

de los siguientes procedimientos.)

```
var
forma: integer;           {forma de la celula}
i,j: integer;
eje1,eje2: real;         {tamano de los ejes}
```

Procedure datoscilindro;

{Este procedimiento se llama si se elige una celula cilindrica, se piden las proporciones del cilindro (altura y radio, ya que tiene las orillas redondeadas) y se calculan los puntos y el volumen iniciales.}

```
var
i: integer;
rad,h: real;             {radio y altura del "cilindro"}
pro: real;               {proporcion entre la altura y el extremo circular}
numx,numy: integer;     {numero de puntos en x y en y}
disx,disy: real;       {distancia entre los puntos en cada eje}

begin
writeln (' La celula es cilindrica, pero con las orillas redondeadas. ');
writeln ('Para que esto sea posible la altura debe ser mayor que dos veces el radio. ');
write ('Da la altura del cilindro ');
readln (h);
write ('Da su radio ');
readln (rad);
if h<2*rad
then
repeat
write ('El radio es demasiado grande, debe ser menor que media altura: ');
readln (rad);
until h>=2*rad;
eje1:= 100;
eje2:= rad*200/h;
pro:= (2*(eje1-eje2))/(pi*eje2);
numx:= round(36*pro/(pro+1));
numy:= round(36/(2*(pro+1)));
if numx<>0
then
begin
disx:= (2*eje1-2*eje2)/(numx);
for i:= (numy) to (numx+numy-2) do
begin
punto[i,1]:= eje1 - eje2 - disx*(i-numy);
punto[i,2]:= eje2;
gama[i]:= pi/2;
end;
for i:= (numx+3*numy) to (2*numx+3*numy-2) do
begin
punto[i,1]:= -eje1 + eje2 + disx*(i-numx-3*numy);
punto[i,2]:= -eje2;
gama[i]:= 3*pi/3;
end;
end;
disy:= pi*eje2/(2*numy);
for i:= 0 to numy-1 do
begin
gama[i]:= pi*i/(2*numy);
punto[i,1]:= eje1 - eje2 + eje2*cos(gama[i]);
punto[i,2]:= eje2*sin(gama[i]);
end;
for i:= (numx+numy-1) to (numx+3*numy-1) do
begin
gama[i]:= pi/2+pi*(i-numx-numy)/(2*numy);
punto[i,1]:= -eje1 + eje2 + eje2*cos(gama[i]);
punto[i,2]:= eje2*sin(gama[i]);
end;
for i:= (2*numx+3*numy-1) to (2*numx+4*numy-1) do
begin
gama[i]:= 3*pi/2 + pi*(i-2*numx-3*numy)/(2*numy);
punto[i,1]:= eje1 - eje2 + eje2*cos(gama[i]);
punto[i,2]:= eje2 * sin(gama[i]);
end;
total:= 2*numx+4*numy;
media:= numx+2*numy;
cuarta:= round(numx/2) + numy;
limx:= 2*eje1;
limy:= eje2;
voli:= 4*pi*sqr(eje2)*eje2/3 + pi*sqr(eje2)*(2*eje1-2*eje2); {volumen inicial}
end;
```

Procedure datos (forma:integer);

{Este procedimiento se utiliza cuando la celula se escoge esferica o elipsoidal, en el segundo caso se pregunta la relacion entre los semiejes y si los asteros estan sobre el mayor o el menor. Se calculan los puntos y el volumen iniciales.}

```

var
  i: integer;
  semimayor, semimenor: real;      {tamano de los semiejes cuando es elipsoidal}
  auxiliar: real;
  eje: integer;                    {eje sobre el cual se desea colocar los centros astrales}

begin
  if forma = 2
  then                               {celula elipsoidal}
  begin
    writeln ('Da los semiejes');
    write('primero: ');
    readln(semimayor);
    write('segundo: ');
    readln(semimenor);
    if semimenor > semimayor
    then
      begin
        auxiliar := semimenor;
        semimenor := semimayor;
        semimayor := auxiliar;
      end;
    write ('sobre que eje desea poner los centros astrales, mayor (1) o menor (2): ');
    readln (eje);
    if ((eje < 1) or (eje > 2))
    then
      repeat
        writeln ('Solo hay dos posibilidades para colocar los centros astrales:');
        write ('sobre el eje mayor (1) o sobre el eje menor (2): ');
        readln (eje);
      until ((eje = 1) or (eje = 2));
    if eje = 1
    then
      begin
        eje1 := 100;
        eje2 := semimenor * 100 / semimayor;
      end
    else
      begin
        eje1 := 100;
        eje2 := semimayor * 100 / semimenor;
      end
    end;
  end
  else
  begin                               {celula esferica}
    eje1 := 100;
    eje2 := 100;
  end;
  total := 72;
  media := 36;
  cuarta := 18;
  for i := 0 to total - 1 do
  begin
    gama[i] := pi * (1 / media);
    punto[i, 1] := eje1 * cos(gama[i]);
    punto[i, 2] := eje2 * sin(gama[i]);
  end;
  limx := 2 * eje1;
  limy := eje2;
  voli := 4 * pi * eje1 * sqr(eje2) / 3;
end;

```

Procedure bloques;

{Este procedimiento es llamado cuando se desea poner bloques en el interior de la celula, se pregunta donde (entre los asteros o entre estos y la corteza) y cuantos (1 o 2) se quieren colocar. Las coordenadas de los puntos que lo forman se acomodan en el arreglo bloque en la forma en que seran utilizadas en el procedimiento calcestimulo.}

```

var
  i, j, k: integer;

```

```

x: array[1..2,1..2] of real;           {coordenada x de dos puntos del bloque}
xaux: real;
hohe: array[1..2] of real;             {altura del bloque}

begin
  clrscr;
  writeln ('Puedes colocar uno o dos bloques sobre el eje de rotacion,');
  writeln ('ya sea entre el aster y la corteza (1) o entre los asteres (2)');
  writeln ('Donde deseas colocarlos');
  readln (donde);
  if ((donde<>1) and (donde<>2))
  then
    repeat
      writeln ('Solo hay dos posibilidades:');
      writeln ('entre el aster y la corteza (1) o entre los asteres (2)');
      readln (donde);
    until ((donde=1) or (donde=2));
  writeln ('Cuantos deseas colocar');
  readln (cuantos);
  if ((cuantos<>1) and (cuantos<>2))
  then
    repeat
      writeln ('Se pueden colocar a lo mas dos bloques');
      readln (cuantos);
    until ((cuantos=1) or (cuantos=2));
  writeln ('Da la coordenada x de dos puntos del primer bloque');
  readln (x[1,1],x[1,2]);
  if x[1,1]>x[1,2]
  then
    begin
      {datos del primer bloque}
      {checa que sean validos}
      xaux:= x[1,2];
      x[1,2]:= x[1,1];
      x[1,1]:= xaux;
    end;
  if donde = 1
  then
    begin
      if (((x[1,1]<as1) or (x[1,2]>ej1)) and ((x[1,2]>as2) or (x[1,1]<-ej1)))
      then
        repeat
          writeln ('El bloque debe estar entre uno de los asteres y la corteza');
          readln (x[1,1],x[1,2]);
          if x[1,1]>x[1,2]
          then
            begin
              xaux:= x[1,2];
              x[1,2]:= x[1,1];
              x[1,1]:= xaux;
            end;
          until (((x[1,1]>as1) and (x[1,2]<ej1)) or ((x[1,2]<as2) and (x[1,1]>-ej1)));
        end
      else
        if ((x[1,1]<as2) or (x[1,2]>as1))
        then
          repeat
            writeln ('El bloque debe estar entre los asteres');
            readln (x[1,1],x[1,2]);
            if x[1,1]>x[1,2]
            then
              begin
                xaux:= x[1,2];
                x[1,2]:= x[1,1];
                x[1,1]:= xaux;
              end;
            until ((x[1,1]>as2) and (x[1,2]<as1));
          end
        writeln ('Da la altura del bloque');
        readln (hohe[1]);
        if x[1,2]>0
        then
          begin
            k:=0;
            repeat
              k:= k+1
              until punto[k,1]<x[1,2];
            k:= k-1;
          end
        else
          begin
            k:= cuarta-1;
            repeat
              k:= k+1
              until punto[k,1]<x[1,1];
            end;
          if (hohe[1]/2)>punto[k,2]

```

```

then
  repeat
    writeln ('El bloque se sale de la celula, da una altura menor. ');
    readln(hohe[1]);
    until (hohe[1]/2) <= punto[k,2];
if cuantos=2
then
  begin
    writeln ('Da la coordenada x de dos puntos del segundo bloque');
    readln (x[2,1],x[2,2]);
    if x[2,1]>x[2,2]
      then
        {datos del segundo bloque}
        {nuevamente chequea que sean validos}
        begin
          xaux:= x[2,2];
          x[2,2]:= x[2,1];
          x[2,1]:= xaux;
        end;
    if donde = 1
    then
      begin
        if ((x[2,1]<as1) or (x[2,2]>eje1)) and ((x[2,2]>as2) or (x[2,1]<-eje1))
        then
          repeat
            writeln ('El bloque debe estar entre uno de los asteros y la cortesa');
            readln (x[2,1],x[2,2]);
            if x[2,1]>x[2,2]
              then
                begin
                  xaux:= x[2,2];
                  x[2,2]:= x[2,1];
                  x[2,1]:= xaux;
                end;
            until ((x[2,1]>as1) and (x[2,2]< eje1)) or ((x[2,2]<as2) and (x[2,1]>-eje1));
          end
        else
          if ((x[2,1]<as2) or (x[2,2]>as1))
          then
            repeat
              writeln ('El bloque debe estar entre los asteros');
              readln (x[2,1],x[2,2]);
              if x[2,1]>x[2,2]
                then
                  begin
                    xaux:= x[2,2];
                    x[2,2]:= x[2,1];
                    x[2,1]:= xaux;
                  end;
            until ((x[2,1]>as2) and (x[2,2]<as1));
          writeln ('Da la altura del bloque');
          readln (hohe[2]);
          if x[2,2]>0
          then
            begin
              k:=0;
              repeat
                k:= k+1
                until punto[k,1]<x[2,2];
                k:= k-1;
              end
            else
              begin
                k:= cuarta-1;
                repeat
                  k:= k+1;
                  until punto[k,1]<x[2,1];
                end;
            if (hohe[2]/2)>punto[k,2]
            then
              repeat
                writeln ('El bloque se sale de la celula, da una altura menor. ');
                readln(hohe[2]);
                until (hohe[2]/2) <= punto[k,2];
            if abs(asteri-x[1,1])>abs(asteri-x[2,1])
            then
              begin
                {acomoda los bloques}
                xaux:= x[2,1];
                x[2,1]:= x[1,1];
                x[1,1]:= xaux;
                xaux:= x[2,2];
                x[2,2]:= x[1,2];
                x[1,2]:= xaux;
                xaux:= hohe[1];
                hohe[1]:= hohe[2];
                hohe[2]:= xaux;
              end;

```



BIBLIOTECA  
INSTITUTO DE ECOLOGIA  
UNAM

```

        end;
    for j:= 1 to cuantos do
        begin
            bloque[j,1,1]:= x[j,1];
            bloque[j,2,1]:= x[j,1];
            bloque[j,3,1]:= x[j,2];
            bloque[j,4,1]:= x[j,2];
            bloque[j,1,2]:= hoho[j]/2;
            bloque[j,2,2]:= -hoho[j]/2;
            bloque[j,3,2]:= -hoho[j]/2;
            bloque[j,4,2]:= hoho[j]/2;
        end;
    end;
end;

begin (menu)
    clrscr;
    writeln; writeln;
    writeln (' Este programa simula la Division Celular, esta basado en la Teoria de');
    writeln ('Relajacion Astral, aunque tiene ademas un estimulo de Constriccion Ecuato-');
    writeln ('rial. La celula puede ser esferica, elipsoidal o cilindrica y ademas se');
    writeln ('pueden colocar bloques en su interior, este simula algunos de los experi-');
    writeln ('tos que se han realizado. ');
    writeln (' El programa se limita a celulas con simetria rotacional, por lo cual');
    writeln ('solo se presenta un corte transversal de la celula');
    writeln;
    writeln ('Presione una tecla para continuar');
    repeat
    until keypressed;
    readln;
    clrscr;
    writeln (' Escoge la forma de la celula:');
    writeln (' 1.- esferica');
    writeln (' 2.- elipsoidal');
    writeln (' 3.- cilindrica');
    write ('Tu eleccion es: ');
    readln (forma);
    if ((forma<1) or (forma>3))
    then
        repeat
            writeln;
            writeln ('La celula solo puede ser esferica(1), elipsoidal (2) o cilindrica (3)');
            write ('Tu eleccion es: ');
            readln (forma);
        until ((forma>=1) and (forma<=3));
    if forma = 3
    then
        datoscilindro
    else
        datos (forma);
    writeln;
    writeln (' El estimulo se toma proporcional al inverso de alguna potencia de la');
    writeln ('distancia a los centros astrales, esta potencia puede ser:');
    writeln (' 1.- uno');
    writeln (' 2.- dos');
    writeln (' 3.- tres');
    writeln (' 4.- cuatro');
    writeln (' 5.- cinco');
    write ('Elige la potencia: ');
    readln (pot);
    if ((pot<1) or (pot>5))
    then
        repeat
            writeln;
            writeln ('Puedes tomar cualquier potencia entre uno y cinco');
            write ('La potencia es: ');
            readln (pot);
        until ((pot>=1) and (pot<=5));
    writeln;
    writeln ('La longitud en el eje x de la celula es 200');
    writeln ('Da la posicion de los centros astrales, dando su distancia al centro');
    write ('primero: ');
    readln (asl);
    if ((asl>=ejel) or (asl<=-ejel))
    then
        repeat
            writeln;
            writeln ('El centro astral debe quedar dentro de la celula, por lo tanto su distancia');
            writeln ('al centro debe ser menor de 100');
            write ('La distancia es: ');
            readln (asl);
            writeln;
        until ((asl>=-ejel) and (asl<=ejel));

```

```

write ('segunde: ');
readln (as2);
if ((as2>eje1) or (as2<-eje1))
then
repeat
writeln;
writeln ('El centro astral debe quedar dentro de la celula, por lo tanto su distancia');
writeln ('al centro debe ser menor de 100');
write ('La distancia es: ');
readln (as2);
until ((as2>-eje1) and (as2<eje1));
if asi<as2
then
begin
aster1:= as2;
aster2:= asi;
asi:= aster1;
as2:= aster2;
end
else
begin
aster1:= asi;
aster2:= as2;
end;
writeln;
write ('Deseas poner bloques en el interior de la celula? (s/n) ');
readln (b);
if b = 's'
then
bloques;
for i:= 0 to total-1 do
begin
corre[i]:= true;
for j:= 1 to 2 do
tension[i,j]:= teninicial;
end;
end; {menu}

```

{acomoda los centros astrales}

{inicializa la tension y la  
{variable corre}

Procedure Graficas;

{En este procedimiento se realizan todas las graficas, utiliza dos procedimientos, el primero dibuja la celula y el segundo los estímulos de constricción y de relajación.}

```

var
Xl,Yl: integer;
{proporcion entre los ejes}

```

```

Procedure Dibujacelula (aster1,aster2: real);

```

{Este procedimiento dibuja la celula, los centros astrales y los bloques en caso de que los haya.}

```

var
i,j: integer;
x,y: integer;
xcentro,ycentro: integer;
a1,a2: integer;
{punto a dibujar}
{coordenadas en pantalla del centro de la celula}
{coordenadas en pantalla de los centros astrales}

```

```

begin
xcentro:= 300;
ycentro:= 70;
x:= xcentro + round (punto[0,1]);
y:= ycentro + round (punto[0,2]*Yl/100);
moveto (x,y);
for i:= 1 to total-1 do
begin
x:= xcentro + round (punto[i,1]);
y:= ycentro + round (punto[i,2]*Yl/100);
lineto (x,y);
end;
x:= xcentro + round (punto[0,1]);
y:= ycentro + round (punto[0,2]*Yl/100);
lineto (x,y);
a1:= round (aster1);
a2:= round (aster2);
putpixel (xcentro+a1,ycentro,5);
putpixel (xcentro+a2,ycentro,5);
if b = 's'
then

```

{dibuja la celula}

{dibuja los centros astrales}

{dibuja los bloques}



```

for j:= 1 to cuantos de
begin
  x:= xcentro + round(bloque[j,1,1]);
  y:= ycentro + round(bloque[j,1,2]*Yl/100);
  moveto (x,y);
  for i:= 2 to 4 de
  begin
    x:= xcentro + round(bloque[j,1,1]);
    y:= ycentro + round(bloque[j,1,2]*Yl/100);
    lineto (x,y);
  end;
  x:= xcentro + round(bloque[j,1,1]);
  y:= ycentro + round(bloque[j,1,2]*Yl/100);
  lineto (x,y);
end;
end;

```

Procedure Dibuj aestimulo (pos: char; estimulo: vectorlarge);

{Este procedimiento dibuja los estímulos de constricción y de relajación. El estímulo y la posición en la que debe aparecer en la pantalla (derecha o izquierda) pasan como parámetros. Se utiliza la unidad graph3d, que permite la graficación en el espacio. Los procedimientos usados son rotationmatrix y rotate, que permiten rotar los ejes y los puntos para obtener la idea visual de volumen. Se usan también los procedimientos draw3d y moveto3d para trazar líneas y moverse a una determinada posición respectivamente.}

```

var
  punkt,punterotado: point;      {punto a dibujar antes y despues de rotarlo}
  i: integer;
  mp: matrixpointer;             {apuntador a la matriz de rotacion}
  m: matrixtype;                {matriz de rotacion}
  x1,y1,x2,y2,z2: integer;      {coordenadas del punto a dibujar}
  yc,zc: integer;               {centro de la grafica}

begin
  if pos='i'
  then
    yc:= -150
  else
    yc:= 150;
  zc:= 150;
  mp:= rotationmatrix('s',30,'y',15,'x',0);
  m:= mp;
  dispose(mp);
  for i:= 0 to total-i de
  begin
    punkt.x:= punto[i,1];
    punkt.y:= punto[i,2];
    punkt.z:= 10*estimulo[i];
    rotate (punkt,m,punterotado);
    x1:= round(punterotado.x);
    y1:= round(punterotado.y)-yc;
    z1:= round(punterotado.z)-zc;
    punkt.x:= punto[i,1];
    punkt.y:= punto[i,2];
    punkt.z:= 0;
    rotate (punkt,m,punterotado);
    x2:= round(punterotado.x);
    y2:= round(punterotado.y)-yc;
    z2:= round(punterotado.z)-zc;
    draw3d (x1,y1,z1,x2,y2,z2);
  end;
  punkt.x:= punto[total-i,1];
  punkt.y:= punto[total-i,2];
  punkt.z:= 0;
  rotate (punkt,m,punterotado);
  x1:= round(punterotado.x);
  y1:= round(punterotado.y)-yc;
  z1:= round(punterotado.z)-zc;
  moveto3d (x1,y1,z1);
  for i:= 0 to total-i de
  begin
    punkt.x:= punto[i,1];
    punkt.y:= punto[i,2];
    punkt.z:= 0;
    rotate (punkt,m,punterotado);
    x1:= round(punterotado.x);
    y1:= round(punterotado.y)-yc;
    z1:= round(punterotado.z)-zc;
    drawto3d (x1,y1,z1);
  end;
end;

```

```

begin {graficas}
  X1:= 100;
  Y1:= round((Xasp/Yasp)*X1);
  dibujacelula(aster1,aster2);
  outtextxy (175,10,'corte transversal de la celula');
  dibujaestimulo ('i', esticon);
  dibujaestimulo ('d', estirel);
  outtextxy (100,180,'estimulo de relajacion');
  outtextxy (400,180,'estimulo de constriccion');
end;

```

```

Procedure Calcestimulo (aster1,aster2: real);

```

{Este procedimiento calcula el estimulo, consta de dos procedimientos, uno para el estimulo de constriccion, otro para el de relajacion. A cada uno lo llama si se cumplen ciertas condiciones.}

```

var
  h,k: integer;
  i,j: integer;
  comp1,comp2,comp3,comp4: ^real;      {estas variables las utiliza en el caso}
  angulo: array[1..2,1..2] of real;    {en que haya bloques para saber si estos}
  compara: real;                       {interfieren con el estimulo o no}
  suma: real;                           {suma de las tensiones}

```

```

Procedure Constriccion (aster1,aster2: real);

```

{Este procedimiento calcula el estimulo de constriccion; para esto calcula los extremos libres de los microtubulos astrales, los cuales no pueden cruzarse. Si estos llegan a la superficie, el estimulo en ese punto es constante, si no el estimulo en el punto al que llegaría es inversamente proporcional a la raíz decima de la distancia a la corteza. El estimulo total en cada punto es la suma de los estímulos provenientes de cada aster. Cuando hay bloques chequea si estos interfieren la línea recta que une el centro astral con el punto correspondiente, de ser así no hay estimulo en ese punto.}

```

var
  i,j,n: integer;
  central: integer;
  centro: real;
  x1,x2,x3,x4,y2,y4,x,y: real;
  ma,mb: real;
  r: vectorlargo;
  Emin:real;
  {punto medio entre los centros astrales}
  {estas variables las usa para calcular}
  {el extremo del aster}
  {distancia de este extremo a la corteza}
  {minima de estas distancias}

```

```

begin
  for i:= 0 to total-1 do
    esticon[i]:= 1;
    centro:= (aster1+aster2)/2;
    if centro=0
      then
        central:= cuarta
      else
        begin
          i:= 0;
          repeat
            i:= i+1
          until centro>punto[1,1];
          if centro > 0
            then
              central:= i
            else
              central:= i-1;
          end;
          if (((b='s') and (bloque[1,1,1]<aster1)) or (b<>'s'))
            then
              esticon[0]:= esticon[0]+con;
          for i:= 1 to central do
            begin
              compara:= (punto[i,2]/(punto[1,1]-aster1));
              if (((comp1^>comp3^) or (compara*angulo[1,1]<=0)) and
                ((compara<angulo[2,1]) or (compara*angulo[2,1]<=0)))
                then
                  esticon[i]:= esticon[i]+con;
            end;
          n:= 0;
          for i:= central+1 to media-round(media/9) do
            begin

```

```

x1:= aster1;
x3:= aster2;
x2:= punto[1,1];
y2:= punto[1,2];
x4:= punto[1-2*n-1,1];
y4:= punto[1-2*n-1,2];
ma:= y2/(x2-x1);
mb:= y4/(x4-x3);
x:= (ma*x1-mb*x3)/(ma-mb);
y:= ma*(x-x1);
r[1]:= sqrt(sqr(x2-x)+sqr(y2-y));
n:= n+1;
end;
n:= central-1-round(media/9);
for i:= round(media/9) to central-1 do
begin
x1:= aster1;
x3:= aster2;
x2:= punto[i,1];
y2:= punto[i,2];
x4:= punto[1+2*n+1,1];
y4:= punto[1+2*n+1,2];
ma:= y4/(x4-x1);
mb:= y2/(x2-x3);
x:= (ma*x1-mb*x3)/(ma-mb);
y:= ma*(x-x1);
r[i]:= sqrt(sqr(x2-x)+sqr(y2-y));
n:= n-1;
end;
for i:= central to media-1 do
begin
compara:= (punto[i,2]/(punto[i,1]-aster2));
if (((comp2<comp4) or (compara*angulo[2,2]<=0)) and
((compara>angulo[1,2]) or (compara*angulo[1,2]<=0)))
then
esticon[i]:= esticon[i]+con;
end;
if b='s'
then
if cuantos=2
then
begin
if bloque[2,1,1]>aster2
then
esticon[media]:= esticon[media]+con;
end
else
if bloque[1,1,1]>aster2
then
esticon[media]:= esticon[media]+con;
if b<>'s'
then
esticon[media]:= esticon[media]+con;
Rmin:= 10;
for i:= round(media/9) to central-1 do
if r[i]<Rmin
then
Rmin:= r[i];
for i:= central+1 to media-round(media/9) do
if r[i]<Rmin
then
Rmin:= r[i];
for i:= round(media/9) to central-1 do
begin
compara:= (punto[i,2]/(punto[i,1]-aster1));
if (((comp1>comp3) or (compara*angulo[1,1]<=0)) and
((compara<angulo[2,1]) or (compara*angulo[2,1]<=0)))
then
esticon[i]:= esticon[i]+con*(0.95)*(exp(ln(Rmin/r[i])/10));
end;
for i:= central+1 to media-round(media/9) do
begin
compara:= (punto[i,2]/(punto[i,1]-aster2));
if (((comp2<comp4) or (compara*angulo[2,2]<=0)) and
((compara>angulo[1,2]) or (compara*angulo[1,2]<=0)))
then
esticon[i]:= esticon[i]+con*(0.95)*(exp(ln(Rmin/r[i])/10));
end;
for i:= 1 to round(media/9)-1 do
begin
compara:= (punto[i,2]/(punto[i,1]-aster1));
if (((comp1>comp3) or (compara*angulo[1,1]<=0)) and
((compara<angulo[2,1]) or (compara*angulo[2,1]<=0)))
then

```

{calcula los extremos de}  
{los asteros y su distancia}  
{a la corteza para un lado}

{lo mismo para el otro lado}

{si los bloques no interfieren}  
{el estimulo es constante}

{calcula la distancia minima}

{estimulo que depende}  
{de la distancia}

{estimulo en los polos}

```

        esticon[i]:= esticon[i]+con/3;
    end;
for i:= media-round(media/8)+1 to media-1 do
    begin
        compara:= (punto[i,2]/(punto[i,1]-aster2));
        if (((comp2<comp4) or (compara*angulo[2,2]<=0)) and
            ((compara>angulo[1,2] or (compara*angulo[1,2]<=0)))
            then
                esticon[i]:= esticon[i]+con/3;
        end;
    if ((b<>'s') or ((b='s') and (dónde=1) and (cuantos=1)))
        then
            esticon[media]:= esticon[media]+con/3;
    if b<>'s'
        then
            esticon[0]:= esticon[0]+con/3;
    for i:= media+1 to total-1 do
        esticon[i]:= esticon[total-i];
    adelani:= false;
    for i:= 0 to media do
        for j:= i+1 to media do
            if abs(esticon[i] - esticon[j])>1e-6
                then
                    adelani:= true;
                    {checa que el estímulo varie sobre}
                    {la superficie}
        end;
    end;
end;

```

Procedure Relajacion (aster1,aster2: real);

{Este procedimiento calcula el estímulo de relajacion correspondiente a cada aster y los suma para obtener el estímulo neto en cada punto. Para calcular el estímulo calcula el inverso de la distancia del centro astral al punto correspondiente y lo eleva a la potencia escogida. Si hay bloque checa que estos no interfieran.}

```

var
    i,j: integer;
    r1,r2: real;
    E,Emin: real;
    pro: real;
    {distancia de cada punto a los dos centros astrales}
    {estímulo y estímulo mínimo}
    {constante de proporcionalidad para el estímulo}

begin
    Emin:= 10;
    for i:= 0 to media do
        begin
            r1:= 1/(sqrt(sqrt(aster1-punto[i,1]) + sqrt(punto[i,2])));
            r2:= 1/(sqrt(sqrt(aster2-punto[i,1]) + sqrt(punto[i,2])));
            case pot of
                1: E:= r1 + r2;
                2: E:= sqrt(r1) + sqrt(r2);
                3: E:= sqrt(r1)*r1 + sqrt(r2)*r2;
                4: E:= sqrt(r1)*sqrt(r1) + sqrt(r2)*sqrt(r2);
                5: E:= sqrt(r1)*sqrt(r1)*r1 + sqrt(r2)*sqrt(r2)*r2;
            end;
            if E<Emin
                then
                    Emin:= E;
                    estirel[i]:= E;
            end;
        pro:= rel/Emin;
        if b='s'
            then
                {si hay bloques, checa que no interfieran}
                {y calcula el estímulo}
                begin
                    for i:= 1 to media-1 do
                        begin
                            compara:= punto[i,2]/(punto[i,1]-aster1);
                            if (((comp1>comp3) or (compara*angulo[1,1]<=0)) and
                                ((compara<angulo[2,1] or (compara*angulo[2,1]<=0)))
                                then
                                    r1:= 1/(sqrt(sqrt(aster1-punto[i,1]) + sqrt(punto[i,2])))
                                else
                                    r1:= 0;
                            compara:= punto[i,2]/(punto[i,1]-aster2);
                            if (((comp2<comp4) or (compara*angulo[2,2]<=0)) and
                                ((compara>angulo[1,2] or (compara*angulo[1,2]<=0)))
                                then
                                    r2:= 1/(sqrt(sqrt(aster2-punto[i,1]) + sqrt(punto[i,2])))
                                else
                                    r2:= 0;
                            case pot of
                                1: E:= r1 + r2;
                                2: E:= sqrt(r1) + sqrt(r2);
                                3: E:= sqrt(r1)*r1 + sqrt(r2)*r2;
                                4: E:= sqrt(r1)*sqrt(r1) + sqrt(r2)*sqrt(r2);
                            end;
                        end;
                    end;
                end;
        end;
    end;
end;

```

```

        E: E:= sqr(r1)*sqr(r1)*r1 + sqr(r2)*sqr(r2)*r2;
    end;
    estirel[1]:= E;
end;
if bloque[1,1,1]>aster1
then
    estirel[0]:= 0
else
    if bloque[1,1,1]>aster2
    then
        begin
            r1:= 1/(sqr(sqr(aster1-punte[total,1]) + sqr(punte[total,2])));
            r2:= 0;
            case pot of
                1: E:= r1 + r2;
                2: E:= sqr(r1) + sqr(r2);
                3: E:= sqr(r1)*r1 + sqr(r2)*r2;
                4: E:= sqr(r1)*sqr(r1) + sqr(r2)*sqr(r2);
                5: E:= sqr(r1)*sqr(r1)*r1 + sqr(r2)*sqr(r2)*r2;
            end;
            estirel[0]:= E;
        end;
    if ((bloque[1,1,1]<aster2) or ((cuantos=2) and (bloque[2,1,1]<aster2)))
    then
        estirel[media]:= 0
    else
        if ((bloque[1,1,1]<aster1) or ((cuantos=2) and (bloque[2,1,1]<aster1)))
        then
            begin
                r1:= 0;
                r2:= 1/(sqr(sqr(aster2-punte[media,1]) + sqr(punte[media,2])));
                case pot of
                    1: E:= r1 + r2;
                    2: E:= sqr(r1) + sqr(r2);
                    3: E:= sqr(r1)*r1 + sqr(r2)*r2;
                    4: E:= sqr(r1)*sqr(r1) + sqr(r2)*sqr(r2);
                    5: E:= sqr(r1)*sqr(r1)*r1 + sqr(r2)*sqr(r2)*r2;
                end;
                estirel[media]:= E;
            end;
        end;
    for i:= 0 to media do
        estirel[i]:= (pro*estirel[i]);
    for i:= media+1 to total-1 do
        estirel[i]:= estirel[total-i];
    adelante:= false;
    for i:= 0 to media do
        for j:= i+1 to media do
            if abs(estirel[i] - estirel[j])>1e-6
            then
                adelante:= true;
        end;
    end;

begin {calcestimulo}
    if b='s'
    then
        begin
            if donde = 1
            then
                begin
                    k:= 1;
                    h:= 4;
                    comp1:= @compara;
                    comp2:= @compara;
                    comp3:= @angulo[1,1];
                    comp4:= @angulo[2,2];
                end
            else
                begin
                    k:= 4;
                    h:= 1;
                    comp1:= @angulo[1,1];
                    comp2:= @angulo[2,2];
                    comp3:= @compara;
                    comp4:= @compara;
                end;
            angulo[1,1]:= bloque[1,k,2]/(bloque[1,k,1]-aster1);
            angulo[1,2]:= bloque[1,1,2]/(bloque[1,1,1]-aster2);
            if cuantos = 2
            then
                begin
                    angulo[2,1]:= bloque[2,4,2]/(bloque[2,4,1]-aster1);
                    angulo[2,2]:= bloque[2,h,2]/(bloque[2,h,1]-aster2);
                end;
        end;

```

{checa que los estímulos varíen}  
{sobre la superficie}

{si hay bloques asigna las variables para checar}  
{que estos no interfieran con el estímulo}

```

        end
      else
        begin
          angulo[2,1]:= 0;
          angulo[2,2]:= 0;
        end;
      end
    else
      begin
        angulo[1,1]:= 0;
        angulo[1,2]:= 0;
        angulo[2,1]:= 0;
        angulo[2,2]:= 0;
      end;
    if ((cont<5) and (con<>0))
      then
        begin
          constriccion (aster1,aster2);           {llama a constriccion}
          for i:= 0 to total-1 do
            for j:= 1 to 2 do
              tension[i,j]:= tension[i,j]*esticon[i];   {modifica la tension}
            end
          end
        else
          for i:= 0 to total do
            esticon[i]:= 0;
          suma:= 0;
          for i:= 0 to total-1 do
            for j:= 1 to 2 do
              suma:= suma+tension[i,j];
            end
          if ((suma>0.5*total*teninicial) and (esti=true))
            then
              relajacion (aster1,aster2)           {llama a relajacion}
            else
              for i:= 0 to total-1 do
                estirel[i]:= 0;
              for i:= 0 to total-1 do
                for j:= 1 to 2 do
                  if estirel[i]>1
                    then
                      tension[i,j]:= tension[i,j]/estirel[i];   {modifica la tension}
                    end
                  end
                end
              end; {calcestimulo}
            end;

```

Procedure tensiones;

{En este procedimiento se calcula la tension despues de cada iteracion. Consta de dos procedimientos: Calten y Reactivar.}

Procedure calten;

{Este procedimiento simula el movimiento de elementos corticales sobre la membrana, se mueven siguiendo el gradiente de tensiones y al hacerlo se alinean en la direccion del ecuador de la celula. Para esto calcula la diferencia de tensiones entre un punto y su vecino, restando siempre el mas alejado del ecuador. Una vez calculada la diferencia de tensiones (lo tiene que hacer por partes por la raxon anterior) mueve un numero de fibras proporcional a esta diferencia en la direccion de maxima tension, pero checando que ningun punto se quede sin elementos corticales. Por ultimo alinea los elementos en la direccion del ecuador, el numero de elementos alineados es proporcional a la tension.}

```

var
  i,j: integer;
  diften: array[0..80,1..2] of real;           {diferencia de tensiones entre cada punto y su vecino}
begin
  for j:= 1 to 2 do
    begin
      for i:= 0 to cuarta-1 do
        diften[i,j]:= dif=(tension[i+1,j]-tension[i,j]);   {calcula la diferencia de tensiones}
        for i:= cuarta+1 to media do
          diften[i,j]:= dif=(tension[i-1,j]-tension[i,j]);   {entre cada punto y su vecino}
        end
        diften[i,j]:= dif*(tension[i-1,j]-tension[i,j]);   {a la tension del punto mas cercano al}
        diften[i,j]:= dif*(tension[i+1,j]-tension[i,j]);   {ecuador le resta la del siguiente}
      end
    end
  end
  for i:= 1 to cuarta-1 do
    if (((tension[i,j]>diften[i,j]) and (tension[i,j]>200) and (diften[i,j]>0))
      or (((tension[i+1,j]>abs(diften[i,j])) and (tension[i+1,j]>200) and (diften[i,j]<0)))
      then
        begin
          tension[i,j]:= tension[i,j]-diften[i,j];
          tension[i+1,j]:= tension[i+1,j]+diften[i,j];
        end
      end
    end
  end

```

```

end;
for i:= cuarta+1 to media-1 do
  if (((tension[i,j]>diften[i,j]) and (tension[i,j]>200) and (diften[i,j]>0))
    or ((tension[i-1,j]>abs(diften[i,j])) and (tension[i-1,j]>200) and (diften[i,j]<0)))
  then
    begin
      tension[i,j]:= tension[i,j]-diften[i,j];
      tension[i-1,j]:= tension[i-1,j]+diften[i,j];
    end;
  if (((tension[0,j]>diften[0,j]) and (tension[0,j]>200) and (diften[0,j]>0))
    or ((tension[1,j]>abs(diften[0,j]/2)) and (tension[1,j]>100) and (diften[0,j]<0)))
  then
    begin
      tension[0,j]:= tension[0,j]-diften[0,j];
      tension[1,j]:= tension[1,j]+diften[0,j]/2;
    end;
  if (((tension[media,j]>diften[media,j]) and (tension[media,j]>200) and (diften[media,j]>0))
    or ((tension[media-1,j]>abs(diften[media,j]/2)) and (tension[media-1,j]>100) and (diften[media,j]<0)))
  then
    begin
      tension[media,j]:= tension[media,j]-diften[media,j];
      tension[media-1,j]:= tension[media-1,j]+diften[media,j]/2;
    end;
end;

end;

(reordenamiento de fibras)
for i:= 0 to cuarta-1 do
  if ((tension[i,1]>1000) and (diften[i,1]>0) and (diften[i,2]>0))
  then
    begin
      tension[i,2]:= tension[i,2] + alfa * tension[i,1];
      tension[i,1]:= tension[i,1] * (1 - alfa);
    end;
  for i:= cuarta+1 to media do
    if ((tension[i,1]>1000) and (diften[i,1]>0) and (diften[i,2]>0))
    then
      begin
        tension[i,2]:= tension[i,2] + alfa * tension[i,1];
        tension[i,1]:= tension[i,1] * (1 - alfa);
      end;
  if (tension[cuarta,1]>1000)
  then
    begin
      tension[cuarta,2]:= tension[cuarta,2] + alfa * tension[cuarta,1];
      tension[cuarta,1]:= tension[cuarta,1] * (1 - alfa);
    end;
  for i:= media+1 to total-1 do
    tension[i]:= tension[total-1];
end;

```

Procedure reactivar;

{En este procedimiento se activan o desactivan las fibras corticales dependiendo de si el estímulo mayor fue de constricción o de relajación. Esto se hace para evitar que la tensión aumente o disminuya (según el caso) continuamente. El número de fibras activadas es proporcional a la tensión y al cociente de las fibras desactivadas y activadas.}

```

var
  i,j: integer;
  suma,difer: real;           {fibras activadas y fibras desactivadas}
                               {en relación al número inicial}

begin
  suma:= 0;
  for i:= 0 to total-1 do
    for j:= 1 to 2 do
      suma:= suma + tension[i,j];
    difer:= teninicial*2*total - suma;
    for i:= 0 to total-1 do
      for j:= 1 to 2 do
        tension[i,j]:= tension[i,j]*(1 + difer/(suma));
      end;
    end;

begin
  reactivar;
  calten;
end;

```

Procedure presiones;

{En este procedimiento se calcula la presion debida a la tension superficial en cada punto, la cual esta dada por  $T1/R1 + T2/R2$ . Para esto llama al procedimiento Druck, que calcula los radios de curvatura en cada punto. Ademas calcula la presion promedio.}

```
var
  i: integer;
  x1,x2,x3,x4,x5,y1,y2,y3,y4,y5: real;      {puntos necesarios para los calculos}
  radio1,radio2: vectorlarge;              {radios de curvatura}
  tangente: vectorlarge;                   {pendiente de la tangente}
  tandos: vectorcorto;                     {signo de la segunda derivada}
```

Procedure curvatura (x1,x2,x3,x4,x5,y1,y2,y3,y4,y5:real; i:integer);

{En este procedimiento se calculan los radios de curvatura y la pendiente de la tangente en cada punto. Para ello utiliza el punto de interes y dos vecinos hacia cada lado.}

```
var
  alfa1,alfa2,alfa3:real;                  {angulos}
  difalfa,diflon: real;                    {angulo y longitud para el calculo del radio de curvatura}

begin
  if abs(x3-x1)<1e-6                        {calculo de los tres angulos}
  then
    alfa1:= pi/2
  else
    alfa1:= arctan((y3-y1)/(x3-x1));
  if abs(x5-x3)<1e-6
  then
    alfa2:= pi/2
  else
    alfa2:= arctan((y5-y3)/(x5-x3));
  if abs(x4-x2)<1e-6
  then
    alfa3:= 0
  else
    alfa3:= pi/2 - arctan((y4-y2)/(x4-x2));
  difalfa:= abs(alfa1 - alfa2);
  if difalfa > pi/2
  then
    difalfa:= pi-difalfa;
  diflon:= sqrt (sqr(x2-x3)+sqr(y2-y3)) + sqrt (sqr(x3-x4)+sqr(y3-y4));
  if abs(difalfa)<1e-6                        {calculo del primer radio}
  then
    if abs(punto[i,1])>abs(punto[i,2])
    then
      radio1[i]:= abs(punto[i,1])
    else
      radio1[i]:= abs(punto[i,2])
    else
      radio1[i]:= diflon/difalfa;
  if abs(sin(alfa3))<1e-6                        {calculo del segundo radio}
  then
    radio2[i]:= abs(punto[i,1])
  else
    radio2[i]:= y3/sin(alfa3);
  if abs(x4-x2)<1e-6
  then
    tangente[i]:= 1e6
  else
    tangente[i]:= (y4-y2)/(x4-x2);
end;
```

```
begin {presiones}
  for i:= 2 to media do
    begin
      x1:= punto[i-2,1];
      x2:= punto[i-1,1];
      x3:= punto[i,1];
      x4:= punto[i+1,1];
      x5:= punto[i+2,1];
      y1:= punto[i-2,2];
      y2:= punto[i-1,2];
      y3:= punto[i,2];
      y4:= punto[i+1,2];
      y5:= punto[i+2,2];
      {se calculan los radios para todos}
      {los puntos de un hemisferio}
```



```

    curvatura(x1,x2,x3,x4,x5,y1,y2,y3,y4,y5,i);
end;
x1:= punto[total-1,1];
x2:= punto[0,1];
x3:= punto[1,1];
x4:= punto[2,1];
x5:= punto[3,1];
y1:= punto[total-1,2];
y2:= punto[0,2];
y3:= punto[1,2];
y4:= punto[2,2];
y5:= punto[3,2];
curvatura(x1,x2,x3,x4,x5,y1,y2,y3,y4,y5,i);
x1:= punto[total-2,1];
x2:= punto[total-1,1];
x3:= punto[0,1];
x4:= punto[1,1];
x5:= punto[2,1];
y1:= punto[total-2,2];
y2:= punto[total-1,2];
y3:= punto[0,2];
y4:= punto[1,2];
y5:= punto[2,2];
curvatura(x1,x2,x3,x4,x5,y1,y2,y3,y4,y5,0);
for i:= 2 to media-2 do
begin
    x2:= punto[i-1,1];
    x4:= punto[i+1,1];
    y2:= tangente[i-1];
    y4:= tangente[i+1];
    if ((y2<1e6) and (y4<1e6))
    then
        tandos[i]:= (y4-y2)*(x4-x2)           {signo de la segunda derivada}
    else
        tandos[i]:= -1;
    if tandos[i]>0
    then
        radioi[i]:= -radioi[i];
end;
for i:= 1 to media-1 do
if corre[i]=true
then
    gama[i]:= arctan(tangente[i]) + pi/2
else
    if i<cuarta
    then
        gama[i]:= 0
    else
        gama[i]:= pi;
gama[media]:= pi;
for i:= media+1 to total-1 do
    gama[i]:= 2*pi-gama[total-i];
gama[0]:= 2*pi;
for i:= 0 to media do
if (abs(radioi[i])<1e-6) or (abs(radio2[i])<1e-6)
then
    presion[i]:= 1e3
else
    presion[i]:= tension[i,1]/radioi[i] + tension[i,2]/radio2[i];
for i:= media+1 to total-1 do
    presion[i]:= presion[total-i];
preprom:=0;
for i:= 0 to total-1 do
    preprom:= preprom + presion[i];
preprom:= preprom/total;           {presion promedio}
end; {presiones}

```

Procedure Modificar;

{Este procedimiento cambia la forma de la celula en cada iteracion. Consta de tres procedimientos: Correccion se usa solo cuando hay bloques, Moverpuntos mueve cada punto en la direccion de la presion neta en ese punto y Correvolumen mueve todos los puntos en la misma direccion para mantener constante el volumen.}

```

var
    k: integer;
    guarda1,guarda2: real;      {puntos originales}
    difrad: real;              {valor proporcional a la diferencia de presiones}
    proporcion: real;          {valor para mantener constante el volumen}

```

Procedure Correccion (que, i: integer);

{Este procedimiento es utilizado por los procedimientos Moverpuntos y Correvolumen cuando hay bloques en el interior de la celula; chequea que al mover los puntos estos no queden dentro de los bloques. Si lo hacen los regresa a su posicion original y mediante un proceso iterativo los acerca lo mas posible a estos}

```

var
  repetir: boolean;      {se usa para saber si debe entrar al proceso iterativo}

begin
  repetir:= false;
  if guarda1>0
  then
    {checa si el punto se mete al bloque por la derecha}
    if (((guarda1>bloque[1,4,1]) and (punto[1,1]<bloque[1,4,1]) and (punto[1,2]<bloque[1,4,2]))
    or ((guarda2>bloque[1,4,2]) and (punto[1,2]<bloque[1,4,2]) and (punto[1,1]<bloque[1,4,1])))
    then
      begin
        corre[i]:= false;
        repetir:= true;
        if que=2
        then
          difrad:= sqrt(sqr(punto[1,1]-guarda1)+sqr(punto[1,2]-guarda2));
          punto[1,1]:= guarda1;
          punto[1,2]:= guarda2;
          difrad:= difrad/2
        end;
      end;
  if guarda1<0
  then
    {checa si se mete por la izquierda}
    if (((guarda1<bloque[k,1,1]) and (punto[1,1]>bloque[k,1,1]) and (punto[1,2]<bloque[k,1,2]))
    or ((guarda2>bloque[k,1,2]) and (punto[1,2]<bloque[k,1,2]) and (punto[1,1]>bloque[k,1,1])))
    then
      begin
        corre[i]:= false;
        repetir:= true;
        if que=2
        then
          difrad:= sqrt(sqr(punto[1,1]-guarda1)+sqr(punto[1,2]-guarda2));
          punto[1,1]:= guarda1;
          punto[1,2]:= guarda2;
          difrad:= difrad/2
        end;
      end;
  if repetir = true
  then
    {si se metio entra al proceso iterativo para}
    {acercarlo lo mas posible}
    repeat
      punto[1,1]:= punto[1,1] - difrad*cos(gama[i]);
      punto[1,2]:= punto[1,2] - difrad*sin(gama[i]);
      if (((guarda1>bloque[1,4,1]) and (punto[1,1]<bloque[1,4,1]) and (punto[1,2]<bloque[1,4,2]))
      or ((guarda2>bloque[1,4,2]) and (punto[1,2]<bloque[1,4,2]) and (punto[1,1]<bloque[1,4,1])))
      then
        begin
          punto[1,1]:= guarda1;
          punto[1,2]:= guarda2;
        end
      else
        if (((guarda1<bloque[k,1,1]) and (punto[1,1]>bloque[k,1,1])
        and (punto[1,2]<bloque[k,1,2]))
        or ((guarda2>bloque[k,1,2]) and (punto[1,2]<bloque[k,1,2])
        and (punto[1,1]>bloque[k,1,1])))
        then
          begin
            punto[1,1]:= guarda1;
            punto[1,2]:= guarda2;
          end
        else
          begin
            guarda1:= punto[1,1];
            guarda2:= punto[1,2];
          end
        end;
      difrad:= difrad/2
    until (difrad < 1e-6);
  end;
end;

```

Procedure Moverpuntos;

{Este procedimiento mueve cada punto una distancia proporcional a la diferencia entre la presion debida a la tension superficial en ese punto y la presion promedio.}

```

var
  i,j: integer;
  cil: boolean;      {se utiliza al checar si la celula inicialmente esferica ya es cilindrica}

begin
  for i:= 0 to media do
    begin
      difrad:= cambio*(presion[i] - preprem);      {diferencia de presiones}
      if ((corre[i]=true) or (difrad<0))          {movimiento del punto}
      then
        begin
          guarda1:= punto[i,1];
          guarda2:= punto[i,2];
          punto[i,1]:= punto[i,1] - difrad*cos(gama[i]);
          punto[i,2]:= punto[i,2] - difrad*sin(gama[i]);
          if b = 's'
          then
            correccion (i,1);
            if punto[i,1]<-limx                    {checa que no pase ciertos limites}
            then
              punto[i,1]:= -limx;
            if punto[i,1]>limx
            then
              punto[i,1]:= limx;
            if punto[i,2]<-limy
            then
              punto[i,2]:= -limy;
            if punto[i,2]>limy
            then
              punto[i,2]:= limy;
          end;
        end;
      for i:= media+1 to total-1 do
        begin
          corre[i]:= corre[total-i];
          punto[i,1]:= punto[total-i,1];
          punto[i,2]:= -punto[total-i,2];
        end;
      for i:= 1 to media-1 do
        if punto[i,2]<0
        then
          begin
            punto[i,2]:= 0;
            reac:= false;
          end;
        cil:= false;
        for i:= cuarta-2 to cuarta+2 do
          for j:= i+1 to cuarta+4 do
            if abs(punto[i,2]-punto[j,2])>1
            then
              cil:= true;
          if cil=false
          then
            esti:= false;
            for i:= cuarta-4 to cuarta+4 do
              if punto[i,2]<(3*limy/4)
              then
                esti:= false;
            end;
          end;
        end;
end;

```

#### Procedure Correvolumen;

{Este procedimiento calcula aproximadamente el volumen de la nueva configuracion, lo compara con el volumen original y mueve todos los puntos hacia adentro o hacia afuera para mantener el volumen constante.}

```

var
  i: integer;
  x1,x2,y1: real;    {coordenadas necesarias para calcular el volumen}
  vol2: real;        {volumen despues de mover los puntos}
  difvol: real;      {cociente entre el volumen original y este}

begin
  vol2:= 0;
  for i:= 1 to media-1 do
    begin
      x1:= punto[i,1];
      x2:= punto[i+1,1];
      y1:= punto[i,2];
      vol2:= vol2 + sqr(y1)*pi*abs(x2-x1);
    end;
  difvol:= vol1/vol2;

```

```

proporción:= exp(ln(difvel)/3);
for i:= 0 to media do
  if corre[i]=true
  then
    begin
      guarda1:= punto[1,1];
      guarda2:= punto[1,2];
      punto[1,1]:= punto[1,1]*proporción;
      punto[1,2]:= punto[1,2]*proporción;
      if b = 's'
      then
        corrección(2,1);
    end;
  for i:= media+1 to total-1 do
    begin
      corre[i]:= corre[total-i];
      punto[1,1]:= punto[total-i,1];
      punto[1,2]:= -punto[total-i,2];
    end;
end;

```

(corrección para mantenerlo constante)

(movimiento de puntos)

```

begin {modificar}
  if b='s'
  then
    if cuantos = 1
    then
      k:= 1
    else
      k:= 2;
    moverpuntos;
    correvelumen;
  end; {modificar}

```

{asignación de variables cuando hay bloques}

Procedure Novasters(asi,as2: real);

{Este procedimiento simula el movimiento de los asteres hacia los polos de la celula cuando esta se elonga.}

```

var
  x1,x2: real; {extremos de la celula sobre el eje de rotacion}

begin
  x1:= punto[0,1];
  x2:= abs(punto[media,1]);
  aster1:= (2*as1/limx)*x1;
  aster2:= (2*as2/limx)*x2;
  if b='s'
  then
    if donde=1
    then
      begin
        if aster1>bloque[1,1,1]
        then
          aster1:= bloque[1,1,1]-1;
        if cuantos=2
        then
          if aster2<bloque[2,4,1]
          then
            aster2:= bloque[2,4,1]+1;
      end;
    end;
  end;

```

(movimiento de los centros astrales)

{si hay bloques checa que no se metan dentro de estos}

```

Begin {programa principal}
  usar:= 's';
  repeat
    cont:= 0;
    reac:= true;
    esti:= true;
    RestoresCrtNode;
    menu;
    calcestimlo (as1,as2);
    SetGraphNode(GrNode);
    graficas;
    presiones;
    modificar;
    if ((adelante = true) or (adelani = true))
    then
      repeat
        cont:= cont+1;
        movasters(as1,as2);

```

```
calcestimulo (aster1,aster2);
clearviewport;
graficas;
tensiones;
presiones;
modificar;
until (reac=false) or (cont>40) or keypressed
else
  outtextxy (5,5,'la celula no se divide');
readln;
RestoreCrtMode;
writeln ('Desees continuar? (s/n)');
readln (usar);
until usar='n';
closegraph;
End. {programa principal}
```

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Asnes, C.F. y T.E. Schroeder (1979)  
Cell Cleavage. Ultrastructural Evidence against Equatorial Stimulation by Astral Microtubules  
*Exp. Cell. Res.*, 122:327-338
- 2.- Beams, H.W. y T.C. Evans (1940)  
*Biol. Bull.*, 79:188-198
- 3.- Bjercknes, Matthew (1986)  
Physical Theory of the Orientation of Astral Mitotic Spindles  
*Science*, 234:1413-1416
- 4.- Borland International Inc. (1987)  
Turbo Pascal Owner's Handbook
- 5.- Brachet, Jean (1961)  
La Célula Viva  
en *La Célula Viva, Selecciones de Scientific American*  
2a ed., H. Blume Ediciones, 1979, págs. 13-24
- 6.- Bray, D. y J.G. White (1988)  
Cortical Flow in Animal Cells  
*Science*, 239:883-888
- 7.- Burns, Roy (1988)  
Chromosome Movement *in vitro*  
*Nature*, 331:479
- 8.- Cheer, Angela, Jean-Paul Vincent, Richard Nuccitelli y George Oster (1987)  
Cortical Activity in Vertebrate Eggs I: The Activation Waves  
*J. Theor. Biol.*, 124:377-404
- 9.- Czihak, Ed G. (1975)  
*The Sea Urchin Embryo*  
Cap. 10: The Biophysics of Cleavage and Cleavage of geometrically altered Cells  
Springer Verlag
- 10.- Devore, John J., Gary W. Conrad y Raymond Rappaport (1988)  
A Model for Astral Stimulation of Cytokinesis in Animal Cells  
manuscrito enviado a publicación
- 11.- Feynman, Richard P., Robert B. Leighton y Matthew Sands (1972)  
*The Feynman Lectures on Physics*, Vol. II  
Fondo Educativo Interamericano, S.A., E.U.A.
- 12.- Flory, P. (1953)  
*Principles of Polymer Chemistry*  
Cornell University Press, Ithaca, N.Y.
- 13.- Gingell, D.G. (1970)  
Contractile Responses at the Surface of an Amphibian Egg  
*J. Embryol. Exp. Morph.*, 23:583-609

- 14.- Ham, A.W. y D.H. Cormack (1984)  
*Tratado de Histología*  
Nueva Edit. Interamericana, S.A. de C.V., 8a ed.
- 15.- Harris, Albert y Sally Gewalt (1988)  
Simulation Testing of Mechanisms for Inducing the Formation of the Contractile Ring in Cytokinesis  
manuscrito enviado a publicación
- 16.- Heilbrunn, L.V. (1928)  
*The Colloid Chemistry of Protoplasm*  
Borntrager, Berlin
- 17.- Hill, Terrell L. y Marc W. Kirschner (1982)  
Bioenergetics and Kinetics of Microtubule and Actin Filament Assembly - Disassembly  
*Int. Rev. Cytology*, 78:1-125
- 18.- Hiramoto, Y. (1956)  
Cell Division without Mitotic Apparatus in Sea Urchin Eggs  
*Exp. Cell. Res.*, 11:630-636
- 19.- Hiramoto, Y (1958)  
*J. Exp. Biol.*, 35:407
- 20.- Hiramoto, Y (1965)  
*J. Exp. Biol.*, 25:161-167
- 21.- Hopper, Arthur F. y Nathan H. Hart (1980)  
*Foundations of Animal Development*  
Cap. 7: Cleavage and Blastulation  
Oxford University Press
- 22.- Kiehart, Daniel P., Issei Mabuchi y Shinya Inoué (1982)  
Evidence that Myosin does not contribute to Force Production in Chromosome Movement  
*J. Cell Biol.*, 94:165-178
- 23.- King, Stephen M. (1985)  
A Regulatory Model for Spindle Function during Mitosis  
*J. Theor. Biol.*, 102:501-510
- 24.- Kirschner, Marc y Tim Mitchison (1986)  
Beyond Self-Assembly: From Microtubules to Morphogenesis  
*Cell*, 45:329-342
- 25.- Koppel, D.E., J.M. Oliver y R.D. Berlin (1982)  
*J. Cell Biol.*, 98:950
- 26.- Korn, Edward D., Marie France Carlier, Dominique Pantaloni (1987)  
Actin Polymerization and ATP Hydrolysis  
*Science*, 238:638-644
- 27.- Koshland, D.E., T.J. Mitchison y M.W. Kirschner (1988)  
Polewards Chromosome Movement driven by Microtubule Depolymerization *in vitro*  
*Nature*, 331:499-504

- 28.- Lovtrup, Sören (1974)  
*Epigenetics: A Treatise on Theoretical Biology*  
 John Wiley and sons
- 29.- Mabuchi, I. y M. Okuno (1977)  
 The Effect of Myosin Antibody on the Division of Starfish Blastomeres  
*J. Cell Biol.*, 74:251-263
- 30.- Masia, Daniel (1961)  
 Cómo se dividen las Células  
 en *La Célula Viva, Selecciones de Scientific American*  
 2a ed., H. Blume Ediciones, 1979, págs. 13-24
- 31.- Masia, Daniel (1974)  
 The Cell Cycle  
*Scientific American*, 230(1):55-64
- 32.- Masia, Daniel, Neidhard Paweletz, Greenfield Sluder y Eva Maria Finze (1981)  
 Cooperation of Kinetochores and Pole in the Establishment of Monopolar Mitotic Apparatus  
*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 78(1):377-381
- 33.- McIntosh, J.R. (1979)  
 Cell Division  
 Cap. 9 en *Microtubules*  
 editado por K. Roberts y J.S. Hyams, Academic Press
- 34.- McIntosh, J. Richard, W. Zacheus Cande y Judith A. Snyder (1975)  
 Structure and Physiology of the Mammalian Mitotic Spindle  
 en *Molecules and Cell Movement*  
 editado por S. Inoué y P.E. Stephens, Raven Press, N.Y.
- 35.- Mitchison, T.J. (1986)  
 The Role of Microtubule Polarity in the Movement of Kinesin and Kinetochores  
*J. Cell. Sci.*, Suppl. 5:121-128
- 36.- Oster, G.F. y G.M. Odell (1984)  
 The Mechanochemistry of Cytogels  
*Physica*, 12D:333-350
- 37.- Rappaport, R.  
 Cleavage  
 en *Concepts of Development*  
 editado por Lash y Whittaker
- 38.- Rappaport, R. (1960)  
*J. Exp. Zool.*, 144:225
- 39.- Rappaport, R. (1971)  
 Cytokinesis in Animal Cells  
*Int. Rev. Cytology*, 31:169-213
- 40.- Rappaport, R. (1986)  
 Establishment of the Mechanisms of Cytokinesis in Animal Cells  
*Int. Rev. Cytology*, 105:245-281



- 41.- Rappaport, R. (1987)  
 Location of the Physical Mechanism in the Cell  
 en *Biomechanics of Cell Division*  
 editado por Nuri Akkas, Plenum Publishing Corporation
- 42.- Rappaport, R y B.N. Rappaport (1974)  
 Establishment of Cleavage Furrows by the Mitotic Spindle  
*J. Exp. Zool.*, 189:189-196
- 43.- Schroeder, T.E. (1981)  
 The Origin of Cleavage Forces in Dividing Eggs  
*Exp. Cell. Res.*, 134:231-240
- 44.- Schroeder, T.E. y D.L. Strickland (1974)  
 Ionophore A23187, Calcium and Contractility in Frog Eggs  
*Exp. Cell. Res.*, 83:139-142
- 45.- Swann, M.M. y J.M. Mitchison (1957)  
 The Mechanism of Cleavage in Animal Cells
- 46.- Stebbings, H. y J.S. Hyams (1979)  
 Cell Motility  
 Cap. 6 en *Mitosis and Cytokinesis*  
 Longman, LTD
- 47.- Tucker, J.B. (1979)  
 Spatial Organisations of Microtubules  
 Cap. 7 en *Microtubules*  
 editado por K. Roberts y J.S. Hyams, Academic Press
- 48.- White, J.G. (1985)  
 The Astral Relaxation Theory of Cytokinesis Revisited  
*Bioessays*, 2(6):267-272
- 49.- White, J.G. y G.G. Borisy (1983)  
 On the Mechanisms of Cytokinesis in Animal Cells  
*J. Theor. Biol.*, 101:289-316
- 50.- Yatsu, N. (1912)  
*J. Coll. Sci. Imp. Univ. Tokyo* 32, Art. 3, 1-21