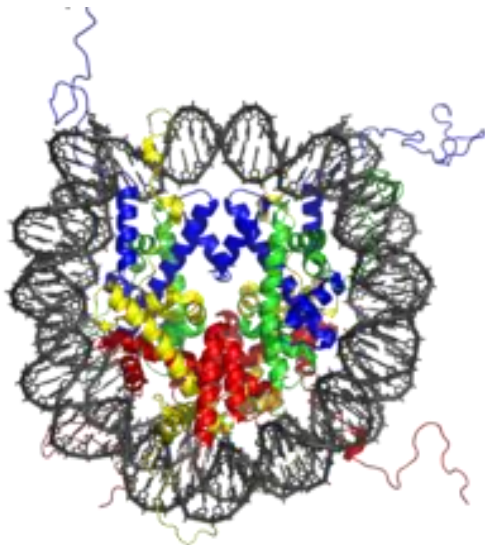


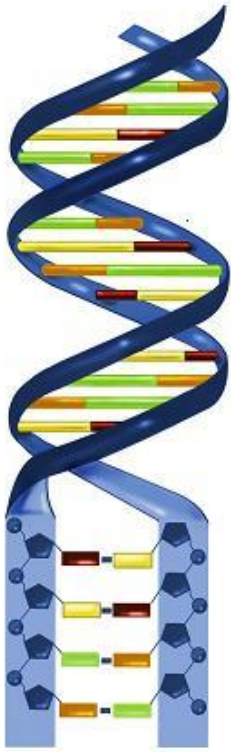
# 5

## KROMOSOMAK



Kromosoma eukariotikoan DNA-zuntza histona proteinekin elkartuta dago beti. DNA molekula erraldoia antolatzeko euskarri gisa jokatzearaz gainera, histonek gene-espresioaren erregulazioan ere parte hartzen dute (iturria: Wikipedia/Zephyris).

Kromosomak XIX. mendean deskribatu ziren: zuntzeko egitura nuklearrak dira, zelula mitosian sartzen denean ikusgai bihurtzen direnak. Gero, kromosomen analisi biokimikoak agerian utzi zuen bi osagai dituztela: DNA eta proteinak. Proteina horiek histonak dira. DNA informazioaren garraiatzailea bada, proteina kromosomikoen funtzioa, batez ere, estrukturala da: DNA molekula oso luzeak paketatzen dituzte, eta aldi berean, informazioaren espresioa kontrolatzen dute.



5-1 irudia. DNA molekula (iturria: NIGMS).

### Kromosoma eukariotikoaren oinarria DNA molekula lineal bat da

Zelula guztietan, gai genetikoaren izaera molekularra DNA da. Dakigun bezala, DNA molekulak polimeroak dira, bi harizpiz osatuak. Polimeroaren monomeroak desoxirribonukleotidoak dira, eta haien osagaiak, base nitrogenodun bat, pentosa bat eta fosfato bat dira. DNAn lau base nitrogenatu daude, adenina (A), guanina (G), timina (T) eta zitosina (Z), eta haiek definitzen dituzte DNAREN 4 nukleotidoak. Lau nukleotidoak lerokatu egiten dira, DNAREN harizpi bakoitzean sekuentzia espezifikoa bat jarraituz; sekuentzia horretan, hain zuzen, gene-informazioa kodetuta dago. Bi harizpiak osagarriak eta antiparaleloak dira, eta biribilkatu egiten dira, DNAREN helize bikoitza antolatzeko (5-1 irudia).

DNA molekula eukariotikoak linealak dira, eta oso luzeak: 22. kromosomak, giza kromosoma txikienetarikoa batek,  $48 \times 10^6$  bp dauzka (bp=base pare); *E. coli* bakterioaren DNA molekulak, ordea,  $5 \times 10^6$  bp baino gutxiago. Gainera, zelularen informazio genetikoa barreiatu dago hainbat DNA molekulatan (100 baino gehiago, zenbait espezieetan). Dena den, organismo motaren arabera, DNA molekulen kopurua oso aldakorra izan daiteke.

DNA molekula guztietako informazioak organismoaren **genoma** osatzen du. Giza kasuan, 46 molekulatan gordetzen da informazio genetikoa. Molekula horiek bata bestearen atzean jarriko balira, 2 metroko luzera izango lukete. Datu horiek kontuan izanik, pentsa liteke gizakiok dugun informazio genetikoaren kopurua oso handia dela; hala ere, DNA horretatik oso gutxi erabiltzen da.

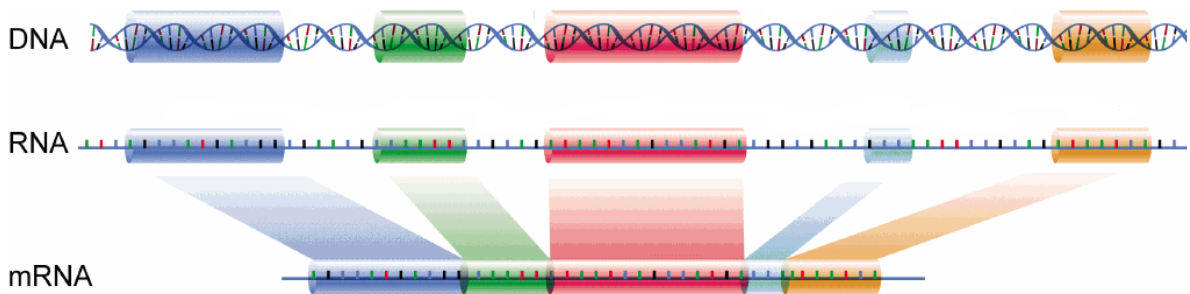
### DNA-sekuentziaren zati gehiena ez da adierazgarria zelula eukariotoetan

DNA molekulatan, informazio genetikoaren unitateak lerokatzen dira: unitate horiek geneak dira. Geneak sekuentzia adierazgarriak dira: espresatzen direnean, proteina bat (edo RNA molekula bat) sintetizatzen da; hau da, produktu bat ekoizteko balio dute. Definizio horren arabera, esan dezakegu, oro har, eukariotoetan DNA-sekuentziaren zati gehienak ez direla adierazgarriak. (Gizakiaren 22. kromosomak 700 gene baino ez ditu; *E. coli*-ren DNA molekula, berriz, hamar aldiz txikiagoa da, eta 4.000 gene baino gehiago ditu). Gainera, geneen maiztasuna (geneen kopurua kromosomaren eremu jakin batean) ez da uniforme: zenbait kromosomatan gene asko daude, eta beste batzuetan oso urriak dira; era berean, zenbait eremutan geneak elkarrengandik oso gertu daude, eta beste zenbaitetan, berriz, oso urrun.

Bestalde, genearen sekuentzia osoa ere ez da adierazgarria. Gene eukariotikoan bi sekuentzia mota bereizten dira: exonak

5-2 irudia. Sekuentzia adierazgarriak eta ez-adierazgarriak gizakiaren [22. kromosoman](#) (iturria: NCBI).

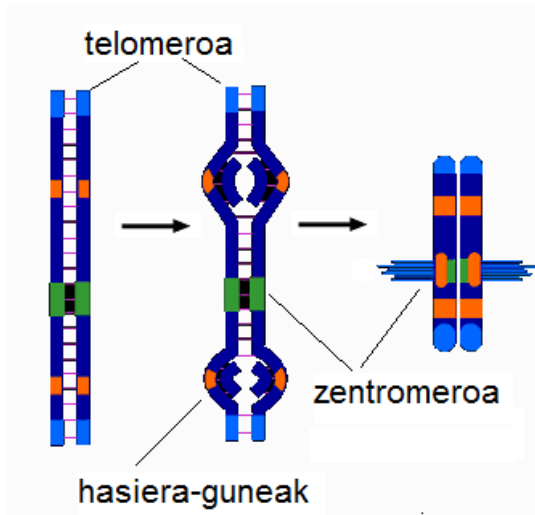
eta intronak. Exonak sekuentzia adierazgarriak dira, intronak, ordea, transkribatzen dira (RNA molekulan agertuko dira), baina gero ezabatu egiten dira, eta ez dira itzultzen proteina sintetizatzen denean. Gene askotan, intronak exonak baino handiagoak eta ugariagoak dira. Gene eukariotikoak, beraz, oso luzeak dira, eta sekuentzia ez-adierazgarrien proportzio oso altua dute (hori dela eta, 400 aa-ko proteina bat sintetitzeko genearen batez besteko tamaina 27.000 bp-koa da).



5-3 irudia. Gene eukariotikoa: intronak eta exonak (iturria: Wikipedia).

### Sekuentzia errepikagarriak oso ugariak dira genoma eukariotikoan

Genoma eukariotikoa, beraz, sekuentzia ez-adierazgarritz beteta dago; orduan, nolakoak dira sekuentzia horiek, eta zertarako balio dute? DNA-sekuentzia batzuk beharrezkoak dira kromosoma eukariotikoa osorik mantentzeko, DNAren erreplikazioa gertatzeko eta bi DNA molekula berriak banatzeko. Zehazki, honako hauek dira sekuentzia horiek (5-4 irudia): zentromerikoa (bat), telomerikoak (bi) eta erreplikazioaren hasiera-guneak (oso ugariak gehienetan, eta DNA molekulan barreiaturik).



5-4 irudia. Kromosoma eukariotikoa eraikitzeke ezinbesteko sekuentziak: zentromeroa, bi telomeroak eta hasiera-guneak.

Bestalde, genoma eukariotikoaren proportzio oso altu bat sekuentzia errepikagarritz osatuta dago (gizakian, ia genomaren erdia). Sekuentzia horiek mota askotakoak dira. Batzuk kromosomaren eremu konkretu batean batzen dira, zentromeroan, esaterako (DNA satelitea izenekoak). Baina gehiena genoma osoan zehar barreiatzen da. Gizakian, Alu sekuentziak (300 bp) milioika aldiz errepikatzen dira (genomaren % 13). Ez dago argi, baina badirudi funtzio erregulatzailea izan dezaketela, gene-espresioa edo proteinen sintesia kontrolatzeko.

### Kromosoma eukariotikoan DNA inoiz ez dago biluzik, beti proteinekin elkartuta dago

DNA molekula eukariotikoak luzeegiak dira biluzik egoteko; proteinekin elkartu ondoren, berriz, egitura ordenatua sortzen da, eta askoz laburragoa gainera: elkarte hori DNA molekula biluzia baino 1.000 aldiz laburragoa da. Izan ere, egitura horretan DNA oso estuki paketatuta geratzen da, baita interfasean ere, hau da, zelula zatiketan ez dagoenean. Hala ere, kromatinan erreakzioak gertatzen ari dira etengabe (transkripzioa, esaterako), eta erreakzio horiek zuzentzen dituzten eragileek (entzimak, faktore erregulatuak, eta abar) paketatze hori gainditu behar dute DNA molekulataraino heltzeko. Horrek adierazten du kromatinaren egitura dinamikoa dela, hau da, oinarrizko egitura mantentzen bada ere, berrantolaketak oso ugariak direla.

### Histona proteinak nahitaezkoak dira kromosoma eukariotikoa eraikitzeko

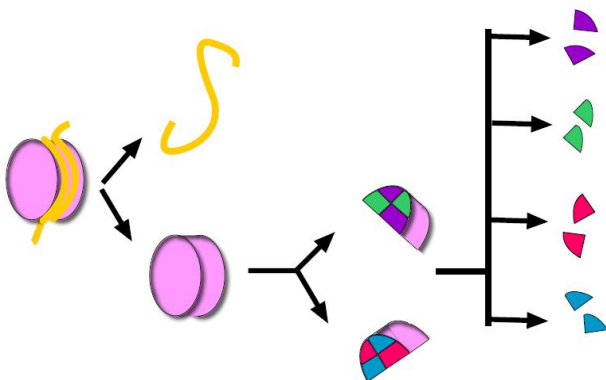
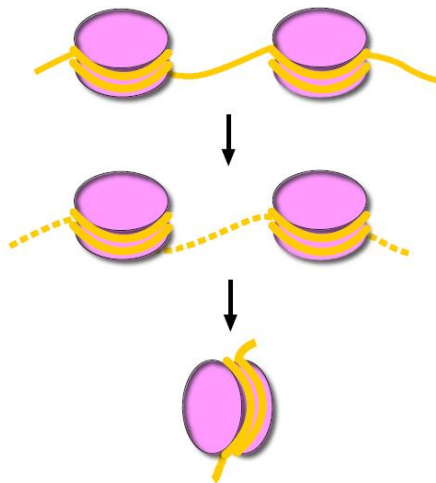
DNArekin elkartzen diren proteinak, kromosoma eukariotikoa antolatzen dutenak, **histonak** dira. Oso proteina txikiak dira (102-135 aa) eta kalkulatu da 60 milioi histona molekula behar direla giza zelulen 46 DNA molekulak paketatzeko. Histonak, beraz, oso ugariak dira; izan ere, histonen masa DNArena baino handiagoa da.

Histonak proteina basikoak dira (lisina eta arginina oso ugariak dira), eta, ezaugarri horrengatik, erraz elkartzen dira izaera negatiboa duten azido nukleikoekin. Bost histona deskribatu dira: H1, H2A, H2B, H3 eta H4. H1 izan ezik, histonak kontserbatu egin dira eboluzioan zehar: ia aa sekuentzia bera dago organismo eukariotiko guztietan, segur aski histonen sekuentziaren aldaketak, kasu gehienetan, hilgarriak izan direlako. Histona horiek, hain zuzen, kromatinaren unitate estrukturala sortzen dute: nukleosoma.

### Nukleosoma kromatinaren oinarrizko egitura da

Kromatinaren oinarrizko egitura agerian jartzen da esperimentalki kromatinaren deskondentsazioa eragiten badugu. Deskondentsazio maximoa lortzen denean, kromatinak perlatzko koilare baten antza hartzen du, non DNA molekula haria eta perlatzko nukleosomak diren: **zuntz nukleosomikoa** da. Nukleosoma histonaz osatutako disko-itxurako egitura bat da (5-5 irudia). Disko hori inguratuz, DNA-zuntza biribilkatuta dago (bi aldiz, hain zuzen, 146 bp). Giza zeluletan, batez beste, 30 milioi nukleosoma daude; haiei esker, DNA molekula heren bat laburrago bihurtzen da.

Zuntz nukleosomikoa entzimatikoki apur daiteke, nukleosomen arteko zubiak degradatzen dituzten nukleasen bidez (zubiak nukleosomen artean dauden DNAREN loturak dira, hau da, DNA biluzia). Askatzen den nukleosoma bakoitzean honako elementu hauek bereizten dira: 146



5-5 irudia. Nukleosoma: DNA (146 bp) eta 8 histona.

nukleotidoko DNA zati bat eta 8 histona; zehazki, 2 H2A, 2 H2B, 2 H3 eta 2 H4 (5-5 irudia). Histonak beren artean elkartzen dira, konplexu trinko bat sortuz, baina histona bakoitzaren eremu bat (amino muturreko eremua) konplexutik irteten da: horiek histonen isatsak dira.

### Nukleosomak berrantolatu egin daitezke, beharren arabera

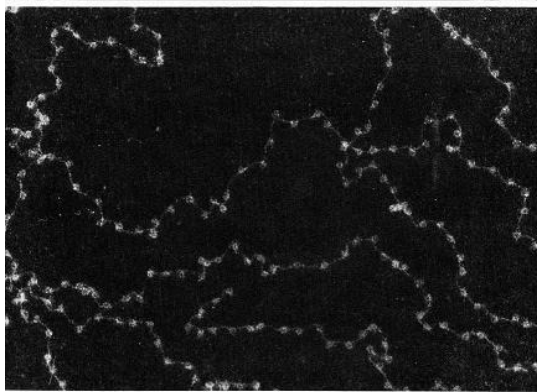
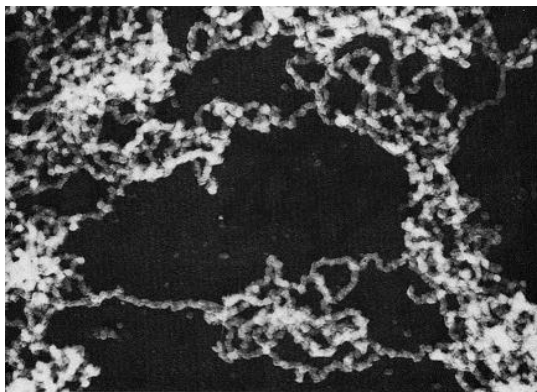
DNAREN eta histona nukleosomikoen arteko lotura oso estua da: 142 hidrogeno-lotura ezartzen dira bi elementu horien artean nukleosoma bakoitzean. Lotura ez da espezifikoa, hau da, histonek ez dute ezagutzen sekuentzia espezifikorik; beraz, nukleosomen kokapena nahiko uniforme da DNA molekulan; hala ere, zenbait sekuentzian errazagoa izango da DNAREN biribilkapena; alde horretatik, nukleotido-sekuentziak baldintzatzen du nukleosomen kokapen zehatza. Hala ere, askoz eragin handiagoa dauka DNAREkin elkartzen diren proteinen presentziak. Proteina horiek nukleosomen eraketa eragotz dezakete DNAREN zati horretan, edo, alderantziz, nukleosomak egonkortu.

Bestalde, nukleosomen berrantolaketa gerta daiteke DNAREN eremu horretan gertatzen diren prozesuen arabera, esate baterako, gene baten espresioa edo DNAREN konponketa. Aldaketa horietaz arduratzen diren eragileei **kromatinaren berrantolatzeko konplexuak** deritze: konplexu proteikoak dira, gutxienez 10 azpiunitatez osatuak. Konplexu horiek, lokalki eta modu iragankorrean, histona nukleosomikoen askapena eragin dezakete, DNAREN paketatzea lasaiago bihurtzeko edota nukleosomaren kokapena aldatzeko. Lan hori egiteko, ATPa erabili behar dute.

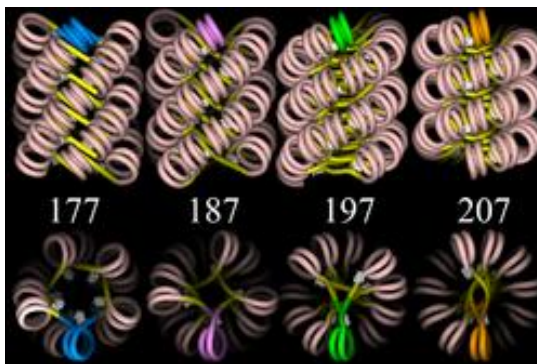
### Nukleosomak paketatzen dituzten 30 nm-ko kromatina-zuntza sortzeko

Zuntz nukleosomikoa kromatinaren lehenengo paketatze-maila da, baina kromatina, zelula gehienetan, ez da horrela agertzen, kondentsatuago baizik. Hurrengo paketatze-mailan, nukleosomak ordenan jartzen dira, elkarrengandik oso gertu, egitura laburragoa eta lodiagoa sortzeko: **30 nm-ko zuntza**.

Nukleosomen paketatzea azaltzeko, “zig-zag” eredu proposatu da (5-6 irudia). Ereduaren arabera, 30 nm-ko zuntza oso malgua da, eta trinkoago edo lasaiago egon daiteke, akordeoi bat bezala; nukleosomak gertuago ala urrunago egon daitezke. Gainera, noizbehinka DNARI lotzen zaizkion proteinak ager daitezke; horiek zuntzaren antolaketa uniforme eteten dute. Bi mekanismo proposatu dira 30 nm-ko zuntzaren eraketa azaltzeko. Alde batetik, H1 histona (nukleosomaren osagaia ez dena) nukleosomari lotzen zaio, eta DNA internukleosomikoen norabidea aldatzen du, nukleosomak bata besterantz bultzatuz. Bestalde, histonen isatsak ere inplikaturik daude: ondoan dauden nukleosomak isatsen bidez elkartzen dira zuzenean.



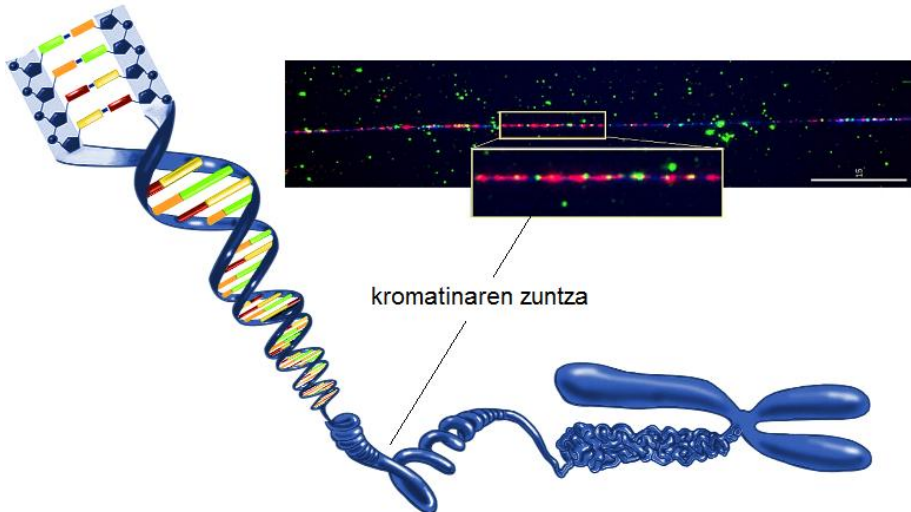
A)



B)

**5-6 irudia.** A) 30 nm-ko zuntza eta zuntz nukleosomikoa (iturria: The Cell: An Image Library/Don W.Fawcett). B) Nukleosomen paketatzea 30 nm-ko zuntzean: lau aukera (iturria: Wikipedia).

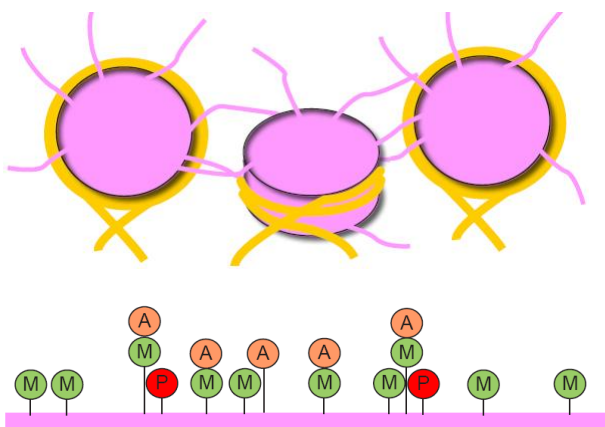
Oraindik eztabaidan badago ere, interfaseko zelulan 30 nm-ko zuntza tolestuta egon daiteke, kiribil handiak sortuz (5-7 irudia). Kiribil horiek kromatinaren zuntzaren eremu handiak dira, bakoitza 20.000-100.000 nukleotidoz osatua. Kiribilak lerrokatu egiten dira kromosomaren ardatzean. Ardatza izaera proteinikoa omen da; hala ere, oraindik ez dakigu nola aingurutzen den zuntz kromatinikoa egitura horretan.



5-7 irudia. Kromatinaren paketatze-mailak (iturria: NIGMS).

### DNAREN paketatze-maila altuagoa da heterokromatina-eremuetan

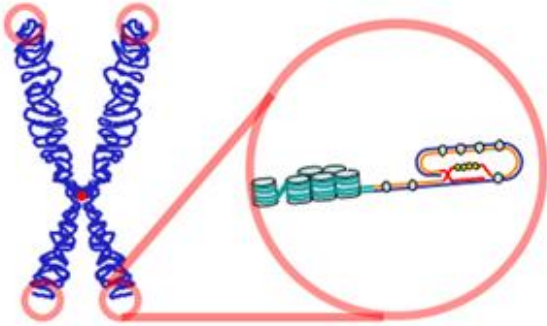
Mikroskopiaren bidez ikusita, nukleoan bi kromatina mota bereizten dira: eremu kondentsatuenak heterokromatina deitzen dira (zelula tipiko batean, % 10); besteak eukromatina osatzen dute. Zein kondentsazio-mailari dagokio kromatina mota bakoitza? Eukromatinaren osagaiak, batez ere, 30 nm-ko zuntza eta zuntzak sortzen dituen kiribilak izaten dira. Heterokromatina-eremuan, zuntza oso egitura trinkoa da, baina oraindik ez dakigu nola dagoen antolatuta; segur aski proteina ez-histona asko egongo dira inplikaturik prozesu horretan.



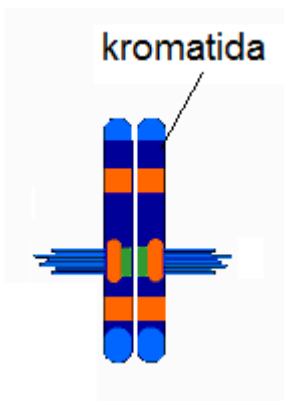
5-8 irudia. Histona nukleosomikoen isatsak eta gerta daitezkeen eraldaketak.

Heterokromatina kromosoma guztietan ager daiteke, hainbat eremutan. Eremu horietan gene gutxi dago (edo bat ere ez); hori dela eta, klasikoki onartu da alderantzizko erlazioa dagoela heterokromatinaren presentziaren eta gene-adierazpenaren artean. Gainera, eremu eukromatiniko bat heterokromatina bihurtzen bada, han dauden geneak isildu egiten dira gehienetan, oso zelula espezializatuetan gertatzen den bezala: erabiltzen den gene kopurua askoz mugatuagoa da zelula horietan, eta heterokromatinaren proportzioa askoz altuagoa da. Hala ere, badaude salbuespenak ere: genearen espresio handia eremu heterokromatinikoan gertatzen da.

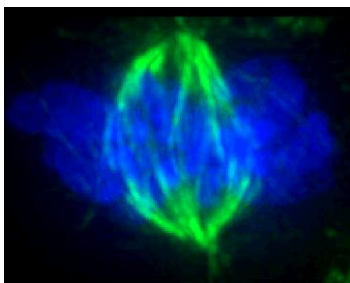
Nola sortzen da heterokromatina?. Badirudi histona nukleosomikoen eraldaketa kobalenteak funtsezkoak direla;



**5-9 irudia.** Telomeroa. DNAREN harizpi bat luzeagoa da, eta proteinekin elkartzen da (iturria: Wikimedia).



A)



B)

**5-10 irudia.** A) Kromosoma mitotikoa. B) Kromosomak (urdina) ehoardatz mitotikoan (berdea) ainguratzen dira zentromeroaren bidez (iturria: Wikimedia).

zehazki, H4 histonaren desazetilazioa eta H3 histonaren metilazioa daude inplikaturik. Eraldaketa horiek konplexu proteiko batek ezagutzen ditu, DNAREN lotzen zaio, eta eremu horren paketatzea eragiten du (5-8 irudia). Edonola ere, heterokromatinaren egoera nahiko dinamikoa da: aldameneko eremuetara heda daiteke, edo desagertu egin daiteke; baina, behin agertuz gero, irauteko joera dauka, eta, zelula ugaltzen bada, ondorengora transmititzen da.

### Zentromeroak eta telomeroak eremu heterokromatinikoak dira

Eukromatinaren proportzioa oso handia bada ere, heterokromatina beti agertzen da kromosomaren bi eremutan; horiek zentromeroa eta telomeroak dira.

Zentromeroak DNA-sekuentzia espezializatuak dira. Funtsezkoak dira DNAREN erreplikazioaren ondorioz sortzen diren bi DNA molekula lotuta mantentzeko, eta gero, mitosian modu egokian banatzeko. Organismo askotan, zentromeroa milaka eta milaka aldiz errepikatzen diren sekuentzia laburrez osatuta dago. Giza kasuan, sekuentzia horiei (171 nk) DNA satelite deritze eta gutxienez 100.000 nk-ko sekuentzian zehar hedatzen dira. Eremu horretan proteina batzuk biltzen dira heterokromatina zentrikoa sortzeko. Zentromeroko DNA-sekuentzia berberak kokapen ez-zentromerikoetan ere aurkitu izan dira; beraz, ez dago argi nola eragiten duen DNA sateliteak zentromeroaren antolaketan.

Telomeroak kromosomen bukaerak dira. Beharrezkoak dira kromosoma osorik mantentzeko eta kromosomaren erreplikazioa modu egokian osatzeko. Hemen ere sekuentzia errepikagarriak daude (G ugari duten sekuentzia motzak), eta ia aldatu gabe iraun dute eboluzioan zehar: oso antzekoak dira organismo gehienetan. Giza telomeroa 10.000 nk-ko eremu batean hedatzen da, batez beste, eta errepikatzen den sekuentzia GGGTTA nukleotidoez osatuta dago. Gainera, telomeroaren azken zatia harizpi bakun batez osatuta dago, hau da, eremu horretan ez dago helizerik; hala ere, harizpi bakuna tolestu egiten da, eta DNA-helizerarekin elkartzen da (5-9 irudia).

Bestalde, badirudi telomero osoa ere tolesten dela, eta proteinekin elkartzen dela, heterokromatina-eremu bat sortzeko. Kromosoma-bukaerak, beraz, antolaketa espezifikoa du (5-9 irudia). Kromosoma apurtzen denean, agerian geratzen diren bi muturrak eta benetako telomeroa oso desberdinak dira; horregatik, apurketa bat gertatzen denean, zelulak erraz detekta dezake.

### Kromosoma mitotikoek kromatinaren paketatze-maila altuena dute

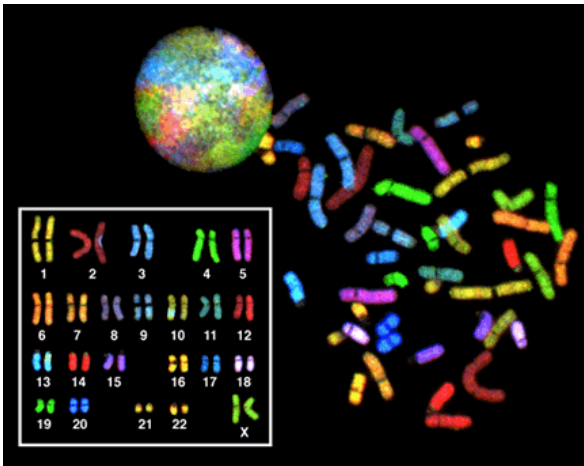
Zelula mitosian dagoenean, kromosomak erraz bereizten diren egiturak bihurtzen dira; izan ere, kromosomak XIX. mendean

deskribatu ziren. Kromosoma mitotikoak oso egitura trinkoak dira; beraz, kromosoma interfasekoek kondentsazio-prozesu bat jasan behar dute. Prozesua osatzen denean, kromosomaren itxura guztiz desberdina da; hala ere, luzeran bakarrik, 10 aldiz laburragoak baitira.

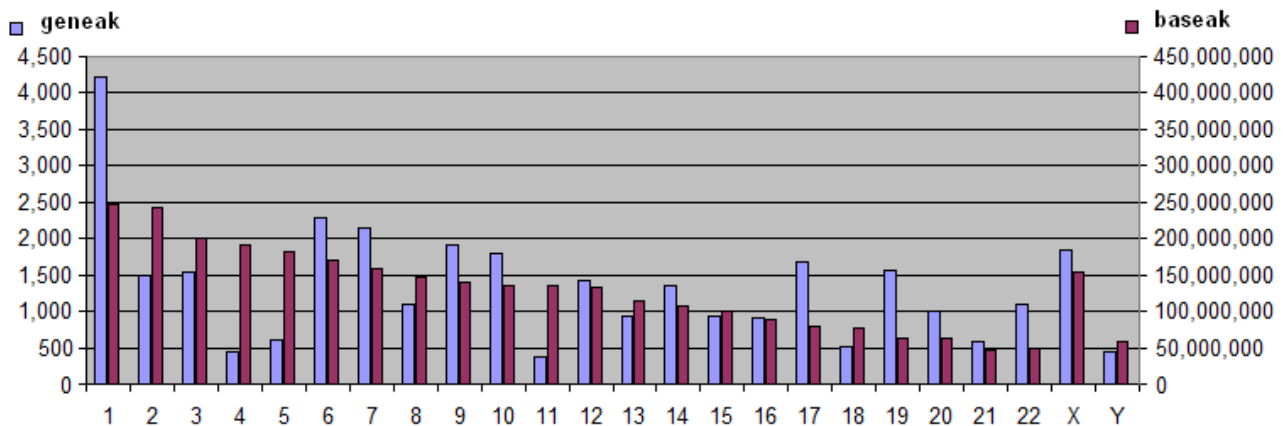
Kromosoma metafasekoen egitura aztertzen badugu, ezaugarri bat berehala agertzen da: paraleloki kokaturiko bi elementuz osatuta dago. Elementu bakoitzari **kromatida** deritzo. Kromatidak DNA molekula bikoiztu ondoren eraikitzen dira; horregatik, berdin-berdinak dira (kromatida senideak). Kromatidak zentromeroaren bidez lotuta daude (5-10 irudia).

Kromatiden paketatzea aldi berean gertatzen da, baina prozesua independentea da kromatida bakoitzean (5-5 irudia). Prozesuaren zehaztasunak ez daude argi, baina zenbait eragile identifikatu dira, hain zuzen ere, **kondentsinak** izeneko proteinak. Dimeroak dira, eta ATParen energia erabiltzen dute zuntz kromatinikoa tolesteko eta sortzen diren kiribilak lotuta mantentzeko, eta, azkenik, bi kromatidetan paketatzeko. DNA-zuntza oso luzea denez, kondentsina molekula ugari behar dira; hori dela eta, kromosoma mitotikoaren osagai nagusiak dira.

Mitosiaren lehenengo fasean (profasean) hasten da kromosomaren paketatzea, baina kondentsazio maximoa metafasean lortzen da. Kromosoma metafasekoak (eta prometafasekoak ere bai) egitura handiak dira, eta nork bere tamaina eta itxura dauka; hori dela eta, erraz identifikatzen dira. Halaber, kromosomak isolatu ondoren sailka daitezke, tamainaren eta zentromeroaren posizioaren arabera. Horrela, organismoaren **kariotipoa** lortzen da (5-11 irudia). Kariotipoak, beraz, DNA molekula guztien luzera adierazten du, baina ez du islatzen kromosoma bakoitzaren geneen maiztasuna (5-12 irudia).



5-11 irudia. Giza kariotipoa (iturria: Wikipedia).



5-12 irudia. Giza-kromosomak: gene-kopurua eta base-kopurua (iturria: Wikipedia).



## GAIA JORRATZEKO GALDERAK

- Zer sekuentzia mota daude DNA eukariotikoan?
- Nolakoak dira gene eukariotikoak?
- Non daude kokatuta sekuentzia errepikagarriak kromosoma eukariotikoan?
- Zein da kromatinaren oinarritzko egitura?
- Zergatik paketatzen da DNA?
- Nola antolatzen da kromatina 30 nm-ko zuntzean?
- Zein da eukromatinaren eta heterokromatinaren arteko desberdintasuna?
- Zein da kromatinaren paketatze-maila, interfaseko zelula batean?
- Nola dago antolatuta zentromeroa, eta zertarako balio du?
- Nolakoak dira kromosomaren telomeroak?
- Nola dago antolatuta kromosoma mitotikoa?
- Zer da kariotipoa, eta nola egiten da?