

INFORMACIÓN BIOLÓGICA

Naturaleza y función de los centrómeros

POR
DIEGO JORDANO BAREA

Profesor de Biología, Botánica y Zoología
aplicadas de la Facultad de Veterinaria de
Córdoba

Con el nombre de centrómeros designó DARLINGTON, en 1936, los gránulos que ocupan las partes por las cuales los cromosomas se unen a los hilos del huso acromático.

En 1894 fueron vistos por METZNER en la salamandra, durante la anafase; llamó a tales gránulos *Leitkorperchen*, creyendo equivocadamente que su división, antes de la mitosis, acarrearba el hendimiento de los cromosomas.

PINNEY, en 1908, llamó gránulos polares a los corpúsculos que observó durante el paquíteno de *Phrynotettix*. En el año 1912 fueron descritos por NAVASCHIN en *Galtonia*, y en 1914 Mc. CLUNG los vio en la metafase de los ortópteros, llamándolos puntos de unión de la fibra.

Los gránulos observados por WENRICH en 1916 y los llamados nucléolos por BENOIT, en 1919, corresponden a los centrómeros. JANSSENS, en 1924, en el paquíteno de *Chorthippus*, y BRIDGES, en 1927, en la *Drosophila*, describieron formaciones, llamadas por el último inserciones en el huso, idénticas a los centrómeros.

TAYLOR (1924) llamó a los centrómeros, observados en la mitosis de *Gasteria*, constricciones de unión al huso. Tres años más tarde, MULLER, estudiando en *Drosophila* la influencia de los rayos X sobre la mitosis, señaló el comportamiento de los centrómeros.

Fueron descritos también por BELAR (1928 y 1929), quien denominó a las estructuras señaladas por él en la primera metafase de *Stenobothrus* puntos de unión a los hilos retráctiles.

Como corpúsculos retores (*Leitkorperchen*) fueron descritos en 1931 por TRANKOWSKY (en *Crepis*).

En 1932, NAVASCHIN, estudiando las transformaciones inducidas por los rayos X, comprueba la constancia numérica de los centrómeros y su multiplicación autónoma, y WAITE, el mismo año, contribuye a su conocimiento con sus estudios sobre material irradiado.

Mc. CLINTOCK, en 1933, también los vio estudiando la acción de los rayos X sobre los cromosomas.

Los estudios de KAUFMANN y MATHER y STONE, en 1933, DOBZHANSKY, en 1934; DARLINGTON, de 1933 a 1934, en *Zea Mays* y en *Agapanthus*.

En el año 1936, HEARNE, estudiando *in vitro* las mitosis atípicas provocadas por la acción del meticolantreno (substancia cancerígena) en los fibroblastos del ratón, piensa en una acción sobre el huso o sobre los centrómeros; en el mismo año MATHER describe las relaciones entre centrómero y entrecruzamiento de cromosomas.

P. y N. GAUVAUDAN, en 1938, estudian la acción de la colchicina sobre la mitosis, y LEVAN explica la acción de la colchicina por un retardo en la división del centrómero, que determina una inactivación del huso acromático.

BENOIT y KEHL, en 1939, estudiaron en el ratón los llamados por el primero nucléolos, observándolos además en la línea seminal de la rata, del gato y del cerdo, así como en las células mesenquimatosas del embrión de cerdo. Los identificaron con los centrómeros. KEHL, en 1940, estudió los centrómeros en ciertos animales valiéndose de las preparaciones hechas por BENOIT anteriormente.

Los centrómeros presentan grandes analogías con el centrosoma en cuanto a su forma y función. Poco se sabe sobre su naturaleza y este poco se basa en su comportamiento frente a los fijadores y colorantes. En las preparaciones observadas por KEHL el centrómero se fija y tiñe lo mismo que el comdríoma, lo cual, ante la escasez de nuestros conocimientos, permite aventurar la hipótesis de que entre ambas estructuras existe cierto parentesco químico, de modo que el centrómero estaría constituido, tal vez, por lípidos. PROPECH (1940) ha visto que, en las mitosis que siguen a la meiosis en los granos de polen de *Tradescantia gigantea*, el centrómero presenta una reacción nuclear, lo que prueba la presencia de ácido timonucleico.

METZNER creyó que los centrómeros, que él llamó corpúsculos retores, se dividían antes de comenzar la mitosis, siendo esta partición la que provocaría la división de los cromosomas en dos mitades; pero hoy se sabe que los centrómeros sólo se dividen durante la metafase.

La forma del centrómero es la de un pequeño gránulo colocado en la fila que forman los cromómeros (partes más pequeñas del material cro-

mático visibles con el microscopio) para constituir un cromosoma; pero aun siendo una partícula cromosómica como los cromómeros, difiere en absoluto de ellos. Existen cromosomas que solo tienen un centrómero y por eso se llaman monocéntricos; los que tienen dos reciben el nombre de dicéntricos, y los que carecen de él se llaman acéntricos.

Al iniciarse la profase en las células somáticas, las cromosomas, en número diploide ($2n$), aparecen ya hendidos longitudinalmente en dos mitades llamadas cromátidas, que lejos de separarse se mantienen juntas a todo lo largo, *porque el centrómero no se ha dividido todavía*. Los cromosomas se acortan y engruesan correlativamente, fenómeno llamado espiralización, originando una especie de ovillo denso o espirema; pero al nivel del centrómero el cromosoma conserva su grosor primitivo, y como el resto se retrae y engrosa, los cromosomas presentan en aquel nivel un estrechamiento llamado constricción céntrica (céntrica por radicar a la altura del centrómero). El centrosoma experimenta una división, que DALQ cree originada por la acción del jugo nuclear salido del núcleo poco antes.

LILLIE, en 1905, creyó que las formaciones celulares interesadas en la mitosis se movían por las repulsiones producidas por cargas superficiales; hoy, volviendo a las ideas de LILLIE, se admite que los desplazamientos regulares de los cromosomas son debidos a la influencia de los centrosomas y centrómeros, y que los centrosomas engendran un campo electromagnético, en el cual las moléculas, de la fase líquida por lo menos, se orientarían según las líneas de fuerza, originando una diferenciación en el protoplasma, a que llamamos huso acromático. Rota la membrana nuclear, casi al mismo tiempo, comienza la metafase y los cromosomas se disponen en el plano ecuatorial del huso acromático, uniéndose el centrómero de cada cromosoma al hilo correspondiente del huso, al nivel del plano ecuatorial de este último.

Los centrómeros se adhieren o fijan a la superficie del huso, pero los cromosomas pueden orientar sus cabos hacia el citoplasma, es decir, hacia fuera, que es lo que ocurre en la salamandra, o hacia dentro, es decir hacia el eje del huso

acromático, que es lo que sucede en muchos vegetales.

A partir de este momento (fase de estrella madre) cada centrómero se divide en dos, con lo cual termina la metafase, separándose las dos partes centroméricas en sentido opuesto, sea por repulsión recíproca o por la atracción del centrómero correspondiente; este movimiento de diacuinesis determina la separación de las dos cromátidas que unidas hasta hace poco por el centrómero indiviso formaban el cromosoma.

Como los cromosomas suelen formar una V cuyo vértice ocupa el centrómero, resulta que al distanciarse las dos mitades del centrómero dividido las cromátidas se separan primero en las inmediaciones del centrómero y finalmente quedan unidas sólo por sus bases. A este proceso se le llama terminalización y a la unión de las cromátidas por sus extremos, quiasma terminal.

Como se ha visto, las cromátidas no se separan porque se divida el cromosoma en la metafase, puesto que el cromosoma ya está hendido longitudinalmente desde la profase; las cromátidas se separan porque el centrómero se divide y sus dos partes se van distanciando. En la anafase los centrómeros continúan alejándose uno del otro, mientras que los hilos del huso se van poniendo tensos entre ellos, y acaban por romper el quiasma terminal, produciendo dos estrellas hijas.

En la telofase se reconstruyen los núcleos hijos y el protoplasma se divide en dos.

En *Drosophila melanogaster* todos los cromosomas se fusionan al nivel de sus centrómeros formando una masa central indiferenciada a la cual parecen unirse, uno a uno, los brazos de los autosomas; en *D. simulans* los centrómeros no se fusionan nunca. Según BENOIT y KEHL, en la espermatogénesis del ratón los centrómeros no desaparecen en la fase de reposo, al menos en ciertos casos.

En la meiosis (división indirecta de las células germinales) el proceso varía en algunos detalles importantes, porque, como se sabe, en esta maduración los gametos masculinos y femeninos experimentan una reducción en el número de cromosomas, de tal modo que quedan con el número haploide (n), o sea, la mitad del

característico de la especie; de este modo, al fecundar un espermatozoide con n cromosomas a un óvulo de n cromosomas, se formará un cigoto de fórmula cromosómica igual a $2n$, con lo cual quedará inalterado su número específico.

En la profase ocurren fenómenos parecidos a los que vimos en las células somáticas, apareciendo el núcleo dividido en el número diploide de cromosomas ($2n$); pero son simples, es decir, que carecen de la hendidura longitudinal que en la profase de la mitosis de las células somáticas divide a cada cromosoma en dos mitades idénticas o cromátidas. Este período de la profase recibe aquí el nombre de leptoteno. Posteriormente los cromosomas se unen por parejas, o dicho de otra forma: dos a dos, comenzando a establecer contacto por sus centrómeros y después a todo lo largo. Esta fase se denomina zigoteno. Ahora cada cromosoma es doble, porque está formado por dos cromosomas homólogos, y por eso se llama bivalente. Recuérdese que en las mitosis somáticas los cromosomas parecen dobles, pero están formados por dos cromátidas, o sea, por dos mitades de su mismo cromosoma.

En este momento, cada dos cromosomas que están formando una pareja se doblan o enrollan, uno alrededor del otro y aumentan de tamaño. Este otro estadio de la profase recibe el nombre de paquíteno. Ahora es cuando cada cromosoma, continuando adherido a su pareja, se hiende longitudinalmente en dos partes o cromátidas, y como existen cuatro cromátidas reunidas, de aquí que se les llame tetradas. Este último período de la profase se denomina diploteno. En este momento, al hacerse flexuosas las cromátidas, se produce la llamada espiralización interna, que se traduce en un acortamiento de estos filamentos cromáticos y en la formación de adherencias recíprocas llamadas quiasmas. Los demás fenómenos silenciados no difieren de la descripción anterior; pero, en la metafase, la estrella madre está constituida por un número de cromosomas igual a n evidentemente, unidos dos a dos y hendidos cada uno en dos mitades o cromátidas.

El centrómero de cada cromosoma, no se divide, sino que se separa del homólogo al que está unido; esta repulsión que parece tener lugar

entre cada dos centrómeros colocados sobre el mismo hilo del huso acromático, continúa durante la diaquinesis o movimiento de separación, arrastrando cada centrómero tras sí, hacia el polo respectivo, las dos mitades o cromátidas del cromosoma univalente que unido a su homólogo formó el bivalente durante el zigoteno.

Puede suceder que a consecuencia del quiasma simple o múltiple se rompan las cromátidas por sus puntos de soldadura dando lugar a un intercambio de cromómeros y, por consiguiente, de genes.

En la anafase no existen diferencias con la descripción dada para la mitosis de las células somáticas; conviene recalcar que los n cromosomas que recibe cada célula hija van ya hendidos en dos mitades o cromátidas, y que de los dos cromosomas que formaban el bivalente, uno es arrastrado por su centrómero hacia un polo del huso y el otro va a parar al opuesto.

En la telofase, una vez que el protoplasma termina de dividirse y que se ha reconstruido la membrana nuclear, tenemos dos células hijas con n cromosomas hendidos o diadas. La primera división de las células germinales suele ser reductora, como hemos visto, pero la segunda es ecuacional y ocurre según la descripción que dimos para las células somáticas. En efecto, como en aquéllas, cada cromosoma se halla dividido en dos cromátidas desde la profase misma, y en la metafase cada centrómero se divide en dos.

Resumiendo el mecanismo de estos movimientos diremos que la atracción de los cromosomas homólogos se verifica entre sus cromómeros homólogos; en tanto que los centrómeros de dos cromosomas (en la meiosis) o de dos cromátidas (en la mitosis) permanecen juntos, no se manifiesta repulsión entre ellos; en cambio existe repulsión entre los centrómeros y los centrosomas y entre los propios centrómeros; por eso se disponen en estrella madre en el plano ecuatorial del huso. Mientras tanto, los cromosomas se repelen entre sí, manteniéndose tan alejados como permite su consistencia y arqueando hacia fuera los hilos del huso en su parte media. En este momento la acción de los centrosomas es máxima (metafase), pero a partir de él

decrece mientras que la acción repulsiva de los centrómeros aumenta para llegar al máximo en la anafase. Esta es la razón de que al separarse cada dos centrómeros determinen el enderezamiento de la fibra del huso a la cual están unidos.

Hemos expuesto estos hechos para deducir de ellos el papel preponderante que se le asigna a los centrosomas y a los centrómeros en el origen de las células cancerosas, mitosis anormales, etc.

Las mitosis anormales, provocadas por muchos valiéndose de la colchicina, precioso instrumento de análisis citogenético, se deben, según LEVAN, a que esta sustancia inhibe la división de los centrómeros y la acción del huso acromático; por eso, al no separarse, los cromosomas en la meiosis y las cromátidas en la mitosis, durante la metafase, se producen células hijas con un número de cromosomas igual a $4n$ (tetraploides), $8n$ (octoploides), o con algunos repetidos (poliploides). A. LEVAN ha visto en *Allium* células que presentaban 500 pares de cromosomas (siendo su número inicial 12) bajo la influencia perturbadora de la colchicina sobre el mecanismo regulador de las mitosis.

P. y N. GAUVDAN (sus trabajos han sido efectuados en el Laboratorio de Genética de la Escuela Nacional veterinaria de Alfort, y J. DURAND creen que la acción mitoinhibidora de la colchicina, así como la del hidrato de cloral, frío, rayos X, acenafieno, etc., se ejerce sobre el huso acromático exclusivamente. En preparaciones de raíces de trigo tratadas por acenafieno, fijadas mediante el Navaschine y teñidas mediante el carmín acético no se ve el huso acromático, y en las fijadas con el líquido de Regaud comprobaron la existencia de una masa fusorial, dentro de la cual yacen los cromosomas, que rechaza a las vacuolas y mitocondrias hasta su periferia. Esta misma repulsión de las mitocondrias se observa en los husos normales fijados en Helly o en Regaud. Esta sustancia central sería la del huso sin disponerse en fibras; lo prueba el hecho de que los fijadores mitocondriales demuestran la existencia de una sustancia análoga a la del huso y el desorden con que se verifica la marcha de los cromosomas paralizados hacia los polos. Esta acción no se ejerce,

según estos autores, sobre el citoplasma, sino provocando la desnaturalización del huso.

Si tenemos en cuenta que las sustancias cancerígenas provocan efectos análogos, véase lo que se ha progresado en el conocimiento del origen de la célula cancerosa desde la época en que BARD, DEBOVE y MARSHAL afirmaban que una anarquía celular determinaba una multiplicación anormal de ciertas células, que se levantaban contra el organismo llevando una vida desordenada.

Córdoba 14 de febrero de 1944.

Procedimiento rápido de deshidratación

Trabajo del Laboratorio de Histología de la Facultad de Veterinaria de Córdoba. Catedrático, Dr. Germán Saldaña Sicilia.

POR

LUIS LATORRE GLAUSER

Alumno ayudante de Laboratorio.

La guerra ha interesado a la industria en todas sus ramas, determinando la carestía de materias primas. Se carece de productos esenciales y hay que acudir a los sustitutos, que a veces se valorizan como mejores, o bien a economizar en el grado máximo los productos que antes se usaban sin medida.

El procedimiento de deshidratación que presentamos a estudio, economiza gran cantidad de alcohol, en especial de absoluto, cuyo precio es bastante elevado en el mercado. Entre otras ventajas descuella una rapidísima deshidratación, que reduce al mínimo el tiempo empleado en hacer un diagnóstico, evitando además el deterioro de las pequeñas biopsias al trasladarlas de unos recipientes a otros. Estas ventajas son las que comentamos y exponemos en las conclusiones de este artículo.

El procedimiento está basado en el de A. DE LAUNAY, el cual ha construido un aparato (Fig. 1), que consiste en un recipiente de cristal, con una