

EL TELÓMERO

Reciben el nombre de telómeros los extremos de los cromosomas.

Los extremos de los cromosomas tienen una estructura diferente al resto que protege la integridad del cromosoma.

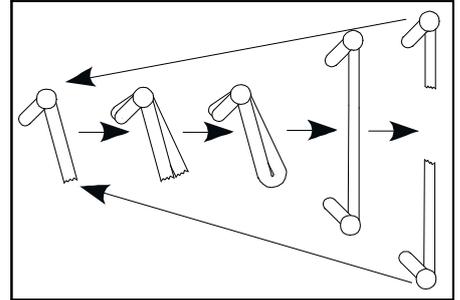
El telómero no sólo protege la integridad del cromosoma

Barbara McClintock (1938) demostró que la pérdida de la región distal de un cromosoma provoca que se fusionen las cromátidas hermanas, formándose a lo largo de las mitosis ciclos de fusión-puente-rotura.

Supongamos que un cromosoma con una sola cromátida sufre una rotura con pérdida de un fragmento que incluye un telómero. En principio no ocurre nada más porque es muy improbable que encuentre cerca otro fragmento con el que pueda unirse, sin embargo, después del periodo S de la interfase el cromosoma pasa a tener 2 cromátidas y además éstas están muy próximas, una al lado de la otra, de tal suerte que con cierta facilidad las polimerasas pueden actuar sobre los extremos y unidos. En la mitosis siguiente el cromosoma tendrá las dos cromátidas de un brazo unidas en continuidad, se espiralizará normalmente y el centrómero por el cinetocoro se anclará a las fibras del huso.

Las dificultades comenzarán con la migración de las cromátidas a los polos, ya que la continuidad de dos de ellas en un brazo provoca un puente anafásico. Este puente puede resolverse de dos maneras con el mismo resultado en ambas: la primera es que la tensión rompa las cromátidas continuas por un punto aleatorio y la segunda que el puente persista (supongamos que las cromátidas unidas fuesen largas) y cuando se forme la envoltura nuclear un segmento quede fuera del núcleo y se pierda. La consecuencia es la misma, en cada polo hay un cromosoma con una cromátida que tiene una pérdida de un segmento. Este segmento no es el mismo en los dos cromosomas (la rotura es aleatoria) y normalmente en un polo habrá un cromosoma con un nuevo segmento de menos y en el otro polo, además del segmento inicial perdido ahora se acumulará la duplicación de otro segmento.

La consecuencia de este fenómeno es que se vuelve a empezar un ciclo fusión-puente-rotura en cada una de las células resultantes y así sucesivamente, pero además se van acumulando desequilibrios cromosómicos, normalmente por acumulación de pérdidas, que en organismos superiores (animales sobre todo) hace inviables los productos de las mitosis a la larga.



Con estas observaciones B. MacClintock postuló la adhesividad de los fragmentos cromosómicos (1934 y 1941) y sugirió que los cromosomas intactos están protegidos de los fenómenos de fusión y rotura por la presencia de telómeros.

El estudio a **nivel molecular** tuvo grandes dificultades, el primer paso se dio en *Tetrahymena thermophila* protozoo ciliado que tiene un sistema de amplificación génica que le lleva a producir en un momento de su ciclo celular miles de micro-cromosomas con telómeros intactos que se aíslan fácilmente y permitieron obtener la secuencia del telómero: (TTGGGG) n . En análisis posteriores se determinó que el telómero humano tenía la secuencia (TTAGGG) n . Estas secuencias repetidas hasta las 15 kb. en humanos y asociadas a proteínas específicas conforman el telómero que protege al cromosoma.

La **replicación** de los extremos cromosómicos plantea problemas en la hebra retrasada, concretamente en la reparación tras la eliminación del último fragmento de okazaki y, si existe, la síntesis del trozo entre este último cebador y el final de la secuencia, ya que la ligasa para reparar tiene que anclarse en los dos extremos en ADN

Para entender mejor el proceso son de interés los siguientes datos.

Telómero humano: repeticiones del hexanucleótido TTAGGG (2.500 veces aproximadamente)

(El telómero humano tiene una longitud de hasta 15.000 pares de bases)

Un cebador de ARN tiene entre 8 y 12 nucleótidos.

La hebra retrasada se sintetiza en eucariotas por fragmentos de unos 200 nucleótidos

(Tamaño medio de cebador + fragmento de okazaki = 210 nucleótidos).

Además los modelos suponen que el punto de inicio de la replicación de la zona telomérica es intersticial (no comienza en el mismo extremo) y además siempre hay una secuencia final monocatenaria en el extremo 3'.

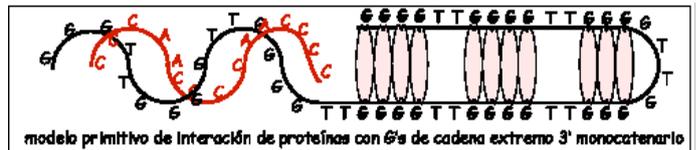
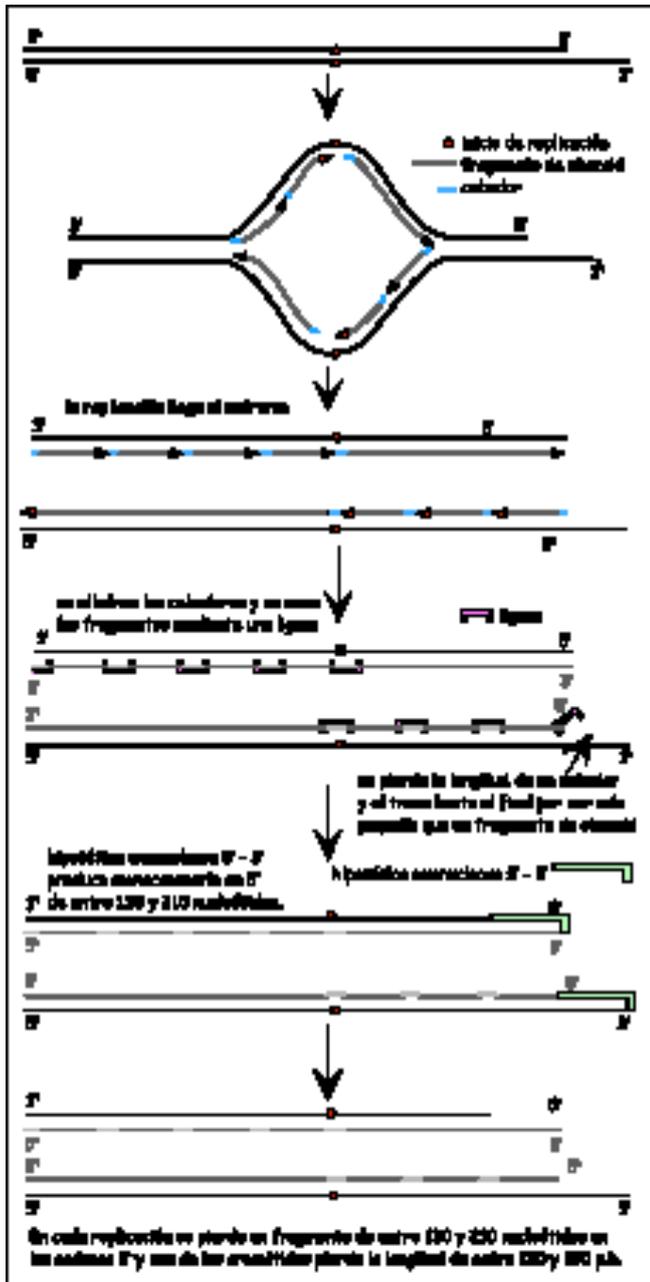
Partiendo de un extremo con estas características la replicación al completarse produciría la doble hélice con molde 3' - 5' que replicaría hasta el extremo y otra doble hélice con molde 5' - 3' que dejaría sin replicar un trozo con algo menos de 210 nucleótidos (entre 8 y 10 del último cebador más el trozo que no puede formar un fragmento de okazaki por no tener tamaño suficiente).

En este punto los autores introducen la acción de una exonucleasa 5' - 3' no encontrada de momento,

que dejaría los extremos 3' de una sola hebra en las dos cromátidas de una longitud de entre 130 y 210 nucleótidos. Empieza a replicar un ADN con una determinada longitud y al final del proceso se obtienen dos ADNs, uno con igual longitud y otro más corto en el tamaño de entre 130 a 210 nucleótidos.

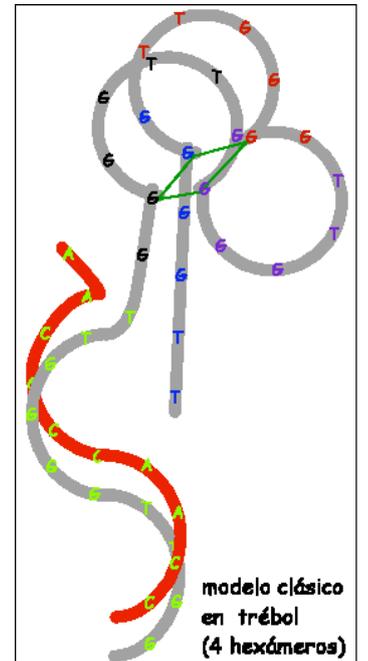
Plegamiento y protección

Estos extremos monocatenarios si estuvieran libres más que proteger la integridad del cromosoma la destruirían pues tenderían a unirse a cualquier otra monocadena con una secuencia ligeramente complementaria. Por eso se buscaron proteínas que se



asociasen específicamente a los telómeros y que pudiesen plegar el extremo sobre sí para autoprotgerse.

Conforme se iban encontrando nuevas proteínas los modelos se fueron modificando, aceptándose en la actualidad como factible el de bucle T y bucle D elaborado por Griffiths y colaboradores que postula que el plegamiento se produce por la interacción del extremo del cromosoma (doble hélice y zona monocatenaria) con proteínas específicas TRF1 y TRF2 (Factor de

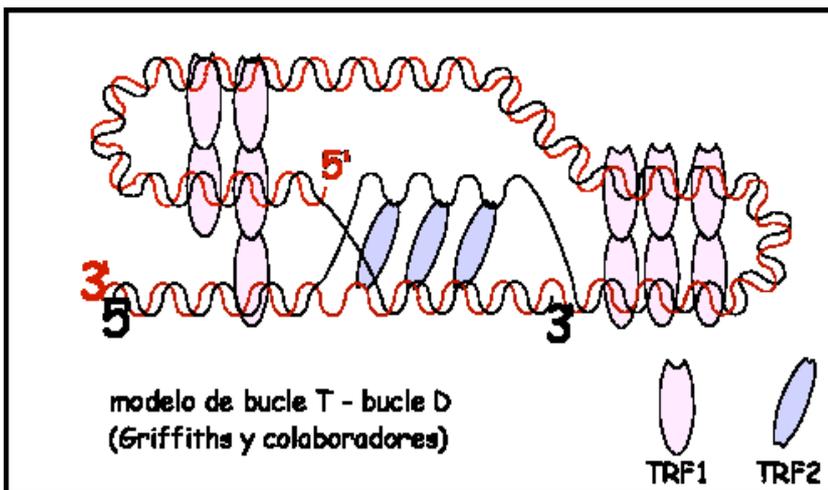


unión de Repeticiones Teloméricas 1 y 2 respectivamente).

La TRF1 se une a las repeticiones en doble hélice favoreciendo su plegamiento.

La TRF2 también actúa como TRF1 pero además se encuentra asociada al fragmento monocatenario.

La TRF1 asociándose dos veces a la doble hélice la pliega de modo que el extremo queda paralelo a la zona junto antes del plegamiento. Así y con el concurso de la TRF2 la zona monocatenaria interfiere con la doble hélice y desplaza la cadena con su misma polaridad, cerrando el extremo del cromosoma sobre sí.

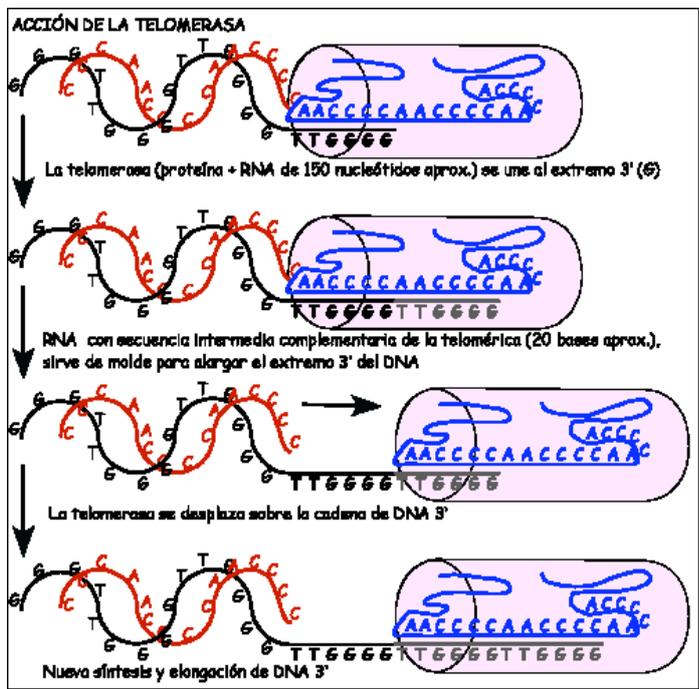


Teniendo en cuenta que cada cromosoma tiene 2 telómeros y cada célula somática 46 cromosomas cuyas cromátidas cortas y largas migran a las células hijas de forma aleatoria, en pocas divisiones se tendrá una población de telómeros de muy diversos tamaños. Por otra parte dado que el telómero humano tiene unos 15.000 p.b. si se pierden entre 130 y 210 nucleótidos por generación en la mitad de las células hijas, al cabo de unas pocas generaciones las células perderían sus telómeros; tiene que haber un sistema de regeneración de las secuencias repetidas de los extremos de los cromosomas.

Se postuló la existencia de un enzima específico "telomerasa" que actuaría corrigiendo el acortamiento de las replications, se buscó de nuevo en *Tetrahymena* que producía gran cantidad de telómeros y se pudo aislar encontrando que era bastante peculiar.

La telomerasa agrega secuencias TTGGGG en el 3' y para hacerlo tiene un molde propio de ARN (450 nucleótidos aproximadamente) que tiene en su parte media unas 9 repeticiones de la secuencia AACCCC (AATCCC en humanos). Es una ADN polimerasa ARN dependiente o como se decía antes es una transcriptasa inversa*. Su modo de acción es el siguiente: la proteína de la telomerasa se acopla al extremo monocatenario de tal manera que el ARN de la telomerasa puede unirse por complementariedad de bases a la cadena sencilla de ADN; a continuación la siguiente repetición del ARN actúa de molde y la proteína con acción ADN polimerasa alarga la cadena 3' del ADN. El paso siguiente es el movimiento de toda la telomerasa e inicio de un nuevo ciclo.

Cuando se trató de localizar la telomerasa en distintos tipos celulares se encontró en la línea germinal perfectamente activa y consecuentemente en estas células se mantiene el tamaño de los telómeros. Sin embargo en las células somáticas no se encontró rastro de telomerasa activa. Puede tomarse como una norma general que las células embrionarias tienen actividad telomerasa y por tanto no reducen su tamaño de telómeros; también que las células tumorales (salvo casos especiales que se explican por recombinación) recuperan la actividad telomerasa en niveles similares a los de células embrionarias. Frente a ellas en general las células somáticas carecen de actividad telomerasa con todo lo que ello conlleva, pero no deben olvidarse tipos celulares como las hematopoyéticas totipotentes, las de criptas intestinales y los queratocitos basales que tienen actividad telomerasa (algo menor que la de las células tumorales). No debe tampoco pasarse por alto que son en todo caso tipos celulares que se dividen muy activamente a lo largo de toda la vida del individuo y que de mantener una tasa de pérdida de 40p.b./año sólo podrían dividirse entre 50 y 100 veces (límite de Hayflick). La tasa de pérdidas de pb/año que se ha calculado para el tejido hematopoyético es de sólo 9p.b./año**.



Cuando los telómeros se acortan hasta una longitud crítica (2.500p.b.) dejan de dividirse y si lo hacen se producen frecuentemente fenómenos de asociación de telómeros (tas) que se explica porque con esa longitud o tamaños menores las TRF1 no pueden plegar el telómero y si este no está plegado no puede actuar la TRF2 y el extremo monocatenario queda libre comportándose como cualquier extremo no protegido de ADN. Si continúan en las mitosis normalmente mueren pues cuando se ven alteradas algún tipo de secuencias subtelméricas se desencadenan procesos de apoptosis.

(*) El descubrimiento de la estructura de la telomerasa abrió nuevas posibilidades interpretativas al origen de los virus. Estos seres vivos tienen como característica importante el poder utilizar todo el metabolismo de la célula hospedadora en su beneficio por lo que en principio se pensaba que en su origen los virus provenían de las mismas células que parasitaban, pero no era fácil explicar tal hecho en los virus de ARN como el de la gripe o el sida, que llevaban dentro de la cápside la información genética y una molécula de enzima ADN polimerasa ARN dependiente, que hasta el descubrimiento de la telomerasa no se había descrito en células eucariotas. Hoy nada se opone a la hipótesis del origen de los virus como fragmentos de la información genética del hospedador que adquieren autonomía.

(**) En todo caso se puede mantener un cierto optimismo si se consideran acertados los índices de Hayflick pues con telómeros de 15.000 p.b. la mayoría de las células podrían vivir más de 350 años e incluso en los individuos Down, cuya tasa es de 133 p.b./año, podrían vivir más de 100 años. Sin duda en la longevidad del hombre intervienen otros factores.

Al igual que sucede en el centrómero las secuencias teloméricas están separadas del resto del

cromosoma por otra serie de repeticiones, de tamaño más o menos largo cuya función tal vez sea la de mantener las funciones teloméricas bien separadas del resto de la información genética, además de algunas otras funciones como la ya indicada de activación de la apoptosis. Estas secuencias que son normalmente derivadas de transposición, sirven de telómero en el caso de *Drosophila*.

CONCEPTOS:

El telómero.- Los cromosomas de los eucariotas se dice que son “en bastón” por tener un carácter lineal, con dos extremos y para diferenciarlos de los de los procariotas que son circulares, cerrados sobre sí mismos. Tienen una estructura especial en sus extremos (telómero) que da estabilidad a los cromosomas que sin esa estructura tienden a unirse con el extremo de cualquier otro segmento cromosómico.

Los **telómeros** son los extremos de los cromosomas (telos = final; meros = parte). Son regiones de ADN no codificante, altamente repetitivas, cuya función principal es la estabilidad estructural de los cromosomas en las células eucariotas, la división celular y el tiempo de vida de las estirpes celulares. Además están involucradas en enfermedades tan importantes como el cáncer.

El telómero está compuesto por una corta secuencia nucleotídica de aproximadamente seis pb. que se repite un número alto de veces. En el caso humano la secuencia es TTAGGG.

Replicación del telómero.- Para iniciar la replicación la polimerasa necesita un cebador de ARN, que luego es eliminado y rellenados los huecos con desoxinucleótidos siempre que la polimerasa correspondiente pueda anclarse en los dos lados del hueco. Pero en el extremo 5' de la cadena de nueva síntesis no es posible este anclaje doble y no se puede reparar el trozo del cebador. En cada replicación se perdería un trozo (monocatenario) del extremo del cromosoma, es decir, del telómero.

Telomerasa, cáncer, muerte celular programada.- La telomerasa es una ADN polimerasa que toma como molde ARN cuya función es alargar los telómeros. Se encuentra funcional en la línea germinal y durante en desarrollo embrionario. Se encuentra reprimida en las células somáticas maduras después del nacimiento, y así se produce el acortamiento del telómero después de cada división celular. Cuando la longitud del telómero alcanza cierto límite, se interrumpen las mitosis quedando las células en el punto G₀ (dentro del gap 1) de su ciclo celular. El desgaste del telómero en el transcurso de ciclos celulares, impide su función protectora del cromosoma, con lo que éste se vuelve inestable, se fusiona o se pierde. Las células que presentan estos defectos, no sólo son incapaces de duplicarse, sino que dejan de ser viables y se activan los procesos de *apoptosis* o muerte celular programada. Muchas células cancerosas reactivan la actividad de telomerasa, favoreciendo la proliferación de un clon maligno.

COMENTARIO: Es muy probable que los conocimientos sobre la estructura, formación y función de los telómeros humanos no se habrían alcanzado sin los estudios previos en *Tetrahymena termophila*, de la misma manera que los conocimientos de análisis genético formal no habrían sido posibles sin los estudios con *Pisum sativum* o la certeza de que los cromosomas son portadores de la información no se habría tenido sin los trabajos con *Drosophila melanogaster*. Para el avance de los conocimientos a través de la investigación biológica es fundamental seleccionar y utilizar el material biológico idóneo y en un paso posterior adaptar los nuevos conocimientos para su aplicación en *Homo sapiens*.