

Tema 9. Principios Básicos de Citogenética

1. Introducción

Los cultivos celulares han favorecido el avance en el estudio de la célula y sus características, y esto ha contribuido al desarrollo de la citogenética. Como ya dijimos en el tema introductorio, la citogenética es la rama de la genética centrada en el estudio de la estructura, función y comportamiento de los cromosomas. La citogenética humana aplica estos estudios al diagnóstico, pronóstico y evolución de enfermedades con base genética.

Antes de iniciar el estudio de las técnicas citogenéticas, es necesario profundizar en el conocimiento de la estructura del cromosoma, así como de los diferentes tipos de cromosomas que existen. También, es necesario estudiar la evolución de los cromosomas durante el ciclo celular. En esta unidad también abordaremos las diversas técnicas de tinción y bandeo para visualizar los cromosomas, así como los tipos más importantes de mutaciones. Estos conocimientos los necesitaremos para entender bien los procedimientos aplicados en citogenética humana y las metodologías utilizadas para el análisis cromosómico, que se estudiarán en el siguiente tema.

2. El Cromosoma

Se puede definir el cromosoma de una célula eucariota como una estructura organizada, formada por la asociación de una molécula lineal de ADN, que porta parte de la información genética del individuo y un conjunto de proteínas.

El estudio citogenético se lleva a cabo en el período de metafase del ciclo celular, cuando el cromosoma adquiere el máximo grado de compactación y es perfectamente visible e identificable por microscopía óptica. En esta fase, que conocemos como cromosoma metafásico, se lleva a cabo el análisis de la estructura y los diferentes cariotipos.

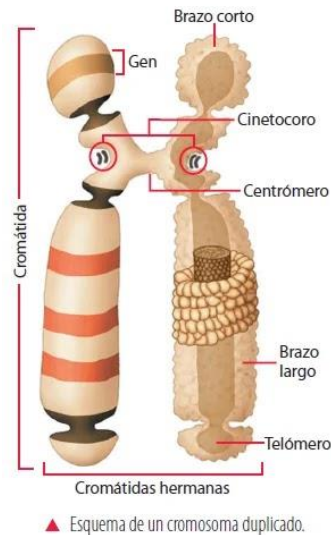
2.1. Estructura del Cromosoma Metafásico

En un cromosoma metafásico se distinguen las siguientes estructuras:

- **Cromátida:** son dos filamentos lineales y paralelos, exactamente iguales, que se mantienen unidos mediante complejos proteicos denominados cohesinas. Cada cromátida es una de las dos moléculas de ADN idénticas resultantes de la replicación del ADN previa a la división celular, en su máximo grado de superenrollamiento. Durante la mitosis, las dos cromátidas se separan y cada una irá a una de las células hijas, garantizando que estas tendrán la misma dotación genética que la célula parental.
- **Centrómero o Constricción Primaria:** se visualiza como un estrechamiento que divide el cromosoma en dos brazos. Su posición es característica de cada cromosoma y va a permitir clasificarlos en tipos morfológicos. Es una región rica en ADN repetitivo y, concretamente, en ADN satélite. El ADN satélite está formado por la repetición de una secuencia de ADN miles de veces en tandem, es decir unas copias pegadas a otras. Estas secuencias carecen de función codificadora y se acumulan en regiones determinadas de los cromosomas, concretamente en los centrómeros y regiones subteloméricas.

A ambos lados del centrómero, y sobre cada una de las dos cromátidas, se localiza una estructura de naturaleza proteica denominada cinetocoro, que constituye los puntos desde los cuales polimerizan y se anclan los microtúbulos que intervienen en la separación de los cromosomas durante la anafase de la mitosis y de la meiosis. Por cada centrómero aparecen dos cinetocoros.

- **Constricciones Secundarias u Organizadores Nucleolares:** son estrechamientos de las cromátidas, menos profundos que el centrómero. Algunas están relacionadas con la formación del nucléolo al final de cada mitosis, por lo que reciben el nombre de organizadores nucleolares.
- **Telómeros:** son estructuras protectoras, situadas en cada uno de los extremos del cromosoma eucariótico, que evitan que se pierda información de los extremos en cada ciclo de replicación. En el ser humano, los telómeros están constituidos por miles de repeticiones de una misma secuencia (secuencia TTAGGG) y tienen importantes funciones en la replicación del cromosoma, en su interacción con la membrana nuclear, en la protección frente a nucleasas (enzimas que digieren el ADN), en la estabilidad estructural del cromosoma, etc. Están también relacionados con el envejecimiento celular y algunos tipos de cáncer.



2.2. Tipos de Cromosomas

Vistos con el microscopio, los cromosomas metafásicos se observan como estructuras alargadas divididas en dos brazos por el estrechamiento del centrómero. La longitud de cada brazo la marca la posición del centrómero, así se denomina “p” (petit) el brazo corto y “q” al brazo largo.

De esa manera, por ejemplo, 7p es el brazo corto del cromosoma 7, e Yq es el brazo largo del cromosoma Y.

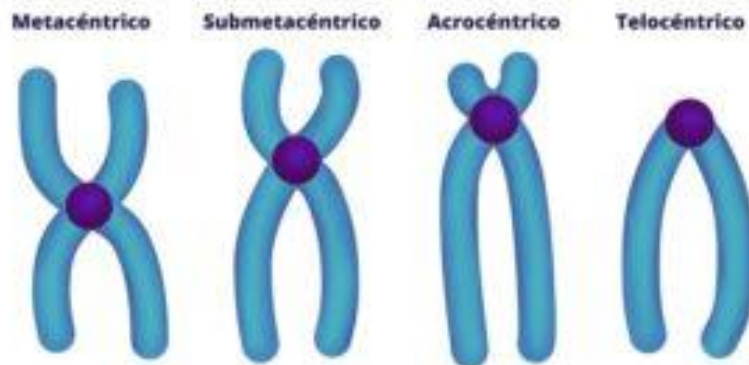
Cuando se estudian los cromosomas, resulta muy útil utilizar varios índices de proporcionalidad que relacionan la longitud total, la longitud del brazo corto, la longitud del brazo largo del cromosoma y la posición del centrómero para clasificar morfológicamente los cromosomas.

Los índices más utilizados son:

- **Índice de Proporcionalidad de Brazos:** se representa como i.p.b. Indica la relación que existe entre la longitud del brazo corto y el brazo largo de un mismo cromosoma.
- **Índice de Proporcionalidad Centromérica o Índice Centromérico:** se representa como i.p.c. Indica la relación entre la longitud del brazo corto y la longitud total del cromosoma. Algunos autores multiplican el valor obtenido por 100 para dar ese valor en porcentaje.

En función de la posición que ocupe el centrómero y el valor de estos índices de proporcionalidad, se distinguen cuatro tipos de cromosomas:

- **Cromosomas Metacéntricos:** el centrómero se sitúa en la región central del cromosoma y los dos brazos son aproximadamente iguales. El i.p.b. suele ser próximo a 1 y el i.p.c. aproximadamente a $(1/2)$ o rango aproximado de 45-50 (cuando multiplicamos por 100).
- **Cromosomas Submetacéntricos:** el centrómero se encuentra desplazado del centro, por lo que los dos brazos son desiguales, uno corto y otro largo. El i.p.b. suele ser próximo a $1-1/3$ y el i.p.c. aproximadamente a $(1/2-1/4)$ o rango aproximado de 25-45 (cuando multiplicamos por 100).
- **Acrocéntricos:** el centrómero se encuentra próximo a un extremo, por lo que el brazo corto es muy pequeño. El i.p.b. suele ser próximo a menor de $1/3$ y el i.p.c. menor de $1/4$ o rango aproximado de menos de 25 (cuando multiplicamos por 100). Algunos cromosomas acrocéntricos tienen una constricción secundaria en el brazo corto denominada tallo, que deja en el extremo una pequeña cantidad de ADN denominada satélite. Los cromosomas acrocéntricos humanos (13, 14, 15, 21, 22, Y) tienen satélites unidos por un tallo, excepto el Y.
- **Telocéntricos:** el centrómero se encuentra en el extremo, por lo que solo hay brazo largo. El i.p.b. y el i.p.c. valen 0.



Grupos	Cromosomas	Morfología
Grupo A	1, 2 y 3	Metacéntricos grandes
Grupo B	4 y 5	Submetacéntricos grandes
Grupo C	6 al 12 y X	Submetacéntricos medianos
Grupo D	13, 14 y 15	Acrocéntricos grandes
Grupo E	16, 17 y 18	Submetacéntricos pequeños
Grupo F	19 y 20	Metacéntricos pequeños
Grupo G	21, 22 e Y	Acrocéntricos pequeños

2.3. El Número de Cromosomas

Los organismos superiores se originan a partir de la unión de dos gametos, cada uno de los cuales aporta un juego completo de cromosomas, cuyo número es característico de la especie (n). En consecuencia, cada individuo tiene dos juegos cromosómicos completos ($2n$), cada uno de ellos procedente de uno de los padres, es decir, tiene n parejas de cromosomas homólogos.

Los humanos tenemos 23 parejas de cromosomas ($n=23$), 23 heredados de la madre y 23 heredados del padre. En total hay 46 ($2n=46$).

Los cromosomas responsables de la determinación del sexo del individuo se denominan cromosomas sexuales o heterocromosomas y el resto se denominan autosomas.

Las especies, individuos y células cuyo genoma está formado por dos juegos cromosómicos se denominan diploides ($2n$). Las células que solo tienen un juego cromosómico, como los gametos, se dicen que son haploides (n).

3. El Ciclo Celular

Las células se multiplican duplicando previamente su contenido para posteriormente dividirse en dos unidades biológicas independientes. Por tanto, el ciclo de división o ciclo celular es el medio fundamental a través del cual los seres vivos se propagan.

El ciclo celular se puede definir como el conjunto de actividades y cambios que experimenta una célula desde su aparición, como consecuencia de la división de una célula parental, hasta que se transforma en dos células hijas mediante una nueva división celular.

En términos temporales, el ciclo celular es el tiempo que transcurre entre la finalización de dos divisiones celulares consecutivas.

La proliferación descontrolada es uno de los mecanismos básicos directamente implicados en el desarrollo de los procesos tumorales. Por ello, los mecanismos moleculares implicados en el ciclo celular constituyen una de las dianas terapéuticas más prometedoras en la lucha contra estas enfermedades.

Los detalles de la división celular varían entre las distintas especies. En las especies unicelulares como bacterias y levaduras, cada división origina un nuevo organismo. Se trata de células sin núcleo, las células procariotas, en las que el ciclo celular tiene lugar a través de un proceso relativamente sencillo denominado Fisión Binaria o Bipartición.

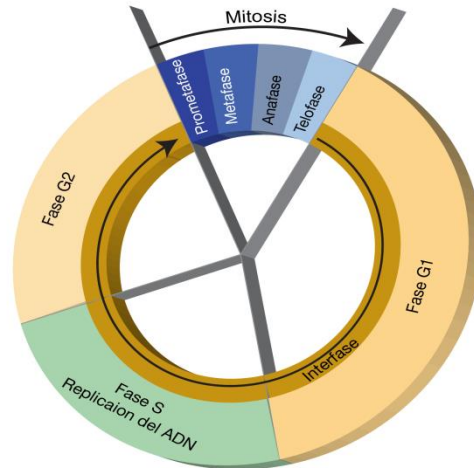
En especies pluricelulares, con núcleo (células eucariotas), como animales y plantas, el proceso es ligeramente diferente entre ellas, aunque existen algunos requerimientos comunes. El primer requisito para la generación de un par de células hijas genéticamente idénticas es la replicación exacta del ADN y la posterior separación equitativa de los cromosomas replicados. Pero además el contenido de la célula (los orgánulos citoplasmáticos) debe ser también duplicado antes de la división, con lo que el tamaño de la célula debe aumentar considerablemente.

La duración del ciclo celular varía mucho de un tipo celular a otro y depende de factores como la temperatura, los nutrientes y el tipo celular concreto a dividirse. Los embriones de mosca tienen los ciclos celulares más cortos que se conocen, cada uno sólo dura 8 minutos, mientras que el ciclo de las células del hígado de un mamífero puede llegar a durar más de un año. Sin embargo, las células del intestino, la mucosa bucal o epitelio pulmonar tienen ciclos muy cortos, se dividen rápidamente (a veces en sólo ocho horas).

Por lo general, el ciclo de la mayor parte de las células animales oscila entre 8 horas y unos 100 días. Hay casos excepcionales, de células que han perdido la capacidad de reproducción (detienen su ciclo y no se dividen, y se mantienen en estado adulto toda su vida) y su final siempre es la muerte, como los eritrocitos, neuronas o fibras musculares esqueléticas. Otras células, por el contrario, conservan durante toda su vida la capacidad de división (las llamadas "células madre" en animales y los meristemas en vegetales superiores) originando nuevas células que se diferenciarán en tejidos especializados, para sustituir las células muertas, las viejas o las perdidas por desgaste, como ocurre con el epitelio intestinal y de la piel, la médula ósea (células madre hematopoyéticas), o las células madre de los gametos.

El ciclo celular consta de dos grandes etapas: la interfase, con los períodos G1, S y G2 y la división celular o mitosis (fase M).

La etapa más larga del ciclo celular es la interfase que ocupa entre un 90-95% de todo el ciclo, mientras que la división celular es un proceso relativamente rápido en todas las células.



3.1. Interfase

La interfase es el periodo que transcurre entre dos mitosis consecutivas, es decir, entre el final de una división celular y el inicio de la siguiente. En este periodo, la célula crece y se prepara para una nueva división celular.

Su duración es muy variable, dependiendo de los distintos tipos celulares, y puede durar desde horas hasta meses. La interfase se divide en tres periodos, con actividades metabólicas diferentes: G1, S y G2:

3.1.1. Periodo G1 o Gap 1

- Es un periodo de crecimiento celular, que se inicia al finalizar la mitosis y se prolonga hasta que se inicia la replicación del ADN.
- Tiene una duración variable característica de cada estirpe celular (normalmente entre 6 y 12 horas) y es el que marca la duración de la interfase, puesto que los otros dos periodos suelen tener una duración similar en las distintas células.

3.1.2. Periodo S

- Es la fase en que se replica todo el ADN celular.
- En esta fase del ciclo celular, el ADN permanece con un nivel de organización correspondiente a la fibra de cromatina
- En células de mamíferos este proceso tiene una duración de unas pocas horas (5-10 horas).

3.1.2. Periodo G2 o Gap 2

- La cromatina (ADN unido a proteínas) recién duplicada, que está dispersa en el núcleo en forma de cordones filamentosos, comienza a enroscarse lentamente y a condensarse en un cromosoma.
- Es el periodo más corto de la interfase (entre 3 y 4 horas en células de mamíferos) y termina con la duplicación del centrosoma.

3.2. División Celular o Mitosis (Fase M)

La mitosis o fase M del ciclo celular es el proceso por el cual a partir de una célula parental se obtienen dos células hijas con la misma dotación genética.

Es un proceso rápido (alrededor de dos horas en células de mamíferos) que se desencadena a continuación de la fase G2 de la interfase.

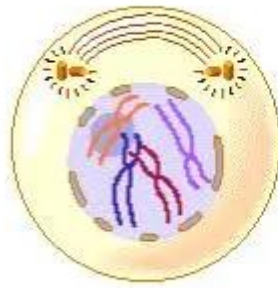
La división celular finaliza con la división del citoplasma o citocinesis y la separación de las dos células hijas.

Aunque la mitosis es un proceso continuo, para su estudio se divide en cuatro fases: profase, metafase, anafase y telofase:

A.- Profase

Los fenómenos que se dan en esta etapa son:

- Las fibras de cromatina empiezan a condensarse aumentando el nivel de enrollamiento y superenrollamiento. De esta manera, los cromosomas empiezan a hacerse visibles al microscopio óptico.
- En cada cromátida de un cromosoma, en el centrómero, se estructuran los cinetocoros.
- Los centrosomas se separan hasta situarse en polos opuestos de la célula.
- Se polimerizan los microtúbulos que forman las fibras del huso acromático o mitótico, dispuestas entre ambos centrosomas.
- Desaparece el nucléolo.
- Al final de la profase, la membrana nuclear se disuelve
- Los cromosomas, en un estado de condensación muy elevado, se dispersan por el citoplasma.



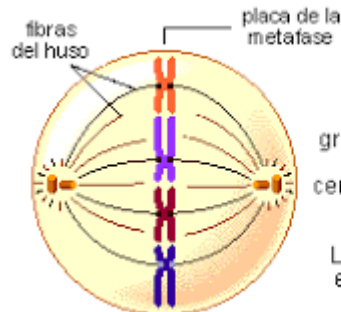
Profase

Los cromosomas se condensan y la membrana nuclear desaparece

B.- Metafase

Los fenómenos que se dan en esta etapa son:

- Los cromosomas se anclan a las fibras del huso acromático en los cinetocoros e inician un movimiento de migración hacia la región ecuatorial de la célula. Simultáneamente, continúan su proceso de condensación.
- Al final de la metafase, todos los cromosomas, en su grado máximo de compactación, se sitúan en el plano medio de la célula formando la llamada placa metafásica o placa ecuatorial.
- En la placa metafásica, los cromosomas se sitúan de manera que cada cromátida queda orientada hacia uno de los polos celulares.



metafase

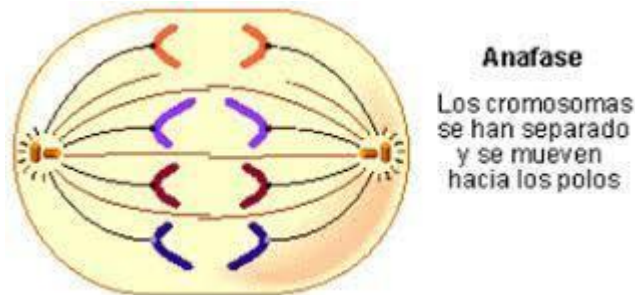
Los cromosomas gruesos y enrollados se alinean en el centro de la célula en la placa de la metafase. Las fibras del huso están unidas a los cromosomas

C.- Anafase

Los fenómenos que se dan en esta etapa son:

- Los microtúbulos anclados a los cinetocoros se acortan por despolimerización, generando una tensión que origina la separación de las dos cromátidas hermanas que forman cada cromosoma.
- La separación se inicia en la región del centrómero y se extiende hacia los extremos. Así, las cromátidas procedentes de cromosomas metacéntricos adquieren forma de V mientras que las procedentes de cromosomas submetacéntricos y acrocéntricos adquieren forma de L.

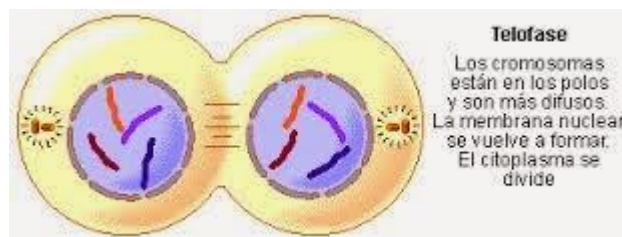
- Una vez separadas totalmente las cromátidas hermanas de todos los cromosomas, continúan su migración hacia los respectivos centrosomas.
- La anafase finaliza cuando ambos juegos de cromátidas (se pueden considerar ya cromosomas) alcanzan los polos celulares.



D.- Telofase

En la telofase se suceden los procesos opuestos a la profase:

- Las fibras del huso acromático se despolimerizan y desaparecen.
- Se forma una nueva membrana nuclear alrededor de cada conjunto de cromosomas.
- Los cromosomas experimentan una descondensación, volviendo al estado de fibra de cromatina no visible al microscopio óptico.
- Aparecen nucléolos en los nuevos núcleos.
- Al final de la telofase, la célula tiene la apariencia de una célula binucleada con núcleos nuevos en polos opuestos.



E.- Citocinesis

La división celular finaliza con un proceso que se denomina citocinesis, que es el proceso por el cual se reparte el citoplasma y los orgánulos que contiene la célula entre las dos células hijas.

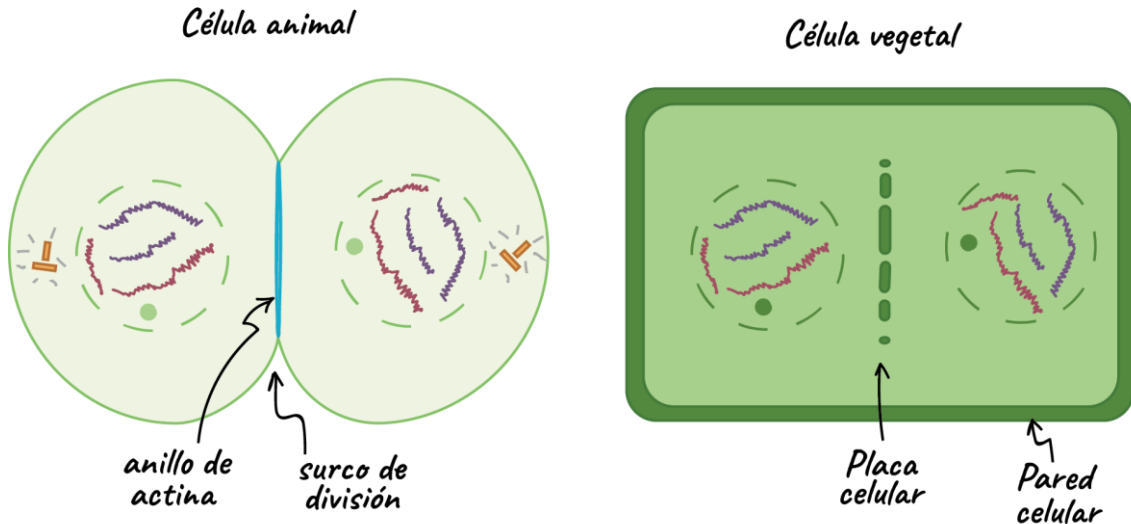
Se inicia al finalizar la telofase y concluye con la formación de dos células hijas, que serán genéticamente iguales entre sí y a la célula parental de la que proceden.

En las células animales, la citocinesis se produce mediante un estrangulamiento de la

región ecuatorial de la célula parental.

Con la citocinesis acaba el ciclo celular. A continuación, las células hijas pueden entrar de nuevo al ciclo celular y entrar en fase G1 de la interfase o pueden salir del ciclo celular, entrar en fase G0 y diferenciarse.

CITOCINESIS



3.3. Fase de Quiescencia (Fase G0)

No siempre las células se encuentran en continua división. Las células que dejan de dividirse temporal y reversiblemente, se encuentran en un estado de quiescencia, llamado fase G0 que puede prolongarse días, semanas o en algunos casos (como en células del sistema nervioso o de la córnea) incluso puede ser permanente. Algunas de estas células en determinadas situaciones pueden volver a entrar en ciclo celular y dividirse de nuevo.

3.4. Regulación del Ciclo Celular

Existe un sistema de control central del ciclo celular. Es un dispositivo que actúa cíclicamente, compuesto por un conjunto de proteínas (las ciclinas y las quinasas) dependientes entre sí, que inducen y coordinan los procesos básicos como la duplicación de ADN (interfase) y la división celular.

Los sitios de regulación del ciclo celular están situados en puntos cruciales del ciclo. En estos puntos de control se examina el estado nutricional, la masa celular, procesos de crecimiento, estado del ADN, entre otros.

Los puntos de regulación son:

- **Punto de control G1**, en este punto el sistema de control de la célula pondrá en marcha el proceso que inicia la fase S. El sistema evaluará la integridad del ADN

(que no esté dañado), la presencia de nutrientes en el entorno y el tamaño celular. Aquí es donde generalmente actúan las señales que detienen el ciclo.

- **Punto de control G2**, en él se pone en marcha el proceso que inicia la fase M. En este punto, el sistema de control verificará que la duplicación del ADN se haya completado (que no esté dañado), si es favorable el entorno y si la célula es lo suficientemente grande para dividirse.
- **Punto de control de la Metafase o del Huso**, verifica si los cromosomas están alineados apropiadamente en el plano metafásico antes de entrar en anafase. Este punto protege contra pérdidas o ganancias de cromosomas.

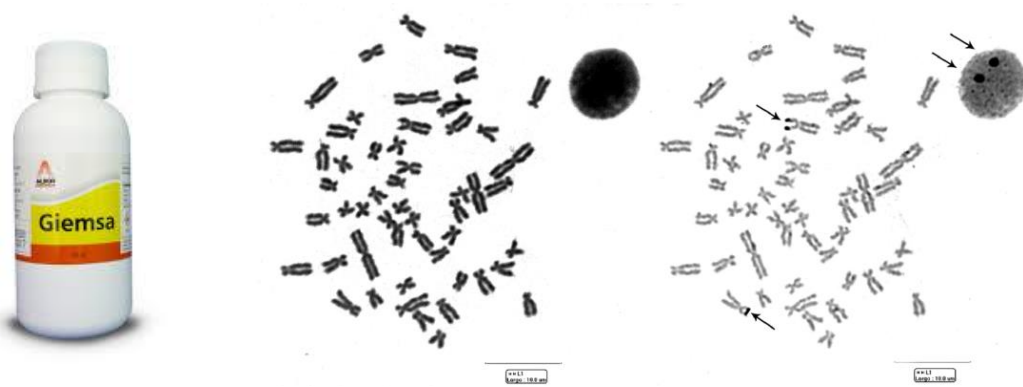
4. Tinción y Bando de Cromosomas

La observación microscópica de los cromosomas individualizados requiere que estos tengan un grado elevado de condensación. Por esta razón, el mejor momento para visualizarlos y estudiarlos es desde el final de la profase hasta el final de la metafase. Las técnicas de tinción y bando cromosómico, en la metafase, nos permitirán identificar los cromosomas y detectar la presencia de anomalías.

4.1. Métodos de Tinción

Las tinciones convencionales utilizan giemsa u orceína y tiñen los cromosomas de manera uniforme e intensa.

- **Colorante giemsa:** Este método de tinción permite también la tinción diferencial de zonas con un alto contenido de ADN, y concretamente de uniones A-T. Esto permite distinguir perfectamente en microscopio óptico el núcleo celular, los cromosomas durante la mitosis, y en algunos casos, incluso el ADN mitocondrial (kinetoplasto de algunos protozoos, como Trypanosoma).
- **Orceína:** La orceína (término usual que no aparece en el Diccionario de la Real Academia, donde sí aparecen los términos orcina y urchilla) es un colorante de color rojo violáceo (púrpura) que se extrae de forma natural de diversos líquenes (orchella).



Esto permite contarlos, ordenarlos por tamaño y posición del centrómero y calcular el índice centromérico. Sin embargo, en muchos casos no permite la identificación individual de todos los cromosomas, ya que varios tienen morfologías similares, ni la detección de anomalías estructurales. La identificación de cada cromosoma vino posteriormente con las técnicas de bandeo.

4.2.- Técnicas de Bando Cromosómico

El desarrollo de técnicas de bandeo cromosómico solucionó las limitaciones de los métodos de tinción convencional. Estas técnicas tiñen los cromosomas de forma discontinua, definiendo bandas transversales y generando patrones de bandeo específicos de cada cromosoma. De esta forma se consigue la identificación inequívoca de los cromosomas y la detección de anomalías estructurales.

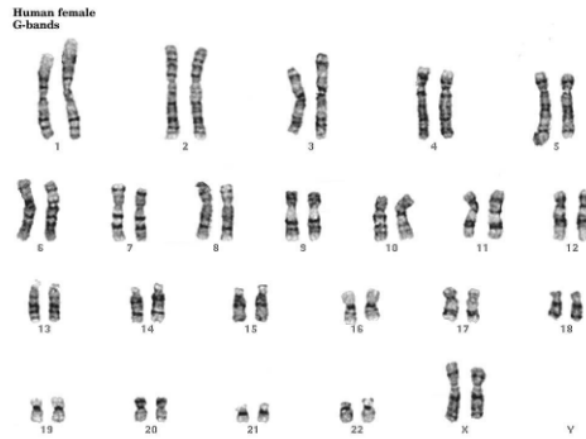
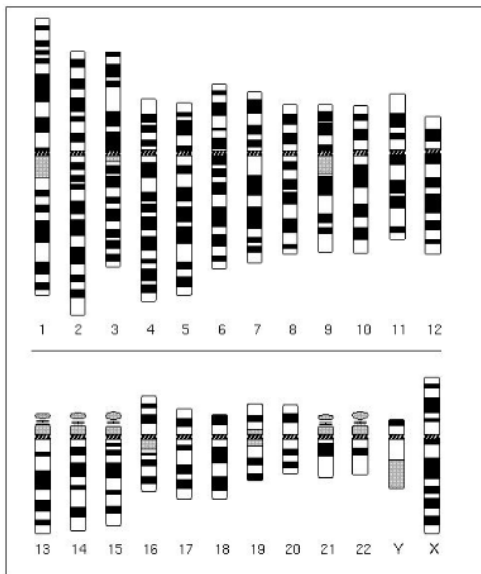
Hay varias técnicas de bandeo cromosómico:

A.- Bandeo G

El bandeo G (se usa Giemsa) o técnica GTG (bandas G por tripsina y giemsa) se realiza tratando preparaciones metafásicas envejecidas con tripsina y practicando después una tinción con giemsa.

Es la técnica más utilizada en los laboratorios de citogenética de forma rutinaria.

Con este método, cada cromosoma se tiñe con un patrón específico de bandas oscuras (G+) y claras (G-), correspondientes a regiones de ADN ricas en AT y GC, respectivamente.



bandas G pálidas	bandas G oscuras
DNA rico en GC	DNA rico en AT
Replicación temprana	Replicación tardía
Muchos genes	Pocos genes

B.- Bandeo R

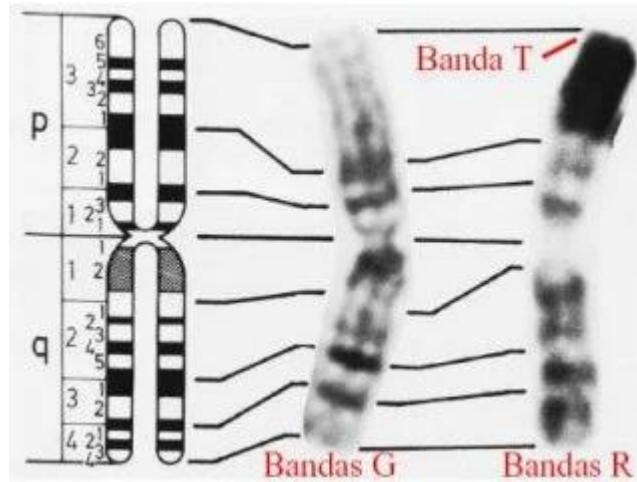
El bandeo R o reverso, se llama así porque se obtiene un patrón de bandas que es el negativo o reverso de las bandas G.

Las bandas R se obtienen tratando las preparaciones con calor (incubación en tampón de Sorensen a 85°C) y tiñéndolas a continuación con giemsa. Es útil para teñir los extremos distales de los cromosomas.



C.- Bandeo T

El bandeo T es una técnica de bandeo que identifica bandas que están concentradas sobre todo en los telómeros. Se realiza por desnaturalización térmica (87°C) y posterior tinción con giemsa.



D.- Bandeo Q

El bandeo Q es una técnica de bandeo fluorescente en la que se utiliza quinacrina para teñir los cromosomas. Al analizar las preparaciones con un microscopio de fluorescencia se observa un patrón de bandas de distinta intensidad. Las bandas más brillantes coinciden con las bandas G+.



E.- Bandeo C

Con la técnica de bandeo C se tiñen las regiones de los cromosomas ricas en heterocromatina.

En metafases humanas se tiñen los centrómeros de todos los cromosomas, las regiones pericentroméricas del brazo q de los cromosomas 1, 9 y 16 y la región distal del brazo q del cromosoma Y.

Para obtener bandas C, las preparaciones se tratan secuencialmente con ácido clorhídrico, un álcali (normalmente hidróxido de bario) y calor (tampón SSC a 60-65°C). Finalmente se tiñen con giemsa.



F.- Bandeo NOR

Con la técnica de bandeo NOR se identifica en los cromosomas las regiones llamadas Organizadores Nucleolares (NOR), que forman y mantienen el nucléolo en la interfase. Su coloración es debida a la afinidad que tienen con el nitrato de plata.



Figura 7. Señales positivas en Bandeó NOR de los ejemplares de la ardilla colombiana. Sin importar el citotipos, se observan señales positivas para Regiones Organizadoras Nucleolares (NOR) en los cromosomas 1, 3, 4 y 20.

Cuando un cromosoma está más elongado puede mostrar un mayor número de bandas y esto se aprovecha para estudiarlo con mayor detalle. Esta metodología que permite buscar alteraciones estructurales mínimas se conoce como bandeo de alta resolución y se realiza con preparaciones hechas en profase o prometafase, es decir, antes que los cromosomas alcancen su compactación máxima. Los cromosomas en la mitad de la metafase muestran un nivel de resolución de 400 bandas mientras que los de alta resolución alcanzan niveles de resolución de 550 y hasta de 850 bandas. Al aumentar la resolución aparecen las subbandas.

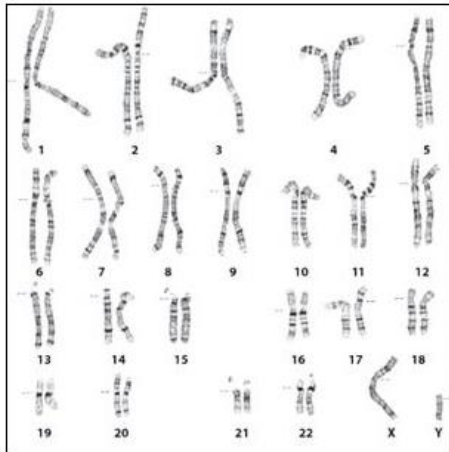


Figura 1: Cariotipo de alta resolución 46,XY con un nivel de bandas estimado de 750 bandas. Adaptado de Practical Genetics for the Ob-Gyn, First Edition-2015 by McGraw-Hill Education.

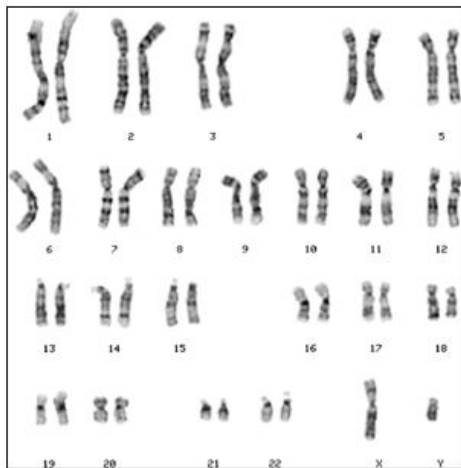


Figura 2: Cariotipo de rutina 46,XY con un nivel de bandas estimado de 450 bandas. Adaptado de <https://clinicalgate.com/chromosomes-and-chromosomal-abnormalities/>

5. Idiograma y Nomenclatura de Bandas

El idiograma es la representación gráfica simplificada de un cromosoma teñido con una técnica de bandeo.

Es una especie de mapa cromosómico en el que se especifica la posición del centrómero, la relación entre el brazo corto y el largo, la existencia de tallo y satélite en los cromosomas acrocéntricos y el patrón de bandas característico de una técnica concreta de bandeo. El más utilizado es el idiograma de bandas G.

Un sistema internacional de nomenclatura de las bandas del idiograma, el ISCN, (del inglés International System for Human Cytogenetic Nomenclature), basado en el idiograma de bandas G, permite identificar un área concreta de un cromosoma, y resulta fundamental para poder definir alteraciones cromosómicas estructurales.

Según este sistema los brazos de cada cromosoma (brazo corto, p, y brazo largo, q, separados por el centrómero) se dividen en regiones numeradas consecutivamente. Cada región se divide, a su vez, en bandas (bandas G, tanto G+ como G-) numeradas consecutivamente.

Los criterios que se siguen son estos:

- El cromosoma se representa siempre con el brazo corto en posición superior y el largo en posición inferior.
- Las regiones de cada brazo se numeran de centrómero a telómero, es decir, la región 1 es la más próxima al centrómero y la del número más alto la más cercana al telómero. El centrómero nunca representa una banda.
- Las bandas de cada región se numeran también por su proximidad al centrómero, es decir, la banda 1 será la más próxima al centrómero y la banda de número más alto la más alejada del centrómero.
- La división entre regiones se señala siempre en mitad de una banda que será siempre la banda 1 de la región más alejada del centrómero.
- Cuando se utilizan resoluciones de 550-850 aparecen las subbandas y las subsubbandas. Estas subbandas se numeran siguiendo el criterio principal que tiene como referencia la posición respecto del centrómero. Así la subbanda 1 de cada banda será la más próxima al centrómero y la de número más alto la más alejada del centrómero.

Para designar una banda en particular, se acordó poner primero el número del cromosoma seguido del símbolo del brazo, el número de la región, el número de la

banda, sub-banda, etc., todo seguido y sin dejar espacios. Al leerlo de corrido, los números que corresponden a región, banda y sub-banda deben decirse separadamente y no como decenas.

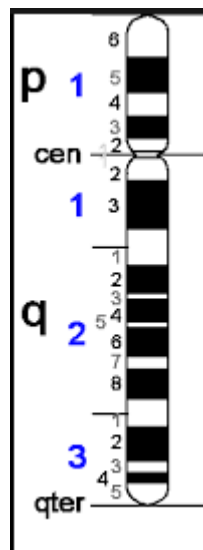
Esta nomenclatura varía levemente dependiendo del grado de resolución con que se haya obtenido el idiograma:

- **Cromosomas metafásicos totalmente condensados** que poseen una resolución de **400 bandas**. El código se forma de la siguiente manera:

Cromosoma-Brazo-Región-Banda

Ejercicio 1: Sabiendo que se trata del cromosoma 4, señala y nombra la segunda banda de la segunda región del brazo largo. Señala y nombra también la primera banda de la tercera región del brazo largo.

Ejercicio 2: Dibuja un cromosoma hipotético indicando sus brazos, regiones y bandas, indicando su correspondiente nomenclatura.

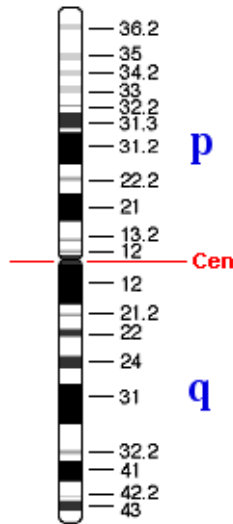


Así la banda 2q24 será la cuarta banda de la segunda región del brazo largo del cromosoma 2. Cuando se pronuncia el código de una banda, los números de región y banda se pronuncian separados y no como decenas. La banda del ejemplo anterior se leería “dos q dos cuatro”.

- **Cromosomas que no estén totalmente condensados porque se hayan detenido en prometafase poseen una resolución de 550 bandas, el código se forma de la siguiente manera:**

Cromosoma-Brazo-Región-Banda. Subbanda

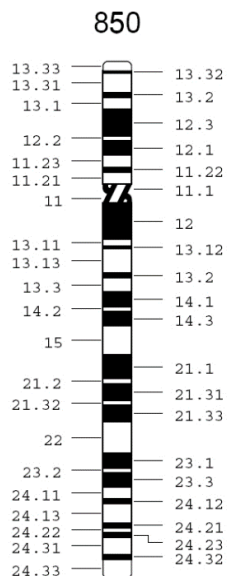
Ejercicio: Respecto al idiograma de abajo, ¿podemos saber de qué cromosoma se trata? ¿cuántas regiones tiene el brazo largo?



Por ejemplo, el código 2q24.2 corresponde a la segunda subbanda de la cuarta banda de la segunda región del brazo largo del cromosoma dos.

- **Cromosomas que no estén totalmente condensados ya que han sido detenidos en profase poseen una resolución de 850 bandas, el código se forma de la siguiente manera:**

Cromosoma-Brazo-Región-Banda.Subbanda-Subsubbanda



6. Mutaciones y Tipos

Las mutaciones se pueden definir como cambios en la secuencia o en la estructura del ADN que ocurren espontáneamente de manera súbita y que determinan una modificación en la información genética de una célula, pudiendo originar un cambio en su fenotipo.

Si la mutación se produce en una célula somática de un organismo, todas las células que derivan de ella por sucesivas mitosis heredan esa mutación, originando un clon de células con un genotipo diferente al de las demás células de ese organismo.

La presencia en un organismo de dos o más poblaciones celulares con diferente genotipo se denomina mosaicismo. Este tipo de mutaciones somáticas está en la base de muchas enfermedades neoplásicas.

Si la mutación se produce en una célula de la línea germinal, pueden transmitirse a la siguiente generación a través de gametos portadores de la mutación. En este caso, todas las células del descendiente portarán la mutación, pudiendo afectar al fenotipo del individuo.

Las mutaciones se pueden clasificar, en virtud de su extensión, en mutaciones génicas y mutaciones cromosómicas.

6.1. Mutaciones Génicas

Las mutaciones génicas son aquellas que afectan a uno o varios nucleótidos, es decir, tienen una extensión reducida.

Su detección se realiza con técnicas de biología molecular, del tipo de la PCR, secuenciación, hibridación, etc. y se pueden producir por sustituciones, deleciones o inserciones de uno o varios nucleótidos.

A.- Sustituciones

Una mutación génica por sustitución es la mutación puntual. La mutación puntual es la mutación más simple y consiste en la sustitución de un único nucleótido por otro.

Así, por ejemplo, la anemia falciforme es originada por una mutación puntual (cambio de A por T) en el gen de la beta-globina, que determina el cambio de un ácido glutámico por una valina en el aminoácido 6 de la proteína.

Cuando la mutación puntual se produce en una región codificante, es decir, en un exón, hay tres posibles situaciones:

- **Mutación silenciosa**: el cambio de nucleótido origina en el ARNm un codón sinónimo (codifica el mismo aminoácido). En este caso, la proteína que se sintetiza no experimenta ninguna modificación.

- **Mutación de sentido erróneo** (missense en inglés): el cambio de nucleótido origina un codón en el ARNm que codifica para un aminoácido distinto. En este caso, la nueva proteína mutada varía en un único aminoácido respecto de la proteína normal y las consecuencias fisiológicas van a depender de la importancia de ese cambio en la funcionalidad de la proteína. La anemia falciforme es una mutación puntual de sentido erróneo.
- **Mutación sin sentido** (nonsense en inglés): el cambio de nucleótido origina un codón de terminación en el ARNm. En este caso, la síntesis de la proteína se detiene al llegar a este codón, produciéndose una proteína truncada, más corta, que normalmente no es funcional.

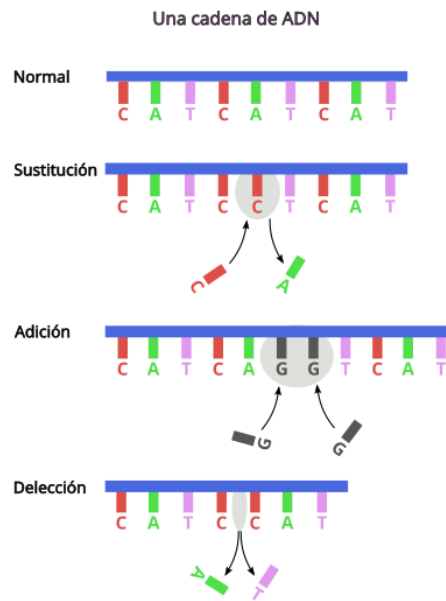
B.- Inserciones y Deleciones

Las inserciones suponen una ganancia de material genético (nucleótidos) y las deleciones una pérdida de material genético.

Realmente, al hablar de inserciones y deleciones dentro de las mutaciones génicas nos referimos a microinserciones y microdeleciones, es decir, a ganancia o pérdida de uno o unos pocos nucleótidos.

Las mutaciones génicas por inserciones o deleciones se pueden producir en diferentes regiones del genoma:

- **En un exón**: cuando la inserción o deleción tiene lugar en un exón, normalmente se produce un cambio en el marco de lectura (frameshift mutation en inglés), es decir, a partir de ese punto cambian todos los codones del ARNm, por lo que se sintetiza una proteína muy diferente a la normal y habitualmente no funcional.
Un caso especial es cuando se insertan o delecionan un número de nucleótidos múltiplo de 3 respetando el marco de lectura. En este caso la proteína gana o pierde uno o varios aminoácidos en el punto de la mutación y las consecuencias dependerán de la importancia de esa región en su funcionalidad.
- **En las regiones de corte y empalme del preARNm** (splicing mutation en inglés): en este caso las mutaciones génicas impiden la correcta maduración del ARNm (pérdida de exones, ganancia de fragmentos intrónicos, etc.) y originan proteínas alteradas.



6.2. Mutaciones Cromosómicas

Las mutaciones cromosómicas son aquellas que afectan al número de cromosomas o a la estructura de grandes regiones de uno o varios cromosomas. Estas mutaciones pueden detectarse en preparaciones citogenéticas, mediante la observación de cromosomas metafásicos por microscopía óptica. Se conocen también como alteraciones o aberraciones cromosómicas.

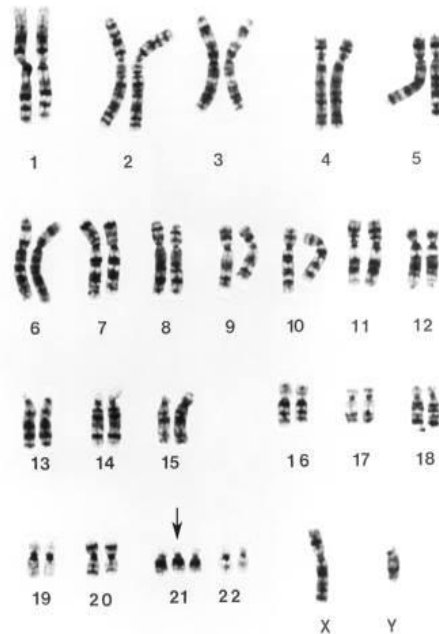
Pueden ser de dos tipos: numéricas y estructurales:

A.- Alteraciones Cromosómicas Numéricas

Las alteraciones cromosómicas numéricas pueden ser de dos tipos:

- **Poliploidía**: es una alteración numérica consistente en la existencia de más de dos juegos cromosómicos completos. Los individuos o células con tres dotaciones cromosómicas se denominan triploides, la presencia de cuatro juegos cromosómicos origina una tetraploidía, y así sucesivamente.

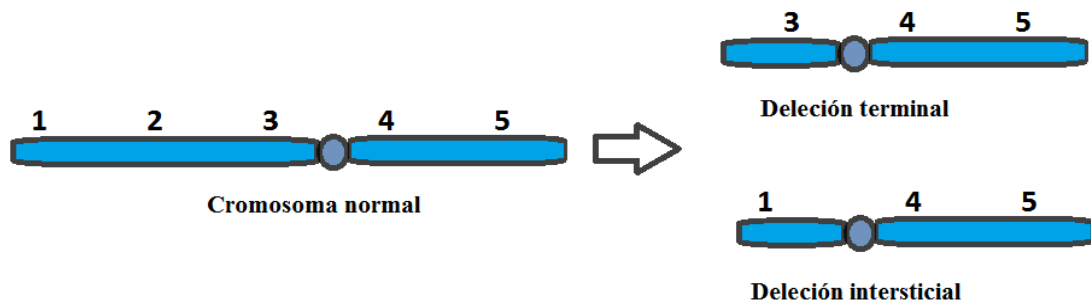
- **Aneuploidía:** es una alteración numérica consistente en la falta o el exceso de uno o varios cromosomas, sin llegar a un juego cromosómico completo. La falta de un cromosoma homólogo de una pareja se denomina monosomía; la presencia de tres cromosomas homólogos se denomina trisomía; cuatro cromosomas homólogos es una tetrasomía, y así sucesivamente.



B.- Alteraciones Cromosómicas Estructurales

Las alteraciones cromosómicas estructurales consisten en pérdida (deleción), ganancia (duplicación) o cambios de posición de fragmentos cromosómicos (inversión, translocación, cromosomas en anillo e isocromosomas):

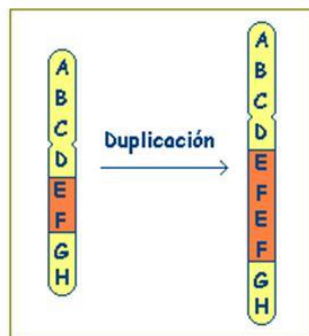
- **Deleción:** es una anomalía cromosómica estructural consistente en la pérdida de un fragmento de cromosoma y, en consecuencia, de la información genética que contenía. La deleción puede ser:
 - **Terminal:** se pierde un fragmento mayor o menor del extremo de un brazo, que incluye el telómero.
 - **Intersticial:** se pierde un fragmento de brazo cromosómico situado entre el centrómero y un telómero.



- **Duplicación:** es una anomalía cromosómica consistente en la repetición o duplicación de un fragmento del cromosoma.

Según la localización de la duplicación, puede ser:

- **En tándem:** el fragmento repetido se sitúa inmediatamente a continuación del original.



- **Desplazada:** entre ambos fragmentos repetidos hay otra región del cromosoma.

Según la orientación del fragmento repetido, la duplicación puede ser:

- **Directa:** el fragmento repetido tiene la misma orientación que el original.
 - **Invertida:** el fragmento repetido se invierte respecto al original.
- **Inversión:** es una alteración cromosómica consistente en que un segmento cromosómico cambia su orientación y se sitúa en posición invertida respecto de un cromosoma normal. Se divide en:
 - **Pericéntricas:** El segmento cromosómico invertido incluye el centrómero y por lo tanto afecta a los dos brazos.
 - **Paracéntricas:** El segmento invertido no incluye el centrómero y afecta a una región de un único brazo.

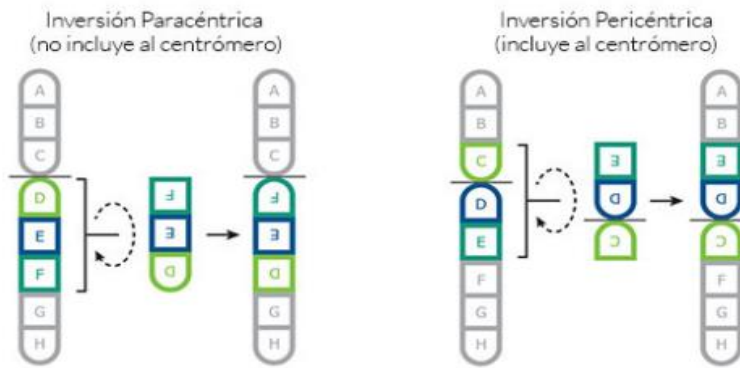
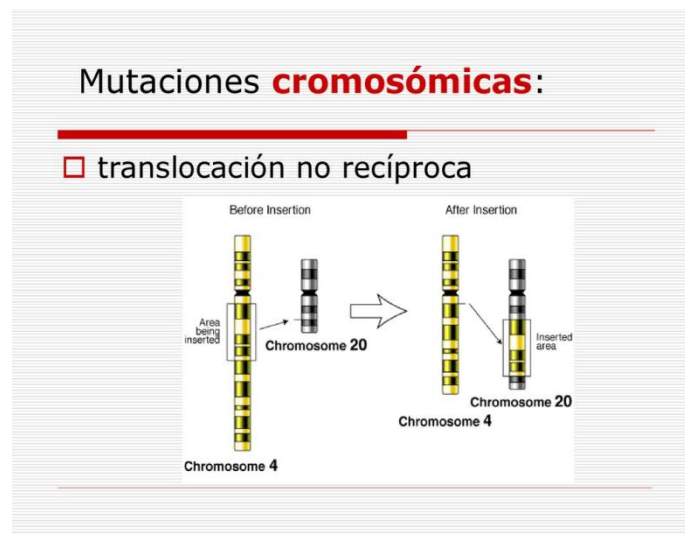


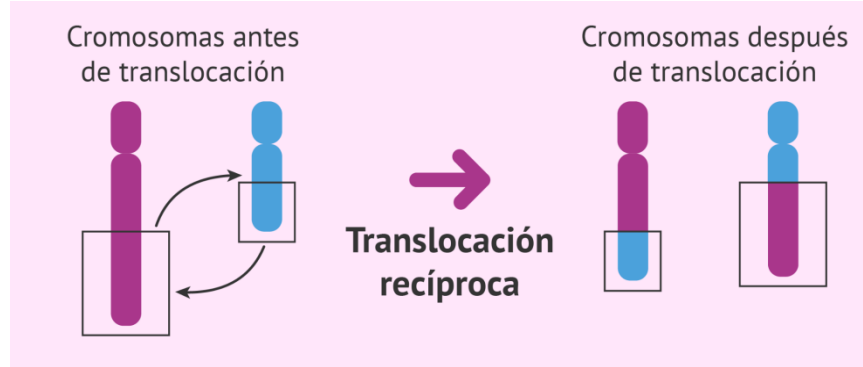
Imagen 2. Esquema explicativo donde se muestra la diferencia de una inversión paracéntrica y una pericéntrica. Imagen extraída de la página web ReproTec (Repro Tec, s.f.)

- **Translocación:** es una aberración cromosómica consistente en el intercambio de uno o dos fragmentos cromosómicos entre dos cromosomas no homólogos. Pueden ser de varios tipos:

- **Translocación no recíproca:** se produce cuando un segmento de un cromosoma se inserta en otro. En este caso hay un cromosoma donante (pierde el fragmento) y un cromosoma receptor (gana el fragmento).



- **Translocación recíproca:** se produce cuando dos cromosomas intercambian sendos fragmentos cromosómicos. En este caso, ambos cromosomas son donantes y receptores.

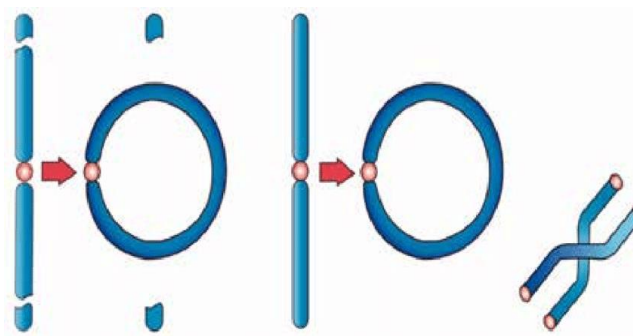


○ **Translocación robertsoniana:** es una translocación recíproca especial que se produce entre dos cromosomas acrocéntricos, estando los puntos de rotura en las regiones pericentroméricas. De esta manera se origina un cromosoma aberrante, pero funcional, con los dos brazos largos y otro cromosoma con los dos brazos cortos. Este último se pierde, dejando a la célula con un cromosoma menos, aunque el fenotipo puede ser normal.

TRANSLOCACIÓN ROBERTSONIANA



• **Cromosoma en anillo:** es una anomalía cromosómica ocasionada por una doble deleción terminal (se pierden ambos telómeros) más una circularización del resto del cromosoma.



- **Isocromosoma:** es un cromosoma aberrante que tiene los dos brazos iguales con orientaciones invertidas, es decir, uno es la imagen especular del otro usando como referencia el plano del centrómero.

