

ORGANIZACIÓN CROMOSÓMICA

Cromosomas

Una vez que se comprendió que el ADN alberga la información genética, fue importante determinar cómo se organiza este ADN. Es decir que la pregunta más importante era cómo se organiza el material genético para formar el genoma de los organismos. El ADN se organiza en estructuras llamadas cromosomas.

Se denomina cromosoma (del griego *chroma*, color y *soma*, cuerpo) a cada una de las estructuras en que se organiza la cromatina del núcleo celular de organismos eucariotas durante las divisiones celulares (mitosis y meiosis). La cromatina es un material microscópico que lleva la información genética y está constituida por ADN asociado a proteínas especiales llamadas histonas. Este material se visualiza al microscopio como una sustancia con hilos delgados. Cuando el núcleo comienza el proceso de división, ese conjunto de hilos inicia una condensación progresiva que finaliza en la formación de entidades discretas e independientes que llamamos cromosomas. Por lo tanto cromatina y cromosomas son dos aspectos morfológicos de una misma entidad celular.

Los cromosomas fueron observados en células de plantas por el botánico suizo Karl Wilhem von Nageli en 1842, y a su vez, por el belga Edouard Van Beneden en lombrices. El citólogo alemán Walther Flemming en 1882 definió inicialmente la cromatina como “la sustancia que constituye los núcleos interfásicos y que muestra determinadas propiedades de tinción”. Por esto las definiciones iniciales de cromosoma y cromatina son puramente citológicas. La definición biológica se alcanzó a principios del siglo XX, con el redescubrimiento de las Leyes de Mendel: el cromosoma constituye el material genético organizado.

En 1889, Wilhen von Waldeyer dio el nombre de cromosoma que significa *cuerpo coloreado* en griego. En 1910, Thomas Morgan describió que son los portadores de los genes.

Funciones: Las funciones de los cromosomas son 3: *almacenar, replicar y transmitir* la información genética.

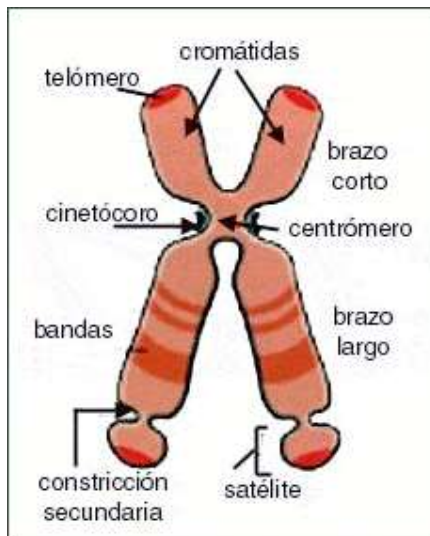
La misma se almacena en las bases nitrogenadas de la molécula de ADN. La replicación se produce cuando se autoduplica la molécula de ADN en el período S de la interfase del ciclo celular. La información se transmite de célula a célula por medio de la Mitosis y de generación a generación de individuos por medio de la unión de gametas que se generaron por meiosis.

Constantes de los cromosomas: son tres

1. Número: es constante para cada individuo de una determinada especie.
2. Forma: es constante entre los miembros de cada par homólogo
3. Tamaño: puede variar entre 0,2 y 50 micrones.

Morfología de los cromosomas

Se la estudia en la Metafase de Mitosis, ya que es donde el cromosoma alcanza el máximo grado de condensación.

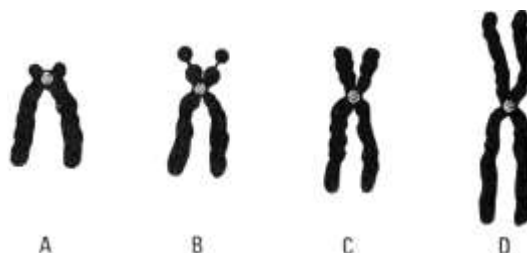


Consta de dos **cromátidas**, es decir cada una de las partes que resultan de dividir longitudinalmente un cromosoma. Cada cromátida es una molécula de ADN, y una resulta de la replicación de la otra, por eso se las llaman "hermanas". Están unidas por el centrómero (o constricción primaria). El centrómero tiene 3 funciones principales:

1. Es la zona del cromosoma que mantiene unidas a las cromátidas hermanas.
2. Une el cromosoma a la fibra del uso acromático en la metafase de mitosis y meiosis.
3. Facilita la migración de cada cromátida hacia los polos.

El **centrómero** ocupa diferentes posiciones a lo largo del cromosoma y esto sirvió a Darlington en 1936 para crear una clasificación que incluye a los cromosomas en cuatro tipos:

1. **METACENTRICOS**: centrómero ubicado en la parte media del cromosoma (fig. D)
2. **SUBMETACENTRICO**: centrómero ubicado entre parte media y el extremo del cromosoma (fig. C)
3. **ACROCENTRICO**: centrómero ubicado muy cerca del extremo del cromosoma (fig. B)
4. **TELOCENTRICO**: centrómero ubicado en el extremo del cromosoma (fig.A)



Los **brazos** son las porciones que resultan de dividir transversalmente al cromosoma por el centrómero. Cada brazo está formado por la mitad de dos cromátidas.

Entre las **constricciones secundarias** distinguimos:

- I. Constricciones 2^o propiamente dichas: son pequeñas estrangulaciones en cada una de las cromátidas. No están presentes en todos los cromosomas pero son constantes en los que las poseen, permitiendo su identificación.
- II. Organizadores nucleolares: son adelgazamientos del cromosoma que permite la formación de un cuerpo esférico llamado SATÉLITE, sirviendo éste para la identificación de cromosomas. En esta zona, llamada *NOR*, se hallan los genes que permiten la síntesis de ARN que constituyen los nucleolos.

Los cromosomas que poseen satélites se llaman “cromosomas sat” o “satelizados”.

Telómeros: corresponden a los extremos de los cromosomas, cuyo ADN se replica de un modo distinto al resto del ADN. Su función es proteger los extremos de la molécula. Debido a su ubicación está expuesto al riesgo de fusionarse con el ADN de otros telómeros o puede ser degradado por una nucleasa. Normalmente esto no ocurre porque el ADN telomérico se dobla sobre sí mismo en forma de lazo y es protegido por un capuchón de proteínas.

Clasificación de cromosomas

Este sistema fue ideado por Levan y col. en 1964 tomando en cuenta tres valores:

- c: longitud total del cromosoma
- s: longitud del brazo corto
- l: longitud del brazo largo

Diferencia cromosómica (d) es la diferencia entre longitud de brazos: $l - s$

Relación cromosómica (r) es la relación o cociente entre longitud de brazo largo y brazo corto: l / s

Índice centromérico (ic) es el valor que indica la ubicación del centrómero y el tipo de cromosoma de acuerdo a la clasificación de Darlington anteriormente mencionada. Se calcula así: $(s / c) * 100$. Este índice es importante porque permite confeccionar cariogramas y cariotipos.

	Localización de centrómero	Valor d	Valor r	Valor ic
M	Punto medio	0	1	50
m	Región media	0 – 2.5	1 – 1.7	50 – 37.5
sm	Región submedial	2.5 – 5	1.7 – 3	37.5 – 25
st	Región subterminal	5 – 7.5	3 – 7	25 – 12.5
t	Región terminal	7.5 – 10	7 - ∞	12.5 – 0
T	Punto terminal	10	∞	0

Estructura del cromosoma:

Se puede analizar la estructura de un cromosoma en 3 niveles distintos:

- a) A nivel de microscopio óptico
- b) A nivel de microscopio electrónico
- c) A nivel molecular o químico

Veamos cada uno de ellos:

A nivel de microscopio óptico

En **interfase** se observa la **cromatina** (*cromo*= color, *tina*= sustancia) que es como una sustancia coloreada dentro del núcleo. Se colorea con colorantes básicos como la hematoxilina.

En **profase** se observa el **cromonema**, que es la cromatina que fue espiralizándose. Toma el aspecto de hilos o hebras coloreadas. El ADN se enrolla alrededor de proteínas histonas. Aquí se pueden ver los cromómeros (*meros*= ovillos) que son enrollamientos de ADN que se colorean más fuertemente y permiten la identificación.

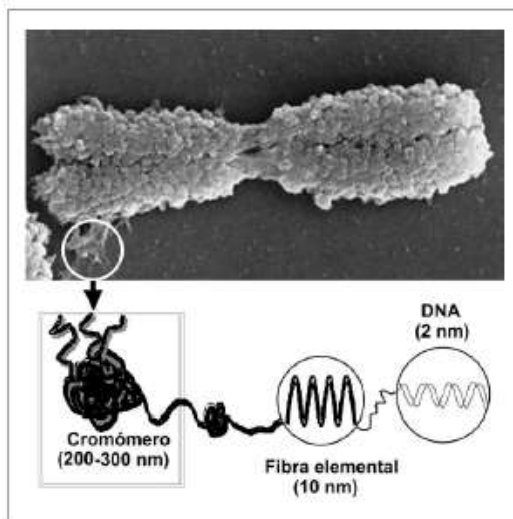


Figura 1. Esquema de los diferentes niveles de condensación de la cromatina según el modelo de matriz dinámica (modificado de Wanner *et al.*, 2005).



En **metafase** se observan **cromátidas**, que es el máximo grado de condensación de la cromatina.

En telofase comienza a desenrollarse la cromátida hasta llegar a interfase como cromatina.

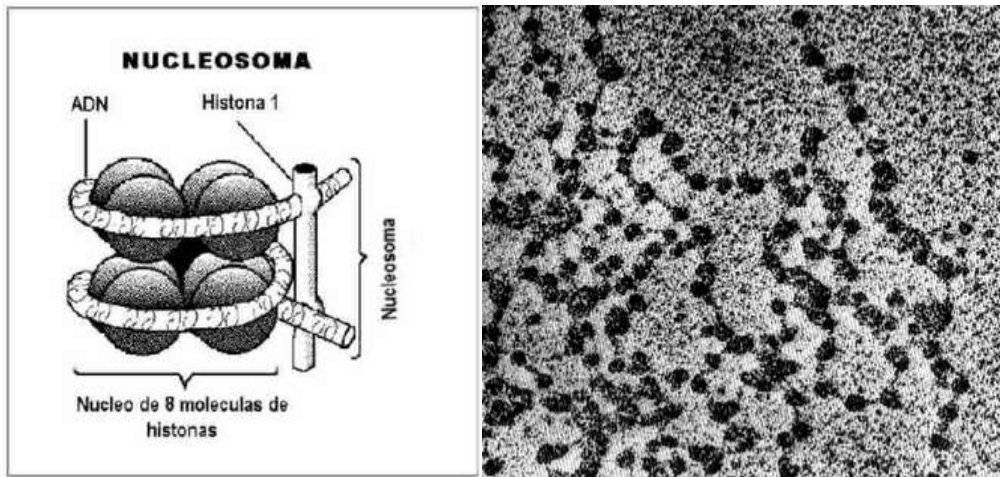
En resumen cromatina, cromonema y cromátidas son distintos estadios funcionales de la misma molécula (ADN + proteínas). Esto se llama **Ciclo del Cromonema** y va de interfase a interfase.

INTERFASE → CROMATINA
PROFASE → CROMONEMA
METAFASE → CROMÁTIDA

A nivel de microscopio electrónico

A este nivel podemos ver la ultraestructura de la cadena de ADN que está asociada a **proteínas histónicas**. Las **histonas** desempeñan un papel fundamental en el enrollamiento de la cromatina. Se trata de proteínas básicas cargadas positivamente, lo cual contribuye a la unión con las moléculas de ADN, en las que predominan las cargas negativas.

Existen cinco clases de histonas, llamadas H1, H2A, H2B, H3 y H4. Las cuatro últimas llevan el nombre de histonas nucleosómicas porque la molécula de ADN se enrolla alrededor de ellas para formar los **nucleosomas**, que constituyen las unidades básicas del enrollamiento cromatínico. En cada nucleosoma las histonas se asocian en un octámero compuesto por dos H2A, dos H2B, dos H3 y dos H4. Esto le dá a la cromatina un aspecto de rosario o collar de cuentas.



El complejo formado por el nucleosoma más la histona H1 recibe el nombre de **cromatosoma** y el segmento de ADN que se le asocia es de 166 pares de nucleótidos.

El octámero de histonas forma un cilindro bajo de 10 nm de diámetro llamado "core o médula", y se halla envuelto por un tramo de ADN llamado "**ligador**" que recorre el core casi dos veces. El ADN ligador posee 146 pares de nucleótidos. Las dos vueltas de ADN se fijan al core por medio de la histona H1. Los nucleosomas se hallan separados por tramos de **ADN espaciadores**, que contienen entre 20 y 60 pares de nucleótidos.

Para que pueda ser contenida en el núcleo celular, la cromatina de cada cromosoma experimenta sucesivos enrollamientos, cada vez mayores. En primer lugar, los cromatosomas se enrollan sobre sí mismos y dan lugar a una estructura helicoidal llamada **solenioide**, de 30 nm de diámetro. Cada vuelta del solenioide contiene seis nucleosomas y las histonas H1 de éstos se unen entre sí. La cromatina se compacta aún más hasta constituir lo que se denomina **supersolenioide**.

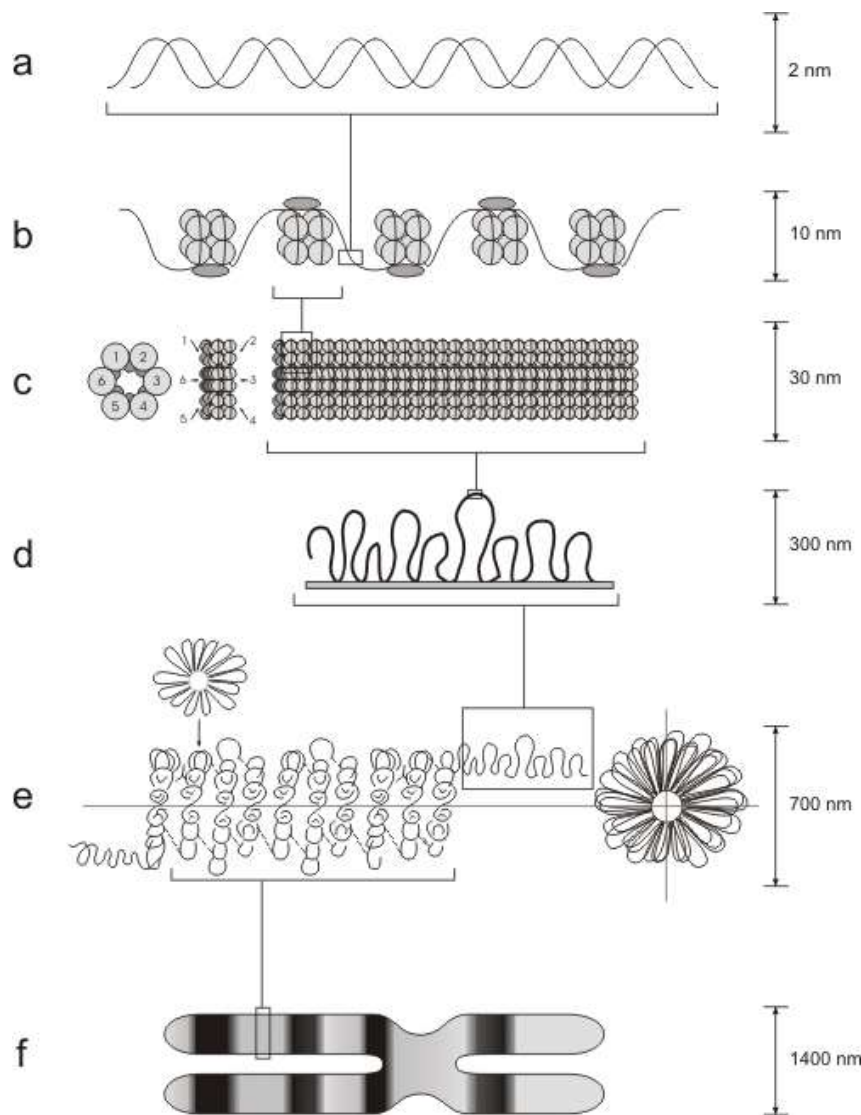


Fig: modelo de empaquetamiento de la cromatina. La imagen c corresponde al solenoide. La imagen e corresponde al supersolenoides.

A nivel de químico – molecular

El cromosoma está constituido por ADN (15 a 20 %), ARN (10 a 15 %) y proteínas (65 a 75 %). Dentro de estas proteínas tenemos de dos tipos:

- Histonas o básicas
- No histónicas

Otros componentes minoritarios son: lípidos, iones y enzimas.

El ADN se encuentra asociado principalmente a proteínas básicas como las histonas y protaminas; éstas últimas se encuentran sólo en espermatozoides de peces. Sin embargo las más abundantes son las histonas, siendo la relación ADN : histonas de 1 : 1. Su contenido en la célula es constante, tienen bajo peso molecular y son básicas por contener 10 a 20 % de aminoácidos básicos (arginina y lisina), no tienen triptófano y se unen al ADN aumentando el plegamiento y la condensación del mismo.

Las histonas son de cinco tipos: H1, H2A, H2B, H3 y H4. La H1 es constante en las diferentes especies y hasta en diferentes tejidos, mientras que las otras son constantes en las diferentes especies. La H1 reprime la actividad del ADN impidiendo la transcripción y replicación.

Las proteínas cromosómicas no histónicas son proteínas diferentes de las histonas que se extraen de la cromatina de los núcleos con CNa 0.35M (solución salina), tienen un alto contenido en aminoácidos básicos (25% o más), alto contenido en aminoácidos ácidos (20-30%), una elevada proporción de prolina (7%), bajo contenido en aminoácidos hidrofóbicos y una alta movilidad electroforética. Estas PNH formarían un armazón al cual se adheriría el solenoide y a su vez este armazón se enrollaría en forma de espiral.

Las proteínas no histónicas se unen al ADN pero no disminuyen su capacidad de replicar ni transmitir la información genética. Entre estas encontramos:

- a) proteínas ácidas: conocidas como HMG (high movility group) constituyen hasta un 5% de las proteínas nucleares. Algunas se asocian al nucleosoma y otras al ADN espaciador actuando como factores de transcripción.
- b) proteínas básicas: por ej protaminas que compactan el ADN en espermatozoides. Tienen alto % de alanina, arginina y serina.

Entre las enzimas encontramos ADN polimerasa y ARN polimerasa.

