

Jonathan Wells

*¿Generan los centriolos una fuerza polar de eyección?*

---

1. Introducción
2. Estructura y función centriolales
3. Dinámica de un par centriolar
4. Una fuerza polar de eyección
5. Regulación por calcio intracelular
6. Implicaciones para el cáncer
7. Conclusiones

**Resumen.** *Una fuerza polar de eyección dependiente de microtubos que separa los cromosomas de los polos del huso durante la prometafase es observada en células animales pero no en las células de las plantas superiores. Microtubos alargables y moléculas motoras de tipo quinesina han sido propuestas como posibles causas, pero ninguna de ellas puede explicar toda la información existente. En la hipótesis presentada aquí, una fuerza polar de eyección es generada por centriolos, los cuales se encuentran en animales pero no en las plantas superiores. Los centriolos consisten en nueve tripletes de microtubos arreglados como navajas de una pequeña turbina. En lugar de ver a los centriolos desde el punto de vista del reduccionismo molecular y el neo-Darwinismo, esta hipótesis asume que ellos fueron diseñados holísticamente para ser turbinas. Turbinas centriolares orientadas ortogonalmente podrían generar oscilaciones en los microtubos del huso que se asemejan al movimiento producido por un vórtice. El resultado sería una fuerza de eyección mediada por microtubos que tiende a separar a los cromosomas del eje del huso y de los polos. Un aumento en el calcio intracelular al inicio de una anafase podría regular la fuerza polar de eyección al apagar las turbinas moleculares, pero una regulación defectuosa podría resultar en una fuerza excesiva que contribuiría a la inestabilidad cromosomal característica de la mayoría de las células cancerosas.*

**Palabras clave.** Centríolo; Centrosoma; Fuerza Polar de Eyección; Inestabilidad Cromosomal; Cáncer.

## 1. INTRODUCCION

Durante la división de células animales, el movimiento hacia delante y hacia atrás de los cromosomas durante la prometafase es producido por lo menos por dos fuerzas. Una fuerza tiende a jalar a los cromosomas hacia los polos por medio de microtubos unidos a sus cinetocentros, y la otra tiende a separar a los cromosomas del huso como un todo. Cuando estas fuerzas se equilibran, los cromosomas se alinean en la placa metafase, en medio de los dos polos del huso, en preparación para su separación y movimiento hacia los polos en la anafase.

Respecto a la fuerza de empuje, Metz [1933] notó que cuando los cromosomas se separan del polo del huso “dan la apariencia de ser llevados por corrientes”, aunque “ninguna corriente real está involucrada” y “el único movimiento de flujo relacionado es el del material que está inmediatamente alrededor del cromosoma”. Carlson [1938] atribuyó este comportamiento a “fuerzas de repulsión, cualquiera que sea su naturaleza, entre los polos y los cromosomas”; Schrader [1947] lo describió como una “tendencia del cuerpo del huso a desalojar a los cromosomas”; y Östergren, Bajer y Molè-Bajer [1960] escribieron que era debido a “fuerzas de eliminación actuando en los brazos del cromosoma en la dirección contraria a los centrosomas”. El fenómeno es hoy conocido como “viento polar” o “fuerza polar de eyección” (Rieder *et al.* [1986]; Salmon [1989]; Rieder y Salmon [1994]).

La fuerza polar de eyección depende de microtubos que se extienden a partir del polo del huso. Cuando células dividiéndose son tratadas con agentes depolimerizantes que dejan a los microtubos cinetocentrales intactos, pero agotan a los microtubos polares, la fuerza de eyección es eliminada y los cromosomas se mueven más cerca de los polos. En células tratadas con el agente estabilizador de microtubos taxol, la fuerza de eyección se incrementa y los cromosomas se alejan del polo (Salmon [1989]; Aula *et al.* [1991]; Cassimeris *et al.* [1994]).

Los microtubos cinetocentrales no ejercen una fuerza de empuje significativa en los cromosomas (Rieder *et al.* [1986]; Waters *et al.* [1996]; Khodjakov y Rieder [1996]). Se ha sugerido que la fuerza de eyección puede ser debido a microtubos no-cinetocentrales alargables (Rieder *et al.* [1986]; Cassimeris *et al.* [1987]), pero tal empuje es observado en células tratadas con taxol en plantas superiores (Bajer *et al.* [1982]), aún cuando esas células no poseen una fuerza polar de eyección en pre-anafase. (Khodjakov *et al.* [1986]). Además, Fuge [1997] observó que los cromosomas transportados por la fuerza polar de eyección parecen resbalarse lateralmente a lo largo de microtubos no-cinetocentrales en lugar de ser empujados por los extremos de microtubos crecientes. Fuge concluyó que el fenómeno se debe más probablemente a moléculas motoras enlazantes de DNA, de tipo quinesina.

Una molécula de ese tipo es la proteína *drosophila* Nod (Zhang *et al.* [1990]; Afshar *et al.* [1995]), la cual ha sido propuesta como una posible generadora de fuerzas polares de eyección. Pero Nod no tiene propiedades de movilidad en análisis de deslizamiento de microtubos, sugiriendo que la proteína provee enlaces transitorios entre los cromosomas y los microtubos más que transporte direccional (Matthies *et al.* [2001]).

La proteína *xenopus* Xklp1 contiene un dominio de enlace de microtubos de tipo quinesina, se asocia con cromosomas mitóticos y es esencial para la posición de los cromosomas en extractos de huevo (Vernos *et al.* [1995]). Klp38B es una proteína *drosophila* de tipo quinesina que también se asocia con los cromosomas durante la mitosis (Ruden *et al.* [1997]; Molina *et al.* [1997]). Ahora parece probable, sin embargo, que la función de Xklp1 y Klp38B no es la de generar una fuerza polar de eyección sino la de establecer y mantener la bipolaridad del huso (Walczak *et al.* [1998]; Antonio *et al.* [2000]; Funabiki y Murria [2000]).

La proteína humana Kid tiene un dominio de tipo quinesina que se une a los microtubos y otro dominio que se une al DNA (Tokai *et al.* [1996]). El eliminar una proteína similar, Xkid, de extractos *Xenopus* de huevo impide el alineamiento normal de los cromosomas en la metafase, y el bloquear la degradación de Xkid evita el movimiento de los cromosomas hacia los polos en la anafase (Funabiki y Murria [2000]). Cuando anticuerpos anti-Xkid son agregados a los husos con cromosomas alineados de la metafase, los brazos de los cromosomas se mueven hacia los polos (Antonio *et al.* [2000]); y en células humanas cultivadas inyectadas con anticuerpos contra Kid, los brazos cromosomales permanecen

extendidos hacia los polos del huso (Levesque y Compton [2001]). Esta información es consistente con la hipótesis de que Kid y Xhid producen una fuerza polar de eyección.

Por otra parte, oocitos *Xenopus* en maduración eliminados de Xkid no muestran defectos en el alineamiento cromosomal en la metafase durante la meiosis I (Perez *et al.* [2002]). Además, aunque una proteína expresada bacteriamente conteniendo un fragmento de Kid mostró movilidad en un análisis de granos revestidos, Kid (como Nod) no mostró actividad móvil en análisis de deslizamiento de microtubos (Yajima *et al.* [2003]). Además, no ha sido demostrado que Kid y Xhid se muevan en los cromosomas.

En cualquier caso, si la fuerza polar de eyección se debiera a proteínas de tipo quinesina entonces se esperaría ver cromatina estirada hacia fuera del polo a lo largo de microtubos polares que la penetren o que la contacten lateralmente; aún así la información proveniente de microscopía electrónica no muestra esto (Rieder y Salmon [1998]). Por lo tanto, aunque microtubos alargables y proteínas de tipo quinesina pudieran jugar un papel en el posicionamiento de los cromosomas en la placa de la metafase, parece que ninguno de ellos puede explicar completamente la fuerza polar de eyección.

Algo más debe estar involucrado, y una pista a ese algo puede ser el hecho de que las células animales poseen centriolos y una fuerza polar de eyección de pre-anafase, mientras que las células de las plantas superiores no poseen ninguno de ellos (Luykx [1970]; Pickett-Heaps [1971]; Khodjakov *et al.* [1996]). En la hipótesis propuesta aquí, los centriolos producen una fuerza polar de eyección mediada por microtubos al generar oscilaciones que recuerdan el movimiento de un vórtice de laboratorio.

## 2. ESTRUCTURA Y FUNCION CENTRIOLAR

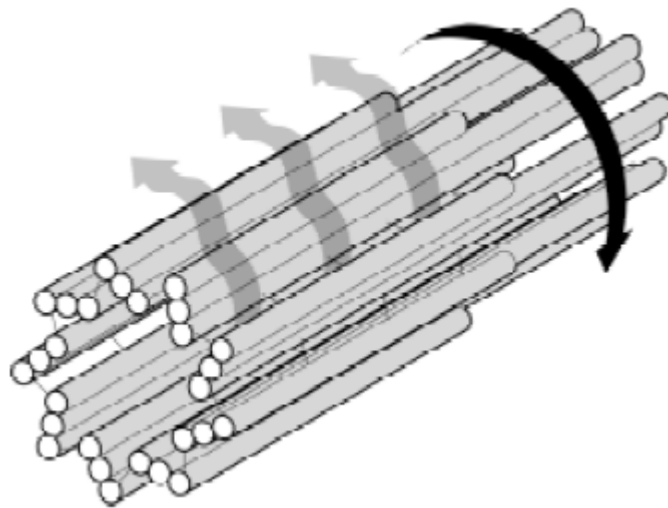
Excepto por su papel en nuclear cilios y flagelos, la función precisa de los centriolos permanece siendo un misterio (Lanke y Gull [1996]; Preble *et al.* [2000]). Stubblefield y Brinkley [1967] propusieron que los movimientos del triplete de microtubos del centriolo hacen girar un hélice interna (la cual ellos pensaron que era DNA) para facilitar el ensamble de los microtubos. Desde entonces ha quedado claro, sin embargo, que los centriolos no contienen DNA (Marshall y Rosenbaum [2000]). Bornens [1979] sugirió que centriolos que giran rápidamente, provistos de energía por una ATPasa en sus extremos proximales, funcionan como giroscopios que proveen un sistema inercial de referencia para la célula y generan señales eléctricas para coordinar procesos celulares.

Desde 1980 ha habido relativamente poco interés en generar hipótesis acerca de la estructura y función de los centriolos. Esto puede deberse en parte al dominio de la teoría neo-Darwiniana: dado que todos los centriolos parecen ser igualmente complejos, no hay intermedios evolucionarios plausibles a partir de los cuales reconstruir filogenias (Fulton [1971]), así que los centriolos han atraído poco interés de los biólogos darwinistas. Además, el enfoque reduccionista de las células vivas implícito en la teoría neo-Darwinista ha enfocado su atención más en moléculas individuales más que en la estructura general y función del centriolo.

En estructura, los centriolos son ásperamente cilíndricos. Cuando maduran, típicamente tienen un diámetro de cerca de 0.2  $\mu\text{m}$  y una longitud de cerca de 0.4  $\mu\text{m}$ . El extremo de un centriolo cercano al centro de la célula se llama “proximal”, y el otro se llama “distal”. El organelo está compuesto de nueve grupos de microtubos organizados en tripletes en la mitad cercana al proximal; pero el microtubo más exterior termina cerca de la mitad hacia el extremo distal, el cual consiste en microtubos dobles (Stubblefield y Brinkley

[1967]; de Harven [1968]; Wheatly [1982]; Bornens *et al.* [1987]). Los microtubos de la mitad proximal forman navajas que están inclinadas aproximadamente 45° respecto a la circunferencia. (Los microtubos dobles que componen la parte distal están menos inclinados, cerca de 20°). Las navajas están enlazadas a varios puntos por apoyos fibrosos que conectan al microtubo más exterior de una navaja con el más interno de la siguiente (Stubblefield and Brinkley [1967]; de Harven [1968]; Wheatley [1982]; Bornens *et al.* [1987]). Varios autores, comenzando con De Harven [1968], han notado que los microtubos triples tienen una disposición de tipo turbina.

¿Qué tal si los centriolos son en realidad pequeñas turbinas? Esto es mucho más sencillo de concebir si adoptamos un enfoque holístico en lugar de uno reduccionista, y si considerar a los centriolos como estructuras diseñadas en lugar de sub-productos accidentales de la evolución neo-Darwiniana (Wells [2004]). Si los centriolos son realmente turbinas, entonces un fluido que saliera de sus navajas causaría que rotaran a favor de las manecillas del reloj, si se les ve desde sus extremos proximales (Fig. 1).

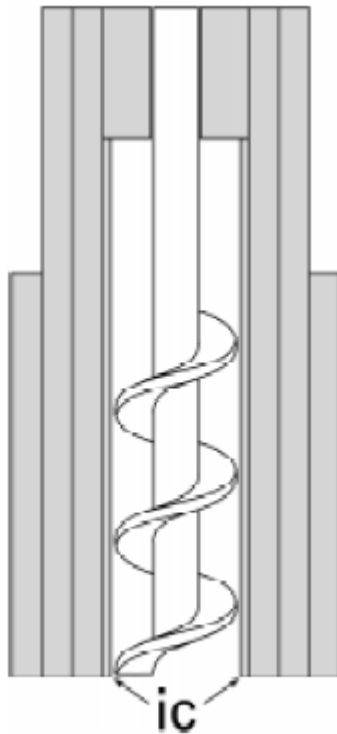


**Figura 1** - Un centriolo visto desde su extremo proximal. Las flechas amplias y onduladas indican el flujo a través de uno de nueve espacios entre las navajas del triplete de microtubulos. La flecha larga y delgada muestra la dirección de la rotación del centriolo como un todo. (En un centriolo real, cada navaja está ligeramente torcida de tal forma que se apoya de una forma más plana en el extremo distal).

Para que una turbina centriolar gire, debe haber un mecanismo que bombee fluido a través de sus navajas. El lumen del centriolo parece estar abierto en el extremo proximal, y lleno en gran manera con material denso en el distal (lange and Gull [1996]; Paintrand *et al.* [1992]; Bornens [2002]), de manera que el fluido presumiblemente entraría por el proximal. Se han observado estructuras helicoidales en los lúmenes de los centriolos (Stubblefield and Brinkley [1967]; Paintrand *et al.* [1992]). Estructuras helicoidales también han sido observadas en asociación con el aparato central que rota dentro de un axonema ciliar o flagelar (Goodenough and Heuser [1985]; Mitchell [2003]), y los axonemas son nucleados por cuerpos basales que son interconvertibles con centriolos (Preble *et al.* [2000]). Si la hélice dentro de un centriolo rota como el aparato central de un axonema, puede funcionar como un “tornillo de Arquímedes”, una bomba bien ajustada a la condición de números minúsculos de Reynold que prevalecen en dimensiones subcelulares (Purcell [1977]). La

bomba llevaría fluido hacia dentro a través del extremo proximal y lo forzaría a salir por las navajas de la turbina de tripletes de microtubulos (Fig. 2), ocasionando la rotación de la turbina. Esto es lo contrario de la idea de Stubblefield y Brinkley [1967] de que la función del triplete de microtubulos es para girar la hélice interna.

La bomba helicoidal podría ser accionada por dineína. Como un motor microtubular dirigido hacia el extremo menos, la dineína citoplásmica es altamente enriquecida en los polos mitóticos del huso. Se empieza a acumular en los centrosomas justo antes de la duplicación de los centriolos, sugiriendo acumulación en preparación para mitosis (Quintyne y Schroer [2002]). La dineína produce movimientos en los axonemas por medio de los microtubulos, aunque su modo de actuar en los microtubulos tendría que ser diferente. Los cilios y flagelos se mueven debido a un deslizamiento basado en dineína entre los microtubulos dobles (Brokaw [1994]; Porter y Sale [2000]); aunque los microtubulos centriolares no se deslizan entre ellos, y no parece haber estructuras de dineína de tipo axonema entre ellos (Paintrand *et al.* [1992]).



**Figura 2** – Sección transversal de un solo centriolo. En la hipótesis presentada aquí, la estructura helicoidal funciona como un tornillo de Arquímedes conducido por moléculas de dineína en las columnas internas que alinean la pared del lumen (ic). El tornillo rotatorio bombearía fluido hacia dentro desde el extremo proximal y lo forzaría lateralmente hacia fuera entre las navajas de la turbina.

Los centriolos, sin embargo, contienen columnas internas con estructuras que consisten de sub-unidades aparentemente idénticas. Cada sub-unidad posee un dominio globular cercano a la pared del lumen y un dominio más extendido apuntando radialmente hacia dentro, sugiriendo dineína (Paintrand *et al.* [1992]). Las moléculas de dineína en las columnas internas del centriolo (“ic” en la Fig. 2) podrían conducir la bomba de tornillo de Arquímedes al interactuar con sus navajas helicoidales. Si la hélice es derecha (como en la

Fig. 2), entonces las moléculas de dineína en las columnas internas no sólo conducirían la hélice sino que también iniciarían a rotar la turbina hacia la dirección correcta.

Si  $\phi$  y  $\theta$  son la velocidad angular y la frecuencia de la hélice respectivamente,  $R_0$  es el radio externo de las navajas de la hélice,  $R_i$  es el radio de la columna central a lo largo de la cual giran las navajas, y el espesor de las navajas es despreciable, entonces el flujo  $U$  producido por la bomba rotatoria helicoidal sería

$$U = 4\pi\phi R_0 \tan \theta (R_0^2 - R_i^2) \quad (1)$$

El aparato central de un axonema rota una vez por pulsación (Smith and LeFebvre [1997]; Omoto *et al.* [1999]), y las frecuencias de pulsación de los axonemas flagelares generalmente varían desde 50 a 100 Hz (Cosson [1996]; Porter [1996]). Dado que la bomba centriolar es una estructura pequeña contenida en sí misma que no tiene que producir ondas flagelares de varios micrómetros de largo; su velocidad angular puede estar fácilmente en el extremo superior de este rango. Asumiendo que  $\phi = 100$  Hz,  $R_0 = 0.05 \mu\text{m}$ ,  $R_i = 0.01 \mu\text{m}$ , y  $\theta = 30^\circ$ , el flujo dentro del lumen proximal de un solo centriolo sería del orden de  $U \approx 10^{-19} \text{ m}^3 \text{ sec}^{-1}$ .

De  $U$  es posible derivar un estimado de un orden de magnitud del torque producido por una turbina centriolar. La velocidad del flujo  $v$  a través de las navajas de la turbina es

$$v = U / A \quad (2)$$

donde  $A$  es el área de los espacios entre las navajas. En micrografías de sección transversal (Stubblefield and Brinkley [1967]; de Harven [1968]; Wheatley [1982]; Bornens *et al.* [1992]), los espacios entre las navajas del triplete de microtubos tienen cerca de  $0.01 \mu\text{m}$  de ancho, y la longitud efectiva de cada espacio es de cerca de la mitad de la longitud del centriolo, o  $0.2 \mu\text{m}$ . Dado que hay 9 espacios, el área total  $A \approx 10^{-14} \text{ m}^2$ , así que la velocidad de flujo sería  $v = 10^{-5} \text{ m sec}^{-1}$ . Si  $\rho_f$  es la densidad del fluido, la masa de fluido pasando a través de los espacios por segundo es

$$m_f = U\rho_f \quad (3)$$

Si el fluido tiene aproximadamente la misma densidad del agua, o  $10^3 \text{ kg m}^{-3}$ , entonces  $m_f \approx 10^{-16} \text{ kg sec}^{-1}$ .

Este flujo es dirigido contra las navajas de la turbina que están inclinadas  $45^\circ$  con respecto a la circunferencia del centriolo. El torque resultante  $\tau$  es la componente tangencial del producto de la velocidad y la tasa de transporte de masa multiplicado por la distancia de las navajas de la turbina del eje de rotación (Logan [1993]). Esa distancia es el radio del centriolo ( $R_{CL}$ ), así que

$$\tau = (\cos 45^\circ) v m_f R_{CL} \quad (4)$$

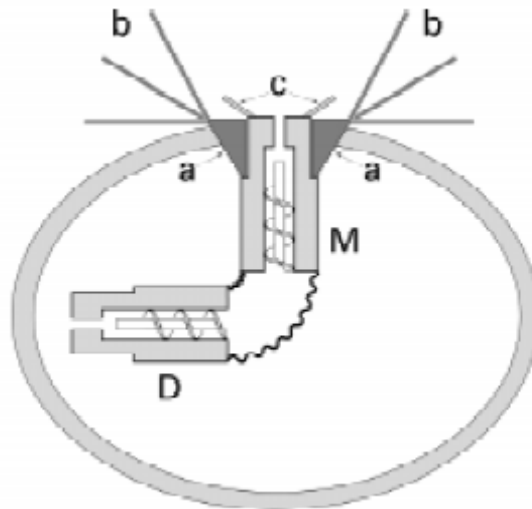
Dado que el radio de un centriolo es aproximadamente  $0.1 \mu\text{m}$ , el torque  $\tau$  producido por el flujo de la bomba helicoidal a través de las navajas de la turbina sería del orden de  $\tau \approx 10^{-28} \text{ kg m}^2 \text{ sec}^{-2}$ .

### 3. DINAMICA DE UN PAR CENTRIOLAR

La mayoría de los centrosomas contienen un par de centriolos orientados a ángulos rectos uno respecto al otro, con sus extremos proximales conectados por fibras (Bornens *et al.* [1987]; Paintrand *et al.* [1992]; Bornens [2002]). Una turbina centriolar aislada simplemente rotaría en su eje largo, mientras que dos turbinas centriolares que están ligadas ortogonalmente pero no restringidas de otra forma caerían una sobre la otra. Un par ligado ortogonalmente, sin embargo, se comportaría de forma distinta si el movimiento de un centriolo fuera restringido – como parece ser el caso.

El miembro más antiguo (“madre”) de un par centriolar se distingue del más nuevo (“hija”) por varias estructuras (Rieder y Borisy [1982]). Aquellas asociadas con el centriolo madre incluyen “accesorios subdistales” que forman un collar grueso alrededor de la mayor parte de la mitad distal del centriolo madre y sirve como ancla para los microtubos que se extienden hacia el huso (Paintrand *et al.* [1992]; Piel *et al.* [2000]). En centriolos aislados bajo condiciones bajas en calcio, los accesorios distales están conectados a la pared del centriolo mientras que los accesorios subdistales están claramente disociados de él. (Paintrand *et al.* [1992]).

Estas características son consistentes con un modelo en el cual los accesorios subdistales de un cojinete conectado al citoesqueleto de la célula y los accesorios distales forman un reborde. El centriolo madre podría de esta forma rotar dentro del cojinete dados sus accesorios subdistales, como fue sugerido originalmente por Bornens [1979], mientras es mantenido en su lugar por el reborde formado por sus accesorios subdistales (Fig. 3).

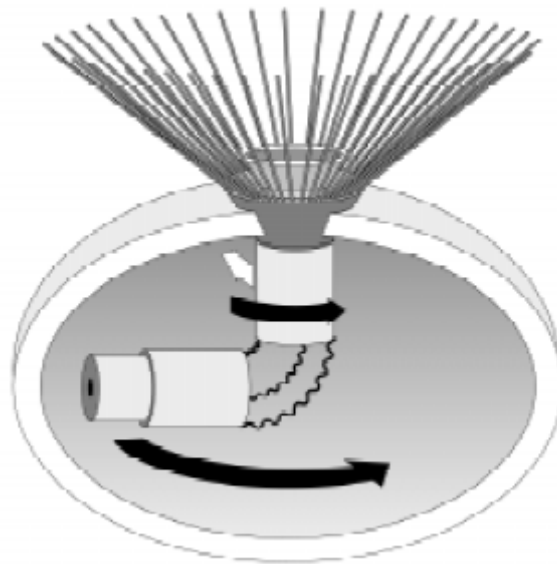


**Figura 3** – Sección transversal de un par ortogonal de centriolos. Los centriolos madre (M) e hija (D) están conectados por sus extremos proximales. Los accesorios subdistales (a) funcionarían como un cojinete alrededor del extremo distal del centriolo madre y también como un ancla para los microtubos del huso (b). Los accesorios distales (c) formarían un reborde que mantiene al centriolo madre en su lugar mientras rota. La elipse grande es la centromatriz.

El par centriolar está rodeado por una red estructural de filamentos de 12 a 15 nm de diámetro llamados “centromatriz” (Schnackenberg *et al.* [1998]). La centromatriz

aparentemente sirve como andamio para el ensamble de una red pericentrin- $\gamma$ -tubulin que juega un rol importante en nuclear y organizar la red microdubular de la célula (Dictenberg *et al.* [1998]). Aunque la relación precisa de estas estructuras centrosomales permanece sin determinar, la centromatriz parece ser interna, formando una cápsula que incluye a los centriolos.

El centriolo hija, restringido por su conexión a la madre, no podría rotar en su propio eje; en lugar de esto, oscilaría completamente alrededor del eje del centriolo madre (Fig. 4). Sin embargo, la hija aún funcionaría como turbina, produciendo un torque que presionaría al centriolo madre lateralmente contra la pared interna de su cojinete (flecha abierta en la Fig. 4). El torque de la hija provocaría que el par centriolar girara excéntricamente, produciendo un bamboleo semejante al movimiento de un vórtice de laboratorio.



**Figura 4** – Una vista tridimensional del par centriolar. El centriolo madre rotaría en la dirección indicada por la flecha sólida pequeña. El centriolo hija no rotaría sobre su propio eje sino sobre el eje del centriolo madre (flecha sólida larga). El torque producido por la hija presionaría a la madre lateralmente contra su rodamiento (flecha abierta pequeña, izquierda superior), introduciendo una excentricidad o “bamboleo” a las revoluciones del par.

El fluido dentro de la cápsula centromatriz no permanecería inmóvil, sino que sería agitado en círculo por el centriolo hija al girar. Puede parecer que la fricción contra la pared interna de la centromatriz ofrecería una enorme resistencia a tal movimiento. Sorprendentemente, sin embargo, la resistencia puede ser de hecho pequeña. Una superficie hidrofóbica en el agua tiende a ser cubierta por “nanoburbujas” microscópicas, de forma de panqué con diámetros del orden de 200 nm y espesores del orden de 20 nm (Tyrrell y Attard [2001]; Steitz *et al* [2003]; Ball [2003]). Tales nanoburbujas pueden producir una superficie compuesta de filamentos hidrofóbicos de 12-15 nm, casi desprovistos de fricción. Si la potencia es provista constantemente por la bomba helicoidal dentro del centriolo madre, el par centriolar podría entonces acelerar a una velocidad angular muy alta dentro de la cápsula centromatriz.

En la hipótesis aquí propuesta, el par centriolar iniciaría sus revoluciones dentro de la cápsula centromatriz al inicio de la prometafase. Varios estudios de imagen en vivo han mostrado que los centriolos en células profase están inmóviles dentro del centrosoma (Waters *et al.* [1993]; Piel *et al.* [2000]), pero esos estudios detuvieron la generación de imágenes al inicio de la prometafase –precisamente cuando las revoluciones centriolares iniciarían.

En la equivalente rotacional de la ley de la Fuerza de Newton, el torque ( $\tau$ ) es el producto del momento de inercia ( $I$ ) y la aceleración angular ( $\alpha$ ), así que la aceleración angular del par centriolar sería

$$\alpha = \frac{\tau}{I} \quad (5)$$

Si lo único que rotara fueran los centriolos mismos, el momento de inercia sería aproximadamente la suma de un cilindro rotando a lo largo de su eje mayor (el centriolo madre) y un cilindro rotando a lo largo de un eje perpendicular a uno de los extremos (el centriolo hija). Asumiendo que la densidad de un centriolo típico es cerca de 1.1 veces la del agua, el momento de inercia del par centriolar sería del orden de  $I_{PAR\ CENTRIOLAR} \approx 10^{-30}$  kg m<sup>2</sup>.

Dado que el fluido intracentrosomal se movería con el centriolo hija conforme gira, sin embargo, el momento de inercia efectivo sería más alto que este. Asumiendo que la densidad del cromosoma entero es 1.1 la del agua, su momento de inercia sería del orden de  $I_{CROMOSOMA\ ENTERO} \approx 10^{-28}$  kg m<sup>2</sup>. Un centrosoma entero, sin embargo, incluye una substancial cantidad de material pericentriolar inmóvil, así que el momento efectivo de inercia del par centriolar que gira estaría en algún lugar entre  $10^{-30}$  kg m<sup>2</sup> y  $10^{-28}$  kg m<sup>2</sup>. Si el momento de inercia efectivo del par centriolar que gira es del orden de  $10^{-29}$  kg m<sup>2</sup>, la aceleración angular (de la Ecuación 5) producida por el torque del centriolo madre (de la Ecuación 4) sería  $\alpha \approx 10$  sec<sup>-2</sup>.

Asumiendo una fricción despreciable, esto causaría que la velocidad angular del par centriolar se incremente cerca de 10 Hz cada segundo. Dentro de un periodo de un minuto de haber iniciado sus turbinas el par centriolar estaría girando miles de veces por segundo, y veinte minutos después del inicio estaría girando más de diez mil veces por segundo.

#### 4. UNA FUERZA POLAR DE EYECCION

Los accesorios subdistales que forman el cojinete para el par centriolar también anclan a los microtubos que se extienden hacia el huso (Paintrand *et al.* [1992]; Piel *et al.* [2000]). Otros microtubos están anclados en el material pericentriolar que rodea a la centromatriz. Así como un vórtice imparte su bamboleo a un tubo de ensayo colocado en él, así impartiría el centrosoma su bamboleo a los microtubos que se extienden a partir de él. Los microtubos del huso de esta forma sufrirían oscilaciones de baja amplitud y alta frecuencia que son mecánicas, no eléctricas como Bornens [1979] propuso.

Los microtubos del huso presumiblemente no transmitirían este movimiento tan uniformemente como las paredes rígidas de vidrio de un tubo de ensayo, pero los microtubos en arreglos ordenados exhiben más rigidez que la que se esperaría de cilindros rígidos no interactuantes (Sato *et al.* [1988]). Los objetos dentro del huso entonces sufrirían

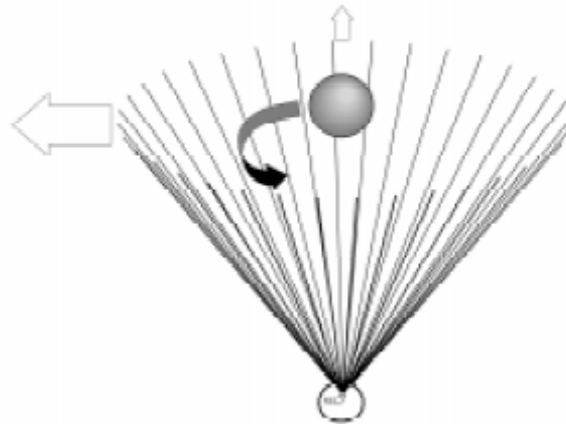
movimientos circulares de alta frecuencia y baja amplitud perpendiculares a los microtubos polares, como fue propuesto originalmente por Wells [1985].

Tales objetos experimentarían una aceleración centrífuga que es proporcional a su radio de rotación y al cuadrado de su velocidad angular. El radio de rotación de un objeto rodeado por microtubos polares sería aproximadamente el producto de su distancia al centrosoma ( $d$ ) y la tangente de la excentricidad del bamboleo del centrosoma ( $\varepsilon$ ). La velocidad angular del objeto sería el producto de la aceleración angular del par centriolar ( $\alpha$ ) y el número de segundos que han transcurrido desde que las turbinas se encendieron ( $t$ ). De tal forma que la aceleración centrífuga ( $\beta$ ) experimentada por un objeto en el huso sería

$$\beta = (\alpha t)^2 d \tan \varepsilon \quad (6)$$

Si la excentricidad del bamboleo es  $1^\circ$  y  $\alpha \approx 10 \text{ sec}^{-2}$  (como fue estimado arriba), entonces, veinte minutos después el inicio de la turbina un objeto que esté a  $20 \mu\text{m}$  del polo del huso sería sujeto a una aceleración centrífuga de aproximadamente  $50 \text{ m sec}^{-2}$ , o cerca de cinco veces la aceleración de la gravedad.

La mayor parte de esta aceleración centrífuga sería perpendicular a una línea entre el objeto y el polo del huso. Objetos a la mitad de un huso bipolar experimentarían de esta forma una fuerza lateralmente hacia fuera del eje mayor del huso (flecha abierta grande en la Fig. 5). El arreglo cónico de los microtubos del huso, sin embargo, convertiría parte de esta en una componente tendiendo a mover los objetos radialmente hacia fuera del polo (flecha abierta pequeña en la Fig. 5).



**Figura 5** – Un cono de microtubos del huso extendiéndose desde un centrosoma. El par centriolar impartiría un bamboleo a los microtubos del huso, asemejándose al movimiento de un vórtice de laboratorio. Un objeto dentro del huso (esfera sólida en la parte superior) sería sujeto a un movimiento rotatorio de pequeña amplitud (flecha sólida) u experimentarían una fuerza centrífuga lateralmente hacia fuera del eje del huso (flecha abierta larga hacia la izquierda). El arreglo en forma de cono de los microtubos, sin embargo, produciría una componente de fuerza dirigida radialmente hacia fuera del polo del huso (flecha abierta pequeña, arriba en el centro). El ángulo del vértice del cono fue exagerado para mostrar el dibujo con más claridad.

El bamboleo producido por un par centriolar en giro por tanto generaría una fuerza polar de eyección que depende de la presencia de los microtubos, pero no del alargamiento de los microtubos o de proteínas de tipo quinesina. La fuerza se originaría en polos del huso;

no afectaría a objetos en el huso aunque no estuvieran a microtubos; y haría parecer que esos objetos se mueven como si fueran empujados o cargados por una corriente – las características clásicas del viento polar.

## 5. REGULACION POR CALCIO INTRACELULAR

Una fuerza polar de eyección generada por centriolos puede ser regulada en parte por los niveles de calcio intracelular. En células animales al dividirse, el inicio de la anafase es normalmente acompañado por un incremento transitorio en la concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular (Poenie *et al.* [1986]). Este incremento podría actuar de tres formas para apagar la fuerza polar de eyección: (1) al detener o revertir la dirección de la bomba helicoidal dentro de un centriolo; (2) al contraer la bomba hacia el lado contrario del extremo proximal; (3) al causar que los accesorios subdistales se aprieten como frenos de zapata alrededor del centriolo madre.

### 5.1 *Deteniendo o revirtiendo la bomba helicoidal*

Concentraciones elevadas de  $\text{Ca}^{2+}$  pueden conducir a la quietud en los axonemas del flagelo del espermatozoide del erizo de mar (Brokaw [1987]). Esto puede deberse a un cambio en la dirección del movimiento de la energía de los brazos de la dineína inducido por  $\text{Ca}^{2+}$  (Ishijima *et al.* [1996]), o a un efecto en el aparato del par central que regula la actividad de la dineína (Bannai *et al.* [2000]). Si la bomba helicoidal dentro de un centriolo es conducida por dineína, entonces un incremento en la concentración de calcio intracelular podría detener su rotación.

### 5.2 *Contrayendo la bomba hacia el lado contrario del extremo proximal*

La centrina es una proteína 20-kD notable por su rápida contracción modulada por calcio y su habilidad para desplazar estructuras basadas en microtubos (Salisbury [1995]). Está asociada con centrosomas y polos mitóticos del huso en una amplia variedad de organismos (Schiebel and Bornens [1995]), y en células humanas la porción de centrina encontrada en los centrosomas está concentrada en el lumen distal de los centriolos (Paoletti *et al.* [1996]). Si la centrina está localizada en el eje de la bomba helicoidal (Fig 2.), entonces el incremento en  $\text{Ca}^{2+}$  al inicio de la anafase podría causar que la bomba se contrajera hacia el extremo distal del centriolo, de esta forma reduciendo o eliminando su habilidad para bombear. Esto sería consistente con evidencia de microscopía electrónica que muestra que las estructuras helicoidales en los centriolos aisladas en la presencia de  $\text{Ca}^{2+}$  milimolar se contraen al lado contrario del extremo proximal (Paintrand *et al.* [1992]).

### 5.3 *Acción de tipo freno de los accesorios subdistales*

Cuando los centriolos son extraídos en presencia de EDTA para disminuir la presencia de  $\text{Ca}^{2+}$ , los accesorios subdistales están claramente disociados de la pared centriolar; pero en la presencia de concentraciones milimolares de  $\text{Ca}^{2+}$ , están muy cercanamente asociados con ella (Paintrand *et al.* [1992]). Esto sugiere que entre la profase y la anafase, cuando la concentración de calcio intracelular es baja, los accesorios subdistales se separan de la pared del centriolo madre de forma que puede rotar libremente. El incremento en la concentración de calcio al inicio de la anafase, sin embargo, podría inducir a los

accesorios subdistales a apretarse alrededor del cuerpo del centriolo como frenos de zapata. La base molecular de esta contracción es desconocida, pero es presumiblemente no se debe a centrina, la cual es descompuesta por EDTA (Sanders and Salisbury [1994]).

La regulación de calcio de la fuerza polar de eyección jugaría un papel importante en la división celular. Una vez que los cromosomas han sido posicionados apropiadamente en la placa de la metafase, el viento polar ya no es necesario, y el reducirlo o eliminarlo facilitaría el movimiento hacia los polos de los cromosomas. De hecho, si los centriolos que giran no son apagados, podrían continuar su aceleración, generando una fuerza polar de eyección de magnitud suficiente para dañar a los cromosomas.

## 6. IMPLICACIONES PARA EL CANCER

Un hallazgo casi ubicuo en las células cancerígenas es la inestabilidad cromosomal (Lengauer *et al.* [1998]). Esta inestabilidad se manifiesta como la ganancia, pérdida o rearrreglo de material en un solo cromosoma (desplazamiento), y como la pérdida de cromosomas enteros o la presencia de cromosomas extra (aneuploide). Estos defectos son acompañados típicamente por defectos centrosomales también. De hecho, los defectos centrosomales pueden ser la causa principal de la inestabilidad cromosomal (Brinkley y Goepfert [1998]; Pihan *et al.* [1998]; Lingle y Salisbury [2000]). Aunque centrosomas extra pueden formar husos multipolares y conducir a aneuploide, el factor más importante sobre la inestabilidad cromosomal es probablemente no la presencia de múltiples polos del huso, sino la de centrosomas extra y exceso de material centrosomal en los polos de husos bipolares de apariencia normal (Pihan y Doxsey [1999]; Brinkley [2001]).

Si los centriolos generan una fuerza polar de eyección, la presencia de demasiados pares centriolares en cualquier polo podría resultar en una fuerza polar de eyección excesiva que sujeta a los cromosomas a esfuerzos inusuales conduce a rompimientos y desplazamientos. Incluso más seria que la presencia de centriolos extra sería la falla de los mecanismos de control que normalmente apagan las turbinas centriolares al inicio de una anafase, dado que los pares centriolares continuarían acelerando y generando fuerzas polares de eyección mucho mayores a las normales.

Como se sugirió arriba, uno o más de estos mecanismos de control podría ser regulado por calcio. Vale la pena notar a este respecto que estudios recientes han reportado un lazo entre deficiencias de calcio y vitamina D y varios tipos de cáncer. Patrones geográficos sugieren que una exposición reducida a la luz del sol (resultando en niveles menores de vitamina D) incrementa el riesgo de cáncer de mama, próstata y colon (Hanchette y Schwarz [1992]; Garland *et al.* [1999]). Suplementos dietéticos de calcio pueden reducir modestamente el riesgo de cáncer colorectal (McCullough *et al.* [2003]), y parece haber una correlación inversa entre los niveles de vitamina D y el cáncer de próstata (Konety *et al.* [1999]). Análogos y metabolitos de vitamina D inhiben el crecimiento de células de próstata cancerosas *in vitro* (Krishnan *et al.* [2003]) y *en vivo* (Vegesna *et al.* [2003]), y tienen efectos inhibitorios similares en células de mama cancerígenas (Flanagan *et al.* [2003]). Si los centriolos generan una fuerza polar de eyección, la correlación entre los niveles de calcio y vitamina D y el cáncer puede ser una consecuencia –por lo menos en parte– del papel del calcio para apagar las turbinas centriolares al inicio de una anafase.

## 7. CONCLUSIONES

La fuerza de eyección polar que juega un papel importante en la división de células animales puede ser generada por centriolos. En la hipótesis aquí presentada, estos organelos son literalmente pequeñas turbinas que bombean fluido a través de sus tripletes de navajas microtubulares con un tornillo de Arquímedes accionado por dineína localizado en sus lúmenes proximales. Un centriolo madre rotaría sobre su eje principal dentro de un cojinete de apéndices subdistales, mantenido en su lugar por un reborde de accesorios distales. Un centriolo hija, proyectándose a un ángulo recto de la madre, no rotaría sobre su propio eje sino que giraría alrededor del eje del centriolo madre dentro de la cápsula formada por la centromatriz. La hija también funcionaría como una turbina, sin embargo, generando un torque que introduce una excentricidad o “bamboleo” en las revoluciones del par madre-hija.

El bamboleo resultante, se asemeja al movimiento de un vórtice de laboratorio, generaría una fuerza de tipo centrífugo varias veces más fuerte que la fuerza de gravedad, afectando a cada objeto dentro del huso. Aunque la mayor parte de la fuerza se dirigiría lateralmente hacia fuera del eje del huso, el arreglo cónico de microtubos produciría una componente dirigida radialmente hacia fuera del polo del huso. La fuerza de tipo centrífugo mediada por microtubos podría explicar muchas de las características de la fuerza polar de eyección observados en la división de células animales.

La hipótesis es consistente con una gran cantidad de evidencia. También produce predicciones susceptibles de experimentación. Por ejemplo:

**A.** Predice que los microtubos del huso en células animales empieza a oscilar al inicio de la prometafase, y que tales oscilaciones aceleran rápidamente hasta la metafase, en cuyo punto desaceleran o cesan. Para la metafase, las oscilaciones pueden ser de tal frecuencia que serían difíciles de detectar, pero las oscilaciones de baja frecuencia que se dan temprano en la prometafase deberían ser detectables por microscopía de inmunofluorescencia y tecnología de cámaras de alta velocidad.

**B.** Predice que el centriolo contiene una bomba helicoidal accionada por moléculas de dineína localizadas en la pared interna de su lumen. Técnicas mejoradas de generación de imágenes pueden hacer posible elucidar la compleja estructura interna de los centriolos, caracterizando más completamente las estructuras helicoidales en sus lúmenes y determinando la localización precisa de dineína en sus paredes internas.

**C.** Predice que la fuerza polar de eyección es regulada, por lo menos en parte, por la concentración de calcio intracelular. Debería ser posible probar esto observando el comportamiento cromosomal en los husos de las células animales que estén experimentando división mientras se incrementa artificialmente la concentración de calcio intracelular durante la prometafase o se bloquea su aumento al inicio de la anafase.

Si la hipótesis aquí presentada soporta éstas y otras pruebas experimentales, entonces puede contribuir a un mejor entendimiento no sólo de la división celular, sino del cáncer.

Discovery Institute, 1511 Third Avenue, Suite 808, Seattle, WA 98101, USA  
E-mail: [jonwells2001@comcast.net](mailto:jonwells2001@comcast.net)

## RECONOCIMIENTOS

El autor agradecidamente reconoce las útiles sugerencias de David W. Snoke, Keith Pennock y Lucy P. Wells. El autor también agradece a Joel Shoop por producir las ilustraciones, Meter L. Maricich por asistir con el análisis matemático y a Carolyn A. Larabell por una lectura crítica del manuscrito.

## REFERENCIAS

- Afshar, K., J. Scholey and R.S. Hawley [1995], Identification of the Chromosome Localization Domain of the *Drosophila* Nod Kinesin-like Protein. *J. Cell Biol.* **131**: 833-843.
- Antonio, C., I. Ferby, H. Wilhelm, M. Jones, E. Karsenti, A.R. Nebreda and I. Vernos [2000], Xkid, a Chromokinesin Required for Chromosome Alignment on the Metaphase Plate. *Cell* **102**: 425-435.
- Ault, J.G., A.J. DeMarco, E.D. Salmon and C.L. Rieder [1991], Studies on the Ejection Properties of Asters: Astral Microtubule Turnover Influences the Oscillatory Behavior and Positioning of Mono-oriented Chromosomes. *J. Cell Sci.* **99**: 701-710.
- Bajer, A.S., C. Cypher, J. Molè-Bajer and H.M. Howard [1982], Taxol-induced Anaphase Reversal: Evidence that Elongating Microtubules Can Exert a Pushing Force in Living Cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **79**: 6569-6573.
- Ball, P. [2003], How to keep dry in water. *Nature* **423**: 25-26.
- Bannai, H., M. Yoshimura, K. Takahashi and C. Shingyoji [2000], Calcium Regulation of Microtubule Sliding in Reactivated Sea Urchin Sperm Flagella. *J. Cell Sci.* **113**: 831-839.
- Bornens, M. [1979], The Centriole as a Gyroscopic Oscillator: Implications for Cell Organization and Some Other Consequences. *Biol. Cell.* **35**: 115-132.
- Bornens, M. [2002], Centrosome Composition and Microtubule Anchoring Mechanisms. *Curr. Opin. Cell Biol.* **14**: 25-34.
- Bornens, M., M. Paintrand, J. Berges, M-C. Marty and E. Karsenti [1987], Structural and Chemical Characterization of Isolated Centrosomes. *Cell Motil. Cytoskeleton* **8**: 238-249.
- Brinkley, B.R. [2001], Managing the Centrosome Numbers Game: From Chaos to Stability in Cancer Cell Division. *Trends Cell Biol.* **11**: 18-21.
- Brinkley, B.R. and T.M. Goepfert [1998], Supernumerary Centrosomes and Cancer: Boveri's Hypothesis Resurrected. *Cell Motil. Cytoskeleton* **41**: 281-288.
- Brokaw, C.J. [1987], Regulation of Sperm Flagellar Motility by Calcium and cAMP-dependent Phosphorylation. *J. Cell. Biochem.* **35**: 175-184.
- Brokaw, C.J. [1994], Control of Flagellar Bending: A New Agenda Based on Dynein Diversity. *Cell Motil. Cytoskeleton* **28**: 199-204.
- Carlson, J.G. [1938], Mitotic Behavior of Induced Chromosomal Fragments Lacking Spindle Attachments in the Neuroblasts of the Grasshopper. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **24**: 500-507.
- Cassimeris, L., C.L. Rieder and E.D. Salmon [1994], Microtubule Assembly and Kinetochore Directional Instability in Vertebrate Monopolar Spindles: Implications for the Mechanism of Chromosome Congression. *J. Cell Sci.* **107**: 285-297.
- Cassimeris, L.U., R.A. Walker, N.K. Pryer and E.D. Salmon [1987], Dynamic Instability of Microtubules. *BioEssays* **7**: 149-154.
- Cosson, J. [1996], A Moving Image of Flagella: News and Views on the Mechanisms Involved in Axonemal Beating. *Cell Biol. Int.* **20**: 83-94.

- De Harven, E. [1968], The Centriole and the Mitotic Spindle. In *Ultrastructure in Biological Systems*, A.J. Dalton, F. Haguenau (eds.), v. 3: The Nucleus. Academic Press, New York, pp. 197-227.
- Dicthenberg, J.B., W. Zimmerman, C.A. Sparks, A. Young, C. Vidair, Y. Zheng, W. Carrington, F.S. Fay and S.J. Doxsey [1998], Pericentrin and  $\gamma$ -tubulin Form a Protein Complex and Are Organized into a Novel Lattice at the Centrosome. *J. Cell Biol.* **141**: 163-174.
- Flanagan, L., K. Packman, B. Juba, S. O'Neill, M. Tenniswood and J. Welsh [2003], Efficacy of Vitamin D Compounds to Modulate Estrogen Receptor Negative Breast Cancer Growth and Invasion. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **84**: 181-192.
- Fuge, H. [1997], Nonrandom Chromosome Segregation in Male Meiosis of a Sciarid Fly: Elimination of Paternal Chromosomes in First Division is Mediated by Non-kinetochore Microtubules. *Cell Motil. Cytoskeleton* **36**: 84-94.  
*Centrioles and Polar Ejection Force* 91
- Fulton, C. [1971], Centrioles. In *Origin and Continuity of Cell Organelles*. A.J. Reinert, H. Ursprung (eds.), Springer-Verlag, New York, pp. 170-221.
- Funabiki, H. and A.W. Murray [2000], The *Xenopus* Chromokinesin Xkid is Essential for Metaphase Chromosome Alignment and Must Be Degraded to Allow Anaphase Chromosome Movement. *Cell* **102**: 411-424.
- Garland, C.F., F.C. Garland and E.D. Gorham [1999], Calcium and Vitamin D: Their Potential Roles in Colon and Breast Cancer Prevention. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **889**: 107-119.
- Goodenough, U.W. and J.E. Heuser [1985], Substructure of Inner Dynein Arms, Radial Spokes, and the Central Pair/Projection Complex of Cilia and Flagella. *J. Cell Biol.* **100**: 2008-2018.
- Hanchette, C.L. and G.G. Schwartz [1992], Geographic Patterns of Prostate Cancer Mortality. *Cancer* **70**: 2861-2869.
- Ishijima, S., M. Kubo-Irie, H. Mohri and Y. Hamaguchi [1996], Calcium Dependent Bidirectional Power Stroke of the Dynein Arms in Sea Urchin Sperm Axonemes. *J. Cell Sci.* **109**: 2833-2842.
- Khodjakov, A. and C.L. Rieder [1996], Kinetochores Moving Away from Their Associated Pole do not Exert a Significant Pushing Force on the Chromosome. *J. Cell Biol.* **135**: 315-327.
- Khodjakov, A., R.W. Cole, A.S. Bajer and C.L. Rieder [1996], The Force for Poleward Chromosome Motion in *Haemaphysalis* Cells Acts Along the Length of the Chromosome During Metaphase but Only at the Kinetochore During Anaphase. *J. Cell Biol.* **132**: 1093-1104.
- Konety, B.R., C.S. Johnson, D.L. Trump and R.H. Getzenberg [1999], Vitamin D in the Prevention and Treatment of Prostate Cancer. *Semin. Urol. Oncol.* **17**: 77-84.
- Krishnan, A.V., D.M. Peehl and D. Feldman [2003], Inhibition of Prostate Cancer Growth by Vitamin D: Regulation of Target Gene Expression. *J. Cell. Biochem.* **88**: 363-371.
- Lange, B.M.H. and K. Gull [1996], Structure and Function of the Centriole in Animal Cells: Progress and Questions. *Trends Cell Biol.* **6**: 348-352.
- Lengauer, C., K.W. Kinzler and B. Vogelstein [1998], Genetic Instabilities in Human Cancers. *Nature* **396**: 643-649.
- Levesque, A.A. and D.A. Compton [2001], The Chromokinesin Kid is Necessary for Chromosome Arm Orientation and Oscillation, but not Congression, on Mitotic Spindles. *J. Cell Biol.* **154**: 1135-1146.
- Lingle, W.L. and J.L. Salisbury [2000], The Role of the Centrosome in the Development of Malignant Tumors. *Curr. Top. Dev. Biol.* **49**: 313-329.
- Logan, E. Jr. [1993], *Turbomachinery: Basic Theory and Applications*, 2<sup>nd</sup> ed. Marcel Decker, New York.
- Luykx, P. [1970], Cellular Mechanisms of Chromosome Distribution. *Int. Rev. Cytol. Suppl.* **2**: 1-173.
- Marshall, W.F. and J.L. Rosenbaum [2000], Are There Nucleic Acids in the Centrosome? *Curr. Top. Dev. Biol.* **49**: 187-205.

- Matthies, H.J.G., R.J. Baskin and R.S. Hawley [2001], Orphan Kinesin Nod Lacks Motile Properties but Does Possess a Microtubule-stimulated ATPase Activity. *Mol. Biol. Cell* **12**: 4000-4012.
- McCullough, M.L., A.S. Robertson, C. Rodriguez, E.J. Jacobs, A. Chao, C. Jonas, E.E. Calle, W.C. Willett and M.J. Thun [2003], Calcium, Vitamin D, Dairy Products, and Risk of Colorectal Cancer in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort (United States). *Cancer Causes Control* **14**: 1-12.
- Metz, C.W. [1933], Monocentric Mitosis with Segregation of Chromosomes in *Sciara* and its Bearing on the Mechanism of Mitosis. *Biol. Bull.* **64**: 333-347.
- Mitchell, D.R. [2003], Reconstruction of the Projection Periodicity and Surface Architecture of the Flagellar Central Pair Complex. *Cell Motil. Cytoskeleton* **55**: 188-199.
- Molina, I., S. Baars, J.A. Brill, K.G. Hales, M.T. Fuller and P. Ripoll [1997], A Chromatin-associated Kinesin-related Protein Required for Normal Mitotic Chromosome Segregation in *Drosophila*. *J. Cell Biol.* **139**: 1361-1371.
- Omoto, C.K., I.R. Gibbons, R. Kamiya, C. Shingyoji, K. Takahashi and G.B. Witman [1999], Rotation of the Central Pair Microtubules in Eukaryotic Flagella. *Mol. Biol. Cell* **10**: 1-4.
- Östergren, G., J. Molè-Bajer and A. Bajer [1960], An Interpretation of Transport Phenomena at Mitosis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **90**: 381-408.
- Paintrand, M., M. Moudjou, H. Delacroix and M. Bornens [1992], Centrosome Organization and Centriole Architecture: Their Sensitivity to Divalent Cations. *J. Struct. Biol.* **108**: 107-128.
- Paoletti, A., M. Moudjou, M. Paintrand, J.L. Salisbury and M. Bornens [1996], Most of Centrin in Animal Cells is not Centrosome-associated and Centrosomal Centrin is Confined to the Distal Lumen of Centrioles. *J. Cell Sci.* **109**: 3089-3102.
- Perez, L.H., C. Antonio, S. Flament, I. Vernos and A.R. Nebreda [2002], Xkid Chromokinesin is Required for the Meiosis I to Meiosis II Transition in *Xenopus laevis* Oocytes. *Nat. Cell Biol.* **4**: 737-742.
- Pickett-Heaps, J. [1971], The Autonomy of the Centriole: Fact or Fallacy? *Cytobios* **3**: 205-214.
- Piel, M., P. Meyer, A. Khodjakov, C.L. Rieder and M. Bornens [2000], The Respective Contributions of the Mother and Daughter Centrioles to Centrosome Activity and Behavior in Vertebrate Cells. *J. Cell Biol.* **149**: 317-329.
- Pihan, G.A., A. Purohit, J. Wallace, H. Knecht, B. Woda, P. Quesenberry and S.J. Doxsey [1998], Centrosome Defects and Genetic Instability in Malignant Tumors. *Cancer Res.* **58**: 3974-3985.
- Pihan, G.A. and S.J. Doxsey [1999], The Mitotic Machinery as a Source of Genetic Instability in Cancer. *Semin. Cancer Biol.* **9**: 289-302.
- Poenie, M., J. Alderton, R. Steinhardt and R. Tsien [1986], Calcium Rises Abruptly and Briefly Throughout the Cell at the Onset of Anaphase. *Science* **233**: 886-889.
- Porter, M.E. [1996], Axonemal Dyneins: Assembly, Organization, and Regulation. *Curr. Opin. Cell Biol.* **8**: 10-17.
- Porter, M.E. and W.S. Sale [2000], The 9 + 2 Axoneme Anchors Multiple Inner Arm Dyneins and a Network of Kinases and Phosphatases that Control Motility. *J. Cell Biol.* **151**: F37-F42.
- Preble, A.M., T.M. Giddings Jr. and S.K. Dutcher [2000], Basal Bodies and Centrioles: Their Function and Structure. *Curr. Top. Dev. Biol.* **49**: 207-233. *Centrioles and Polar Ejection Force* 93
- Purcell, E.M. [1977], Life at Low Reynolds Number. *Amer. J. Phys.* **45**: 3-11.
- Quintyne, N.J. and T.A. Schroer [2002], Distinct Cell Cycle-dependent Roles for Dynactin and Dynein at Centrosomes. *J. Cell Biol.* **159**: 245-254.
- Rieder, C.L. and G.G. Borisy [1982], The Centrosome Cycle in PtK<sub>2</sub> Cells: Asymmetric Distribution and Structural Changes in the Pericentriolar Material. *Biol. Cell.* **44**: 117-132.

- Rieder, C.L., A.E. Davison, L.C.W. Jensen, L. Cassimeris and E.D. Salmon [1986], Oscillatory Movements of Monooriented Chromosomes and Their Position Relative to the Spindle Pole Result from the Ejection Properties of the Aster and Half-spindle. *J. Cell Biol.* **103**: 581-591.
- Rieder, C.L. and E.D. Salmon [1994], Motile Kinetochores and Polar Ejection Forces Dictate Chromosome Position on the Vertebrate Mitotic Spindle. *J. Cell Biol.* **124**: 223-233.
- Rieder, C.L. and E.D. Salmon [1998], The Vertebrate Cell Kinetochores and its Roles During Mitosis. *Trends Cell Biol.* **8**: 310-318.
- Ruden, D.M., W. Cui, V. Sollars and M. Alterman [1997], A *Drosophila* Kinesinlike Protein, Klp38B, Functions During Meiosis, Mitosis, and Segmentation. *Dev. Biol.* **191**: 284-296.
- Salisbury, J.L. [1995], Centrin, Centrosomes, and Mitotic Spindle Poles. *Curr. Opin. Cell Biol.* **7**: 39-45.
- Salmon, E.D. [1989], Metaphase Chromosome Congression and Anaphase Poleward Movement. In *Cell Movement*, F.D. Warner and J.R. McIntosh (eds.), v. 2: Kinesin, Dynein, and Microtubule Dynamics. Alan R. Liss, New York, pp. 431-440.
- Sanders, M.A. and J.L. Salisbury [1994], Centrin Plays an Essential Role in Microtubule Severing During Flagellar Excision in *Chlamydomonas reinhardtii*. *J. Cell Biol.* **124**: 795-805.
- Sato, M., W.H. Schwartz, S.C. Selden and T.D. Pollard [1988], Mechanical Properties of Brain Tubulin and Microtubules. *J. Cell Biol.* **106**: 1205-1211. Schiebel, E. and M. Bornens [1995], In Search of a Function for Centrins. *Trends Cell Biol.* **5**: 197-201.
- Schnackenberg, B.J., A. Khodjakov, C.L. Rieder and R.E. Palazzo [1998], The Disassembly and Reassembly of Functional Centrosomes in Vitro. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **95**: 9295-9300.
- Schrader, F. [1947], Data Contributing to an Analysis of Metaphase Mechanics. *Chromosoma* **3**: 22-47.
- Smith, E.F. and P.A. Lefebvre [1997], The Role of Central Apparatus Components in Flagellar Motility and Microtubule Assembly. *Cell Motil. Cytoskeleton* **38**: 1- 8.
- Steitz, R., T. Gutberlet, T. Hauss, B. Klösgen, R. Krastev, S. Schemmel, A.C. Simonsen and G.H. Findenegg [2003], Nanobubbles and Their Precursor Layer at the Interface of Water against a Hydrophobic Substrate. *Langmuir* **19**: 2409-2418.
- Stubblefield, E. and B.R. Brinkley [1967], Architecture and Function of the Mammalian Centriole. In *Formation and Fate of Cell Organelles*. K.B. Warren (ed.), Academic Press, New York, pp. 175-218.
- Tokai, N., A. Fujimoto-Nishiyama, Y. Toyoshima, S. Yonemura, S. Tsukita, J. Inoue and T. Yamamoto [1996], Kid, a Novel Kinesin-like DNA Binding Protein, is Localized to Chromosomes and the Mitotic Spindle. *EMBO J.* **15**: 457-467.
- Tyrrell, J.W.G. and P. Attard [2001], Images of Nanobubbles on Hydrophobic Surfaces and Their Interactions. *Phys. Rev. Lett.* **87**: 176104/1-176104/4.
- Vegesna, V., J. O'Kelly, J. Said, M. Uskokovic, L. Binderup and H.P. Koeffle [2003], Ability of Potent Vitamin D<sub>3</sub> Analogs to Inhibit Growth of Prostate Cancer Cells in Vivo. *Anticancer Res.* **23**: 283-290.
- Vernos, I., J. Raats, T. Hirano, J. Heasman, E. Karsenti and C. Wylie [1995], Xklp1, a Chromosomal *Xenopus* Kinesin-like Protein Essential for Spindle Organization and Chromosome Positioning. *Cell* **81**: 117-127.
- Walczak, C.E., I. Vernos, T.J. Mitchison, E. Karsenti and R. Heald [1998], A Model for the Proposed Roles of Different Microtubule-based Motor Proteins in Establishing Spindle Bipolarity. *Curr. Biol.* **8**: 903-913.
- Waters, J.C., R.W. Cole and C.L. Rieder [1993], The Force-producing Mechanism for Centrosome Separation During Spindle Formation in Vertebrates is Intrinsic to Each Aster. *J. Cell Biol.* **122**: 361-372.

Waters, J.C., R.V. Skibbens and E.D. Salmon [1996], Oscillating Mitotic Newt Lung Cell Kinetochores Are, on Average, Under Tension and Rarely Push. *J. Cell Sci.* **109**: 2823-2831.

Wells, J. [1985], Inertial Force as a Possible Factor in Mitosis. *BioSystems* **17**: 301- 315.

Wells, J. [2004], *Using Intelligent Design Theory to Guide Scientific Research*.

[http://www.iscid.org/papers/Wells\\_TOPS\\_051304.pdf](http://www.iscid.org/papers/Wells_TOPS_051304.pdf) Wheatley, D.N. [1982], *The Centriole: A Central Enigma of Cell Biology*. Elsevier, Amsterdam.

Yajima, J., M. Edamatsu, J. Watai-Nishii, N. Tokai-Nishizumi, T. Yamamoto and Y.Y. Toyoshima [2003], The Human Chromokinesin Kid is a Plus End-directed Microtubule-based Motor. *EMBO J.* **22**: 1067-1074.

Zhang, P., B.A. Knowles, L.S.B. Goldstein and R.S. Hawley [1990], A Kinesin-like Protein Required for Distributive Chromosome Segregation in *Drosophila*. *Cell* **62**: 1053-1062.

## I CENTRIOLI GENERANO UNA FORZA DI ESPULSIONE POLARE?

### *Riassunto*

Nelle cellule animali si osserva una forza di espulsione polare microtubulo-dipendente che spinge i cromosomi lontano dai poli del fuso durante la prometafase. Tale fenomeno non è osservabile nelle cellule delle piante superiori. I microtubuli o molecole motrici tipo chinesina sono *Centrioles and Polar Ejection Force* 95 stati indicati come possibili cause del fenomeno, ma né gli uni né le altre rendono conto di tutti i dati. L'Autore propone che una tale forza di espulsione sia generata dai centrioli, che si trovano negli animali ma non nelle piante superiori. I centrioli consistono di nove triplette di microtubuli disposte come le pale di una minuscola turbina. Turbine centriolari orientate ortogonalmente determinerebbero oscillazioni nei microtubuli del fuso. Si genererebbe così una forza di espulsione mediata dai microtubuli che tenderebbe ad allontanare i cromosomi dall'asse del fuso e dai poli. Un innalzamento della concentrazione intracellulare di calcio all'inizio dell'anafase potrebbe regolare la forza di espulsione polare attraverso la disattivazione delle turbine centriolari. Difetti nella regolazione potrebbero risultare in un eccesso di forza e contribuire così all'instabilità cromosomica tipica della maggior parte delle cellule tumorali.