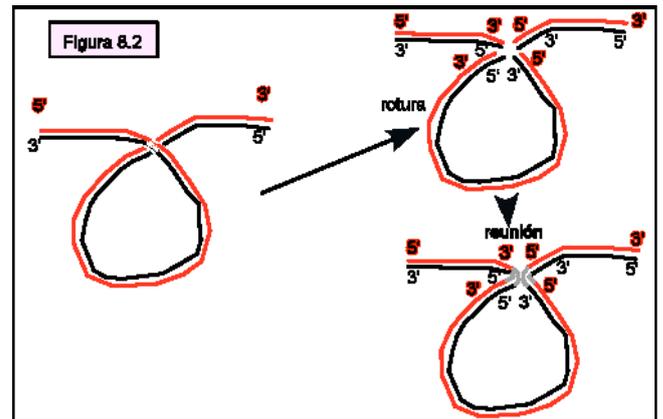
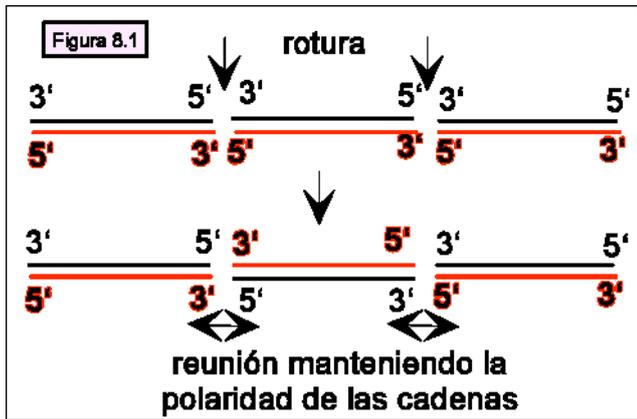


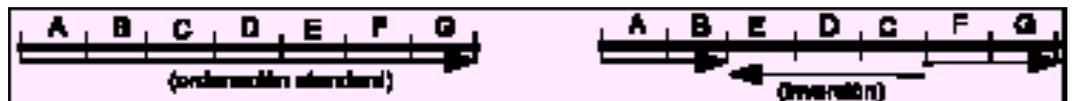
INVERSIONES: (Definición de Sturtevant en 1926)

La inversión es un cambio genético estructural por el que un segmento cromosómico cambia de sentido dentro del propio cromosoma (Fig. 8.1).

La inversión, que en principio es un fenómeno intersticial, supone 2 puntos de rotura y 2 de reunión y puede producirse según el modelo explicado en las deleciones (Fig. 8.2).



En un esquema general, la inversión sería:



Las inversiones son anomalías estructurales que implican a un solo cromosoma y no tienen ni pérdida ni ganancia de material hereditario

Clasificación: Atendiendo al número de inversiones que se presenten en un cromosoma se clasifican en:

SIMPLES: Sólo se invierte un segmento de un cromosoma.

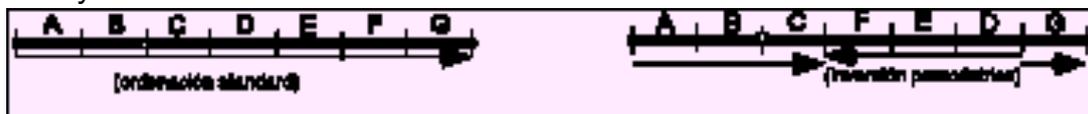
COMPLEJAS: Se invierten varios segmentos de un cromosoma. (En una compleja hay varias simples).

Por otra parte, y para cualquier **inversión simple**, si se atiende a la posición del centrómero se pueden establecer dos tipos de inversiones:

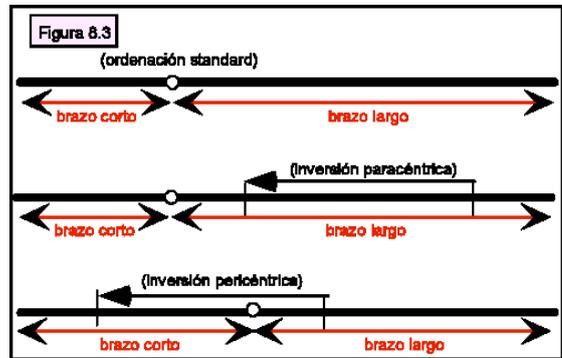
PERICÉNTRICAS: (Fueron descritas por primera vez por Sturtevant y Beadle en 1936 y el nombre de pericéntricas se lo dió Muller dos años más tarde). Ambos puntos de inversión (puntos de rotura y reunión) están en brazos cromosómicos diferentes. También se pueden definir como aquellas en las que el segmento invertido incluye al centrómero y por ello pueden modificar la morfología del cromosoma. Son sinónimos de inversiones pericéntricas: inversiones transcéntricas, eucéntricas, transcinéticas y simétricas.



PARACÉNTRICAS: Los dos puntos de inversión se encuentran situados en el mismo brazo cromosómico o bien son aquellas en las que el segmento invertido no incluye al centrómero. Son sinónimos de inversiones paracéntricas: acéntricas, discéntricas, paracinéticas y asimétricas.



Es de especial interés en las inversiones que las paracéntricas no modifican la forma del cromosoma, mientras que las pericéntricas suelen modificar la relación entre los brazos cromosómicos (Fig. 8.3).



INVERSIONES COMPLEJAS: También pueden clasificarse en varios tipos diferentes, independientemente de que contengan inversiones simples pericéntricas o paracéntricas. Los criterios de clasificación de las inversiones complejas hacen referencia a la posición relativa de las inversiones entre sí.

INVERSIONES INDEPENDIENTES: Los segmentos invertidos están separados por otro no invertido.



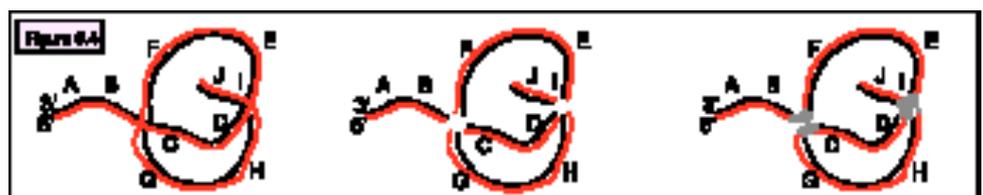
INVERSIONES EN TÁNDEM: Los segmentos invertidos están adyacentes.



INVERSIONES SOLAPANTES: Parte de una inversión está incluida en otra que además tiene otra parte no común con la primera.



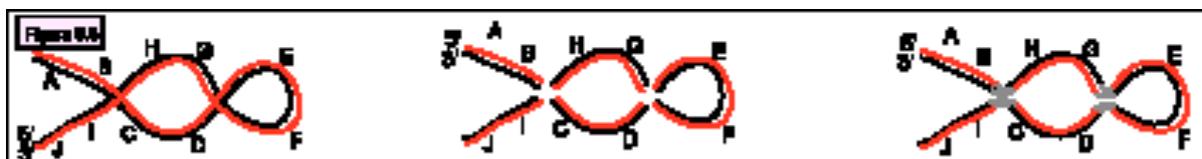
Esta definición parece indicar que las dos inversiones se suceden en el tiempo, una se dio antes que la otra; aunque esto es lo que ocurre normalmente, también se pueden producir dos inversiones solapantes simultáneamente pero tienen que producirse a la vez dos procesos de rotura y reunión dobles (4 roturas y 4 reuniones) (Fig. (8.4).



INVERSIONES INCLUIDAS: Un segmento cromosómico está invertido dentro de otro segmento que está invertido a su vez.



Con esta definición se trata de no presuponer orden temporal en la producción de las inversiones que, aunque parece poco probable, pues tienen que ocurrir simultáneamente 4 roturas y reuniones, pueden darse en el mismo momento (Fig. 8.5).



CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS: Las inversiones, como no suponen ni pérdida ni ganancia de material hereditario no producen generalmente fenotipos anómalos en los portadores tanto homocigotos como heterocigotos (al menos cuando los puntos de inversión no interrumpen una función génica).

Las inversiones alteran internamente los grupos de ligamiento, en homocigosis por la modificación relativa de las distancias genéticas entre genes dentro y fuera de la inversión y en los heterocigotos, como se verá al estudiar el comportamiento meiótico, por la formación de gametos desequilibrados.

EFEECTO DE POSICIÓN VARIEGADO: (Muller 1930) En inversiones, al igual que en otras alteraciones cromosómicas, la modificación de la ordenación cromosómica puede hacer que genes situados en zonas eucromáticas pasen a estar en las proximidades de zonas heterocromáticas. En estos casos se acepta que pueden producirse, a veces, no siempre, en algunas células sí y en otras no, la represión de alguno de los genes desplazados por heterocromatinización. Esta variación entre células de un individuo da lugar a la manifestación de un fenotipo variegado. El fenómeno recibe el nombre de "Efecto V" o efecto de posición variegado. La cantidad de genes que sufren variegación es inversamente proporcional a la distancia entre los genes y la heterocromatina. (Ver páginas -03.04- y -03.05-).

COMPORTAMIENTO MITÓTICO: En los portadores para inversiones, tanto en homocigosis como en heterocigosis las mitosis son normales por lo que deben tener un desarrollo normal. Los problemas pueden producirse por la inactivación de algún gen a causa de los puntos de inversión o el efecto de posición. Otra cosa es lo que les puede suceder a los descendientes de heterocigotos para una inversión ya que, como se verá en el comportamiento meiótico, pueden tener desequilibrios en la dotación genética.

COMPORTAMIENTO MEIÓTICO: En los individuos homocigotos para una inversión, sea cual sea el tipo, las meiosis son normales ya que el apareamiento de los cromosomas homólogos no encuentra ningún problema en su progresión. Los gametos que se forman son todos portadores de la inversión pero en ningún caso problemáticos para la supervivencia del cigoto.

Sin embargo, en los heterocigotos, al tender los cromosomas homólogos al máximo de apareamiento, se forma un bucle y los sobrecruzamientos en la zona invertida pueden producir desequilibrios génicos en los gametos.

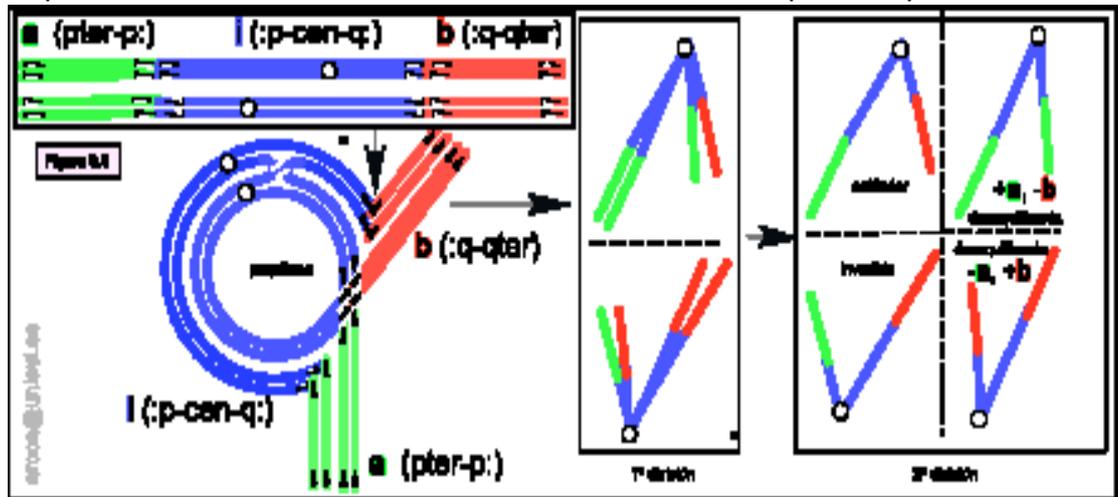
Por otra parte el comportamiento de los heterocigotos es diferente si la inversión es pericéntrica o paracéntrica por lo que se deben analizar de modo independiente.

INVERSIONES PERICÉNTRICAS EN HETEROCIGOSIS: (Fueron descritas por primera vez por Sturtevant y Beadle en 1936 y el nombre de pericéntricas se lo dió Muller dos años más tarde). Si la inversión es pequeña puede ocurrir que no se forme bucle, no haya apareamiento en esa zona y la meiosis es regular con 1/2 de gametos de ordenación estándar y 1/2 portadores de la inversión. También hay que tener en cuenta en las inversiones pericéntricas que la frecuencia de sobrecruzamientos en las zonas proximales (cerca del centrómero) suelen ser muy bajas en la mayoría de los organismos estudiados.

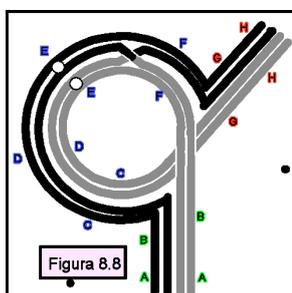
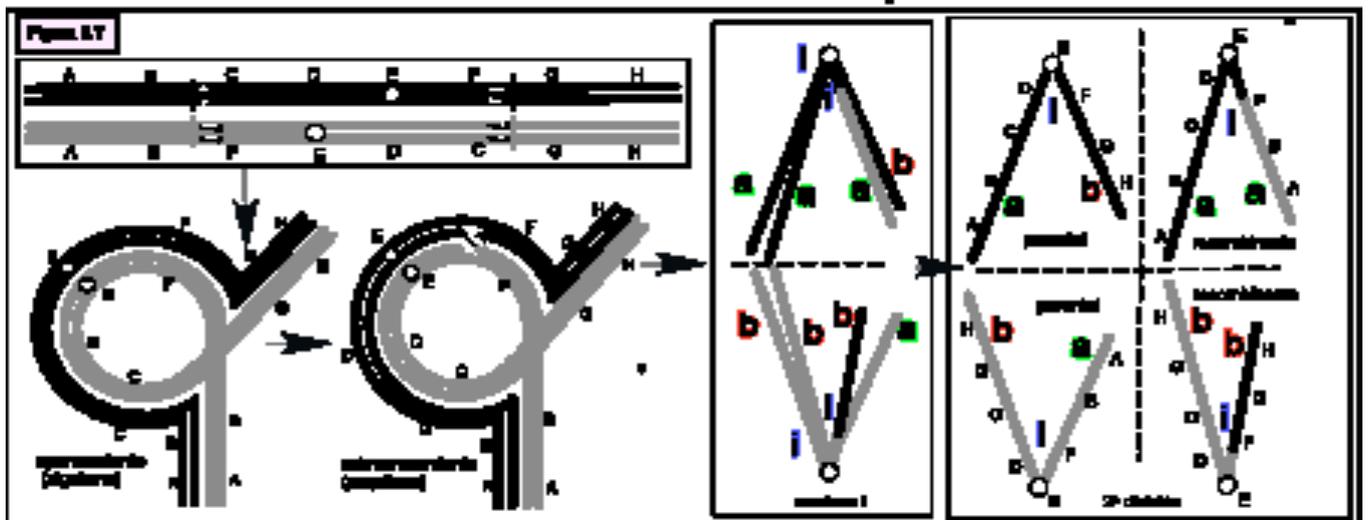
Con una inversión suficientemente grande como para aparear los homólogos formando bucle, el comportamiento es el siguiente: Si no se producen sobrecruzamientos en la zona invertida (no importa los que se den fuera) los gametos serán todos normales, 1/2 portadores de la inversión y 1/2 con la ordenación estándar.

Cuando se produce un sobrecruzamiento en la inversión, no importa el punto exacto, los gametos resultantes serán:

1/4 ordenación estándar; 1/4 portadores de la inversión; 1/2 desequilibrados (1/4 +a, -b; y 1/4 -a, +b) (Fig. 8.6).

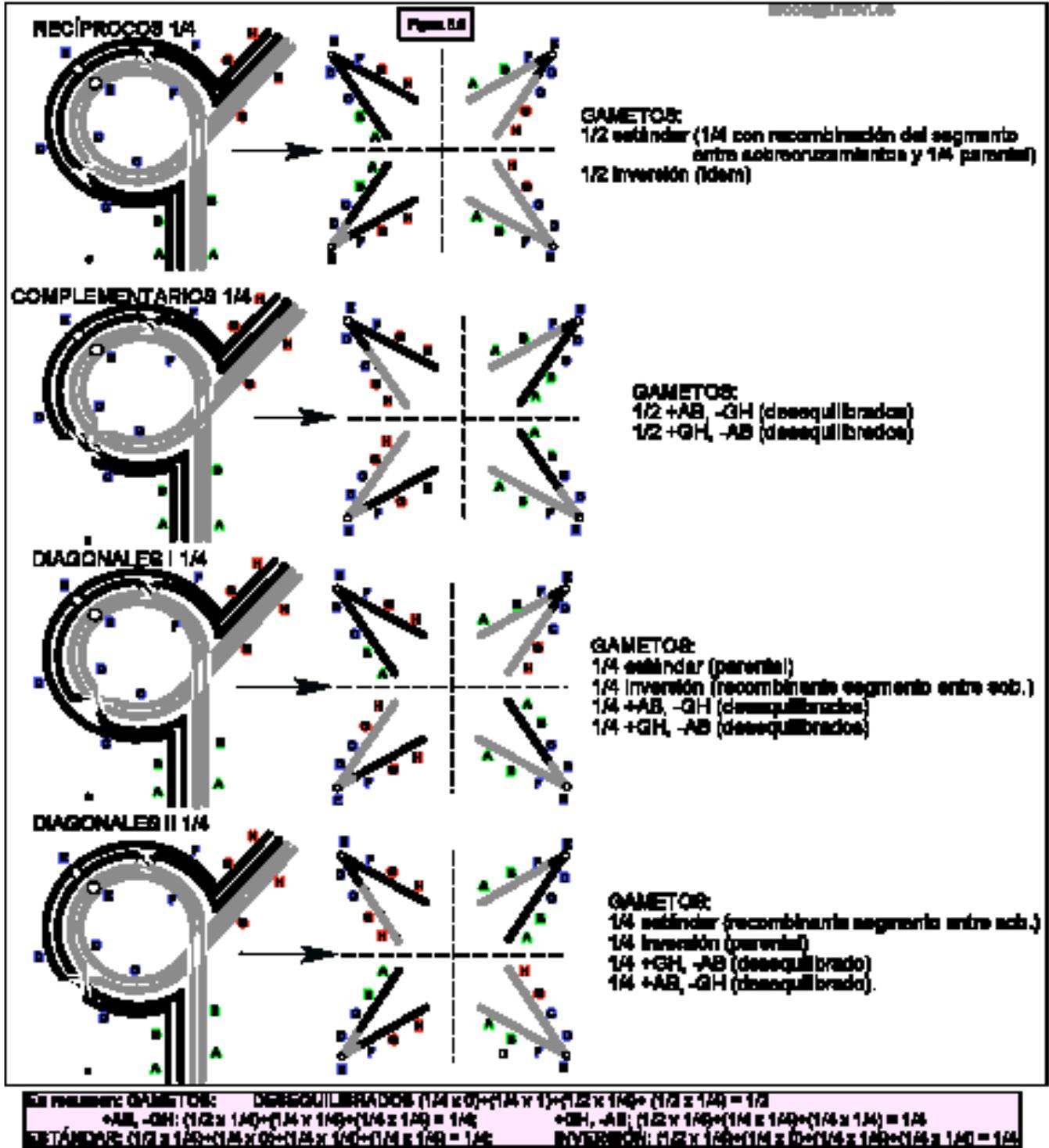


Representando los homólogos de diferente color para distinguir los cromosomas con ordenación parental de los recombinantes, se observa que éstos son los portadores de desequilibrio (Fig. 8.7).



Si se supone un sobrecruzamiento en la zona invertida entre dos cromátidas cualesquiera (Fig. 8.8), y si en la zona invertida se produce un segundo sobrecruzamiento, interesa considerar las cromátidas que intervienen en el segundo respecto al primero. Se supone que la intervención de una cromátida en un sobrecruzamiento no favorece ni desfavorece que esa misma cromátida intervenga en el otro sobrecruzamiento (no hay interferencia de cromátidas). Los dos sobrecruzamientos pueden ser: RECÍPROCOS (mismas cromátidas en

1° y 2° sobrecruzamiento). **COMPLEMENTARIOS** (distintas cromátidas en 1° y 2°). **DIAGONALES I** (en 2° interviene sólo una cromátida (estándar) del 1°). **DIAGONALES II** (idem con cromátida portadora de inversión). A cada uno se le supone probabilidad 1/4 (Fig. 8.9).

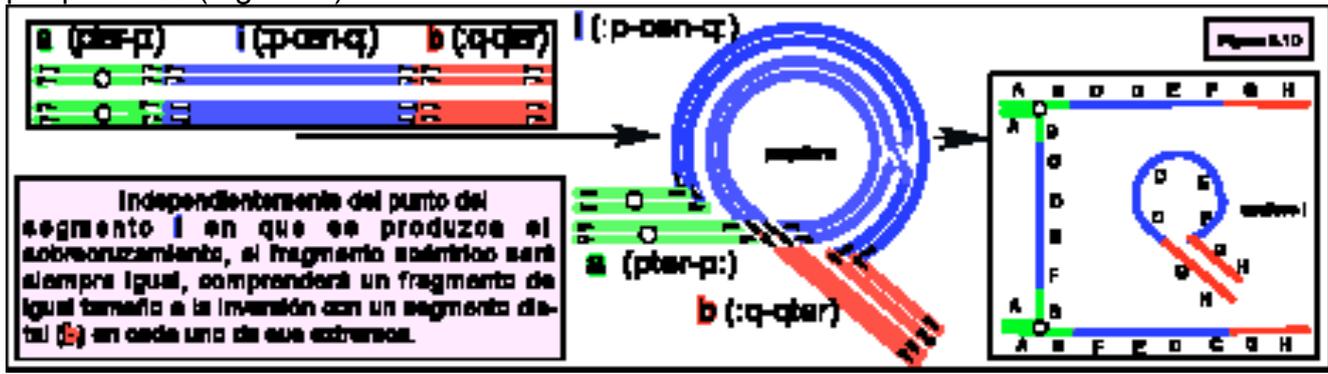


Las frecuencias son las mismas que con un solo sobrecruzamiento en la zona invertida pero en algunos gametos recombinan en la zona de la inversión el segmento entre los dos sobrecruzamientos.

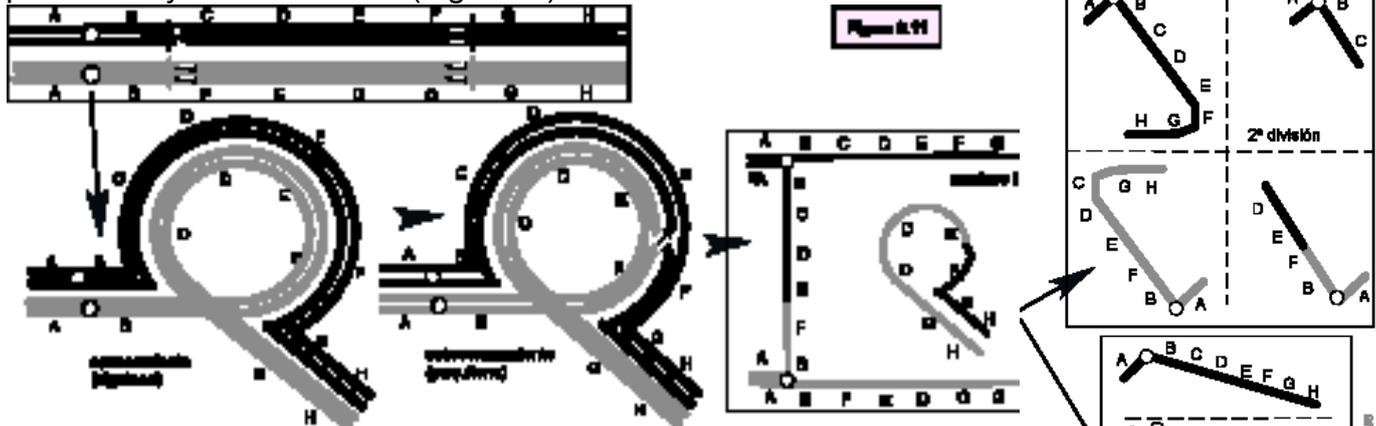
En este caso no importa la disposición de los planos de división (perpendiculares o paralelos), todos los productos meióticos tienen la misma probabilidad de acabar convertidos en gametos.

INVERSIONES PARACÉNTRICAS EN HETEROCIGOSIS: También estudiadas por Sturtevant y Beadle en 1936. Cuando no aparean en el segmento invertido, al igual que si no se producen sobrecruzamientos en el segmento invertido, no hay ningún problema en la formación de gametos 1/2 estándar y 1/2 con inversión.

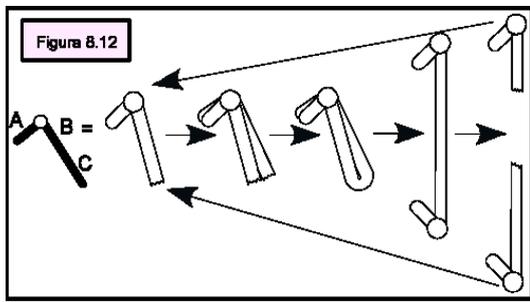
Si como consecuencia del apareamiento se forma un bucle y se da un sobrecruzamiento en el segmento invertido, en anafase I se forma un puente y un fragmento acéntrico que acaba por perderse (Fig. 8.10).



Representando los homólogos de diferente color se pueden identificar combinaciones parentales y recombinantes (Fig. 8.11).



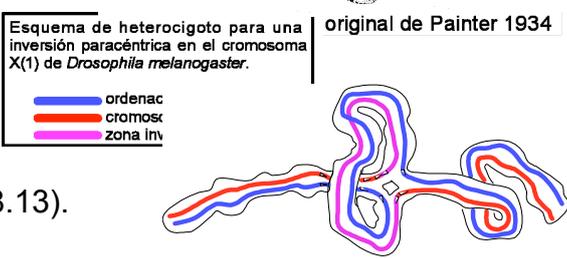
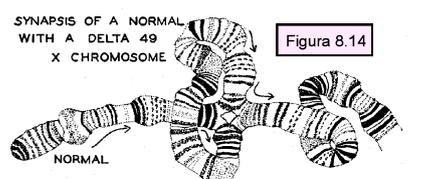
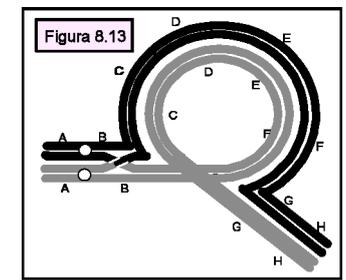
Si se forman 4 productos meióticos dos serán desequilibrados, uno equilibrado con ordenación estándar y otro equilibrado con ordenación invertida. Los desequilibrados, que siempre lo son por defecto, en las mitosis siguientes entrarán en ciclos de fusión-puente-rotura, su desequilibrio se irá acentuando y terminarán por no ser viables (Fig. 8.12)



En algunas meiosis femeninas los planos de división son paralelos de tal manera que el puente de anafase I queda en la zona central y los cromosomas equilibrados en los extremos. Como los gametos se forman en uno de los extremos, nunca serán desequilibrados.

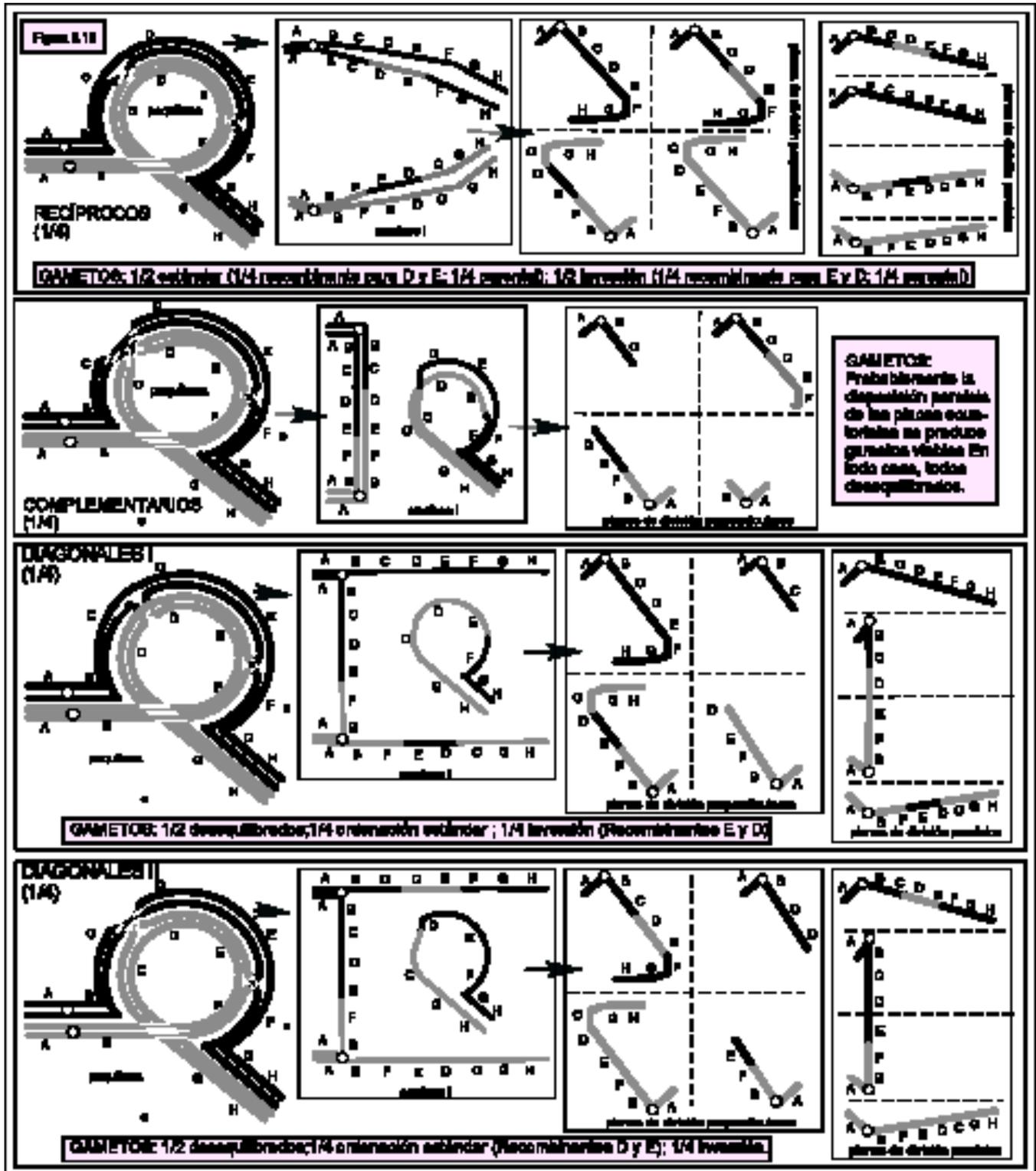
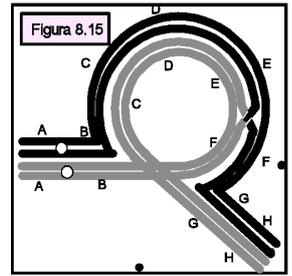
Los sobrecruzamientos en el segmento intersticial (entre el centrómero y el punto de inversión)

suelen ser poco frecuentes. Por sí solos no alteran las proporciones de los tipos de gametos (1/2 standard y 1/2 invertidos) la única modificación que producen es que cada centrómero en anafase I arrastra una cromátida con la ordenación standard y otra invertida (Fig. 8.13).



Si se supone un sobrecruzamiento en la inversión entre dos cromátidas cualesquiera (Fig. 8.15) y si en la zona de la inversión se produce un segundo sobrecruzamiento, interesa considerar las cromátidas que intervienen en el segundo respecto al primero.

Aceptando que no existe interfe-rencia de cromátidas (las cromátidas intervienen al azar) se dan 4 combinaciones diferentes, cada una con probabilidad (1/4). SOBRECruzAMIENTOS: RECÍPROCOS (intervienen las mismas cromátidas en los dos sobrecruzamientos). COMPLEMENTARIOS (en el 2º intervienen las dos que no intervienen en el 1º). DIAGONALES I (una cromátida estándar no interviene en sobrecruzamientos y una invertida en cada sobrecruzamiento). DIAGONALES II (una invertida en dos sob. y una estándar en cada sobrecruzamiento). Los gametos son (Fig. 8.16):



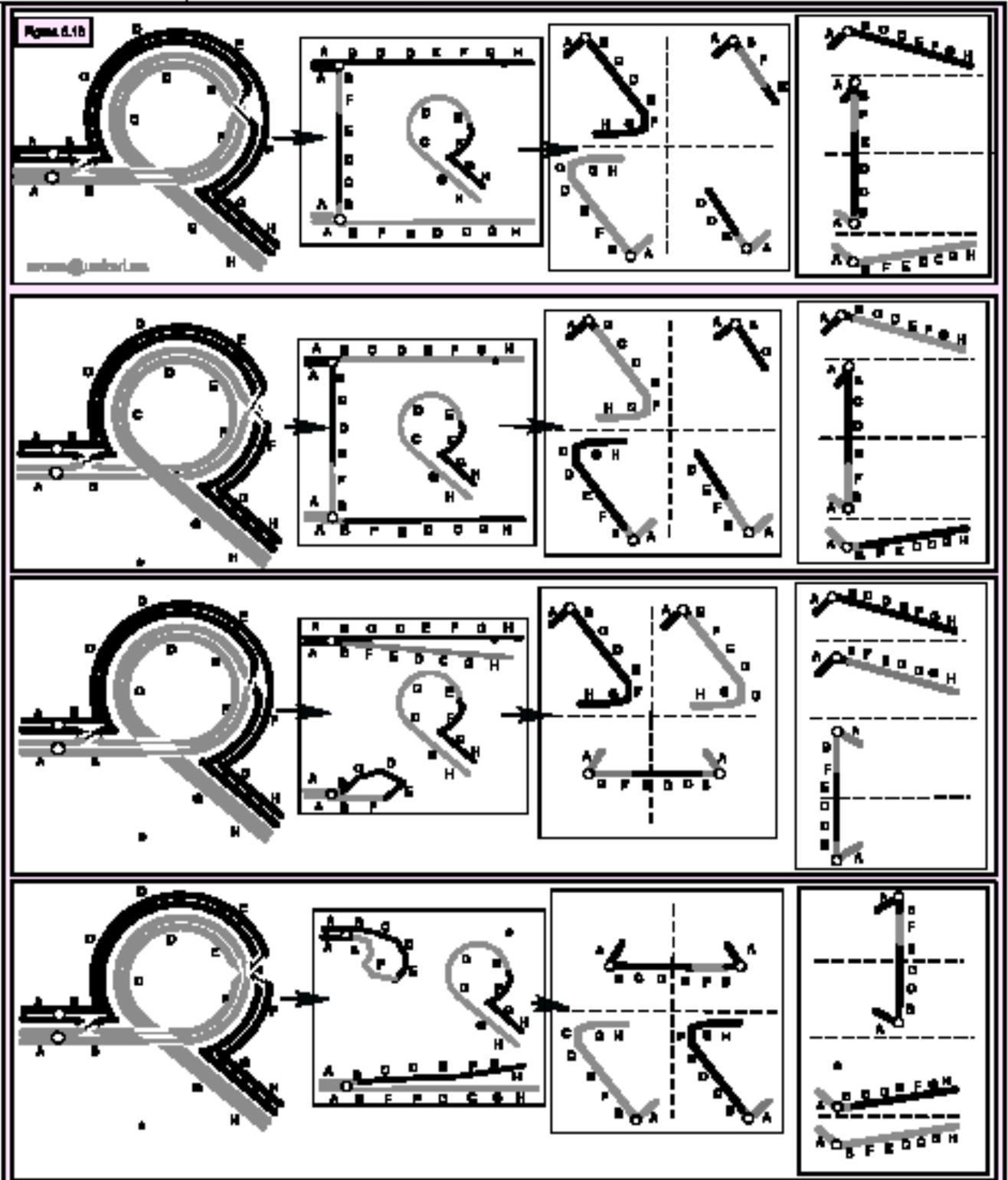
En resumen, GAMETOS: desequilibrados: $(1/4 \times 2) + (1/4 \times 1) + (1/4 \times 1/2) + (1/4 \times 1/2) = 1/2$;
 Ordenación estándar: $(1/4 \times 1/2) + (1/4 \times 2) + (1/4 \times 1/4) + (1/4 \times 1/4) = 1/4$; Invertido: $(1/4 \times 1/2) + (1/4 \times 0) + (1/4 \times 1/4) + (1/4 \times 1/4) = 1/4$
 Son las mismas proporciones que se observan cuando se da sólo 1 sol. en la zona invertida. Las proporciones de los gametos son independientes del nº de sobrecruzamientos que se produzcan en la zona invertida.
EN ALGUNOS GAMETOS SE PRODUCEN RECOMBINACIONES EN TROZOS DEL SEGMENTO INVERTIDO.



• Cuando se producen a la vez un sobrecruzamiento en el segmento intersticial (Fig 8.17) y otro en el invertido se puede hacer el mismo tipo de análisis (Fig. 8.18).

Por ejemplo, en el caso de sobrecruzamientos recíprocos las recombinaciones en zonas del segmento invertido se concentran en los desequilibrados (1/2), así como los de ordenación estándar (1/4) como los portadores de la inversión (1/4) son parentales. Los gametos equilibrados mantienen siempre la ordenación parental, sean estándar o portadores de la inversión.

Cuando son complementarios, los equilibrados son recombinantes y es de interés la formación de puntas anómalas en la 2ª división meiótica de los cigotos.



Del comportamiento cromosómico en meiosis de los portadores para inversiones, se deducen los siguientes corolarios generales: 1) Existe una formación de gametos desequilibrados que en principio conlleva una bajada en la fertilidad de los heterocigotos para la inversión, si bien algunas especies han desarrollado mecanismos que evitan el problema; es el caso de las hembras de *Drosophila* portadoras de inversiones paracéntricas en las que el paralelismo de las placas ecuatoriales impide la formación de gametos descompensados. 2) La no transmisión a la descendencia de gametos producto de recombinación hace que el conjunto de los genes incluidos en la zona invertida tiendan a transmitirse juntos constituyendo los llamados **SUPERGENES**.

IDENTIFICACIÓN: Además de las identificaciones genéticas que pueden darse en algunos tipos de inversiones por la semiesterilidad que presentan (en maíz por ejemplo, las hembras portadoras de inversión paracéntrica no tienen problemas en la formación de los óvulos, pero se observa una alta frecuencia, 1/2 aproximadamente de polen abortado) hay casos en los que las inversiones no se detectan a no ser citológicamente; así en el hombre se pensó durante mucho tiempo que no se producían inversiones paracéntricas pues al no modificar la morfología general del cromosoma no se detectan morfológicamente sin bandedo. Sólo cuando a partir de los años 70 comienza a generalizarse la técnica de bandedo (G) se descubre en análisis de rutina algún caso antes indetectable por la inviabilidad de los recombinantes.

Mediante la elaboración de mapas genéticos, cuando se detectan alteraciones en las distancias de genes dentro de grupos de ligamiento, se puede detectar genéticamente la existencia de inversiones en heterocigosis u homocigosis.

Citogenéticamente las inversiones pueden detectarse cuando modifican la morfología de los cromosomas y alteran su patrón de bandas. En cualquier caso, mediante la hibridación "in situ" pueden establecerse desplazamientos de secuencias por inversión. Los cromosomas politénicos son, sin duda, el material idóneo para la identificación y observación de inversiones de todo tipo, permitiendo los patrones de bandas una localización bastante exacta de los puntos de inversión (Fig. 8.14; pag. 08.05).

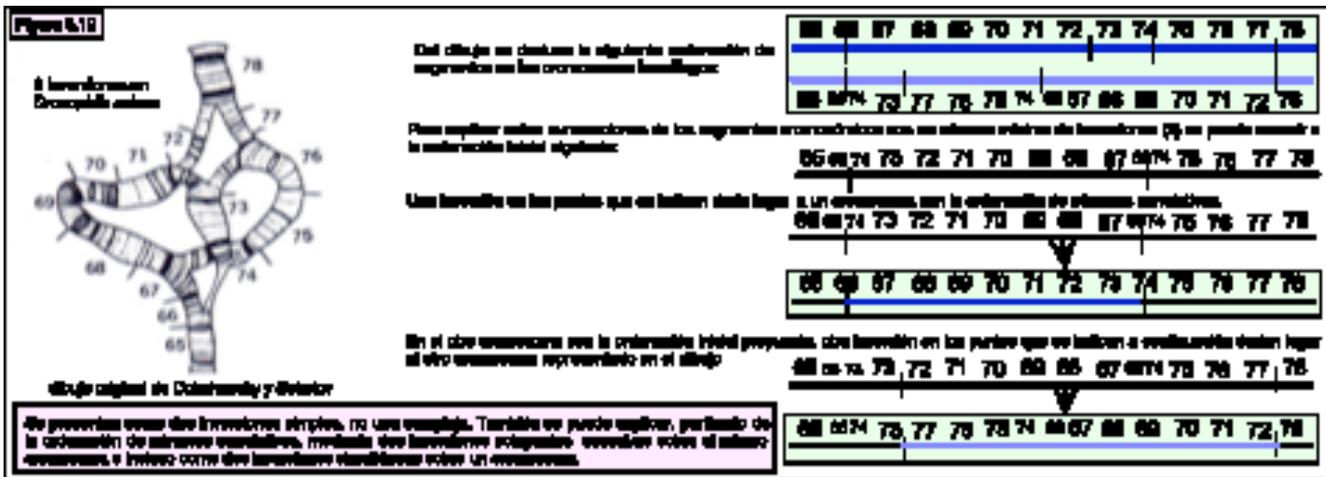
En la profase meiótica también se pueden observar e identificar inversiones tanto por los bucles que forman los heterocigotos a partir de cigotena por el apareamiento de homólogos como por las secuencias cromoméricas. De la misma manera, mediante el análisis de los elementos laterales de los complejos sinaptinémicos en paquitena se puede analizar el apareamiento de los cromosomas homólogos y a través de éste la existencia de inversiones en heterocigosis.

Por último los puentes anafásicos permiten identificar los heterocigotos para inversiones paracéntricas.

IMPORTANCIA EVOLUTIVA DE LAS INVERSIONES. Al igual que se verá en las translocaciones las inversiones no tienen en sí desventaja fenotípica para sus portadores, pero pueden conllevar una semiesterilidad de los heterocigotos que supone una ventaja selectiva de los homocigotos ya sean normales o invertidos. Por otra parte la eliminación de productos recombinantes en los heterocigotos determina que evolucione como una unidad todo un conjunto de genes y así se mantendrán sin mezclarse los de los homocigotos para la ordenación estándar por una parte y los de los homocigotos para la inversión por otra. Estos supergenes pueden suponer un primer paso en la formación de nuevas especies.

ORTOSELECCIÓN CARIOTÍPICA: Este concepto, propuesto por White en numerosos estudios a partir de 1965, postula la existencia de una tendencia natural en los grupos taxonómicos a producir cambios en el complemento cromosómico por reiteración de un mismo tipo de variación estructural. Evolutivamente se explica esto tanto por la estructura de los cromosomas que permiten un tipo de mutación cromosómica mejor que otra, como por la existencia de mecanismos que como el ya visto en las hembras de *Drosophila* o el efecto renner que se explicará en translocaciones, eviten las semiesterilidades y la desventaja evolutiva para ese tipo de variación estructural.

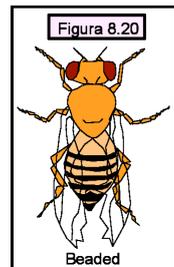
Presentan ortoselección cariotípica por inversiones el grupo de *Drosophila* y el de primates. Como ejemplo se presentan dos inversiones en un individuo de *D. azteca* (Fig. 8.19).



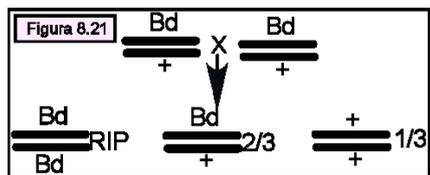
LETALES EQUILIBRADOS: La eliminación de recombinantes en los segmentos invertidos permite conservar grupos de genes juntos, pudiendo hacer unos de marcadores de otros.

Especial interés presentan las inversiones en la conservación de los genes letales ya que por su condición heterocigota son normalmente segregantes.

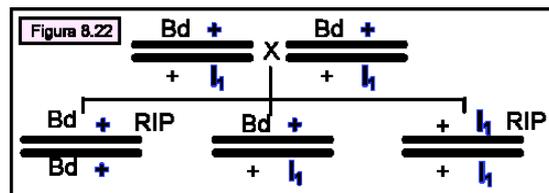
Todo empezó cuando en 1918 Muller encontró una cepa de *Drosophila* que siempre era heterocigota para un gen (**Bd.-Beaded**; dominante, letal en homocigosis que producía malformaciones en el ala en heterocigosis y la muerte muy frecuentemente en homocigosis) (Fig. 8.20).



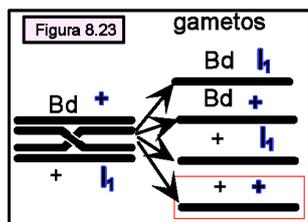
En principio para un gen dominante letal en homocigosis se espera en la descendencia de dos afectados segregación de individuos normales en proporción 1/3 (Fig. 8.21).



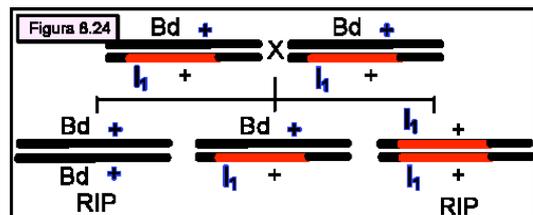
Se explica que en la cepa encontrada por Muller no aparezcan individuos normales si en el cromosoma portador del gen normal para *Beaded* se encuentra asociado otro letal recesivo, en este caso sin manifestación fenotípica en heterocigosis (Fig. 8.22).



Asociando dos letales se podían construir cepas en las que para su mantenimiento no hiciera falta seleccionar ningún tipo de individuos. La única condición añadida a la existencia de un letal en cada homólogo es que no exista recombinación entre ellos, que estén asociados los dos loci como en el caso de la cepa de Muller ya que si hay recombinación se forman gametos ++ que acaban segregando (Fig. 8.23):



Para evitar los recombinantes en el caso de que los loci no estuvieran estrechamente ligados se puede recurrir a la introducción de alguna inversión en el sistema que aunque no evite los sobrecruzamientos haga inviables los productos recombinantes (Fig. 8.24). El marcador y el punto de inversión mientras más próximos entre sí mejor funcionarán. Si no es suficiente se pueden añadir otras inversiones incluso múltiples.



Con este sistema se pueden construir cepas equilibradas que tienen marcados sus cromosomas y permiten no sólo el mantenimiento de letales sin selección sino otras posibilidades como asignación de grupos de ligamiento u homocigosis de un determinado cromosoma o fragmento cromosómico. Como ejemplo en *Drosophila* se utiliza asiduamente la cepa con los marcadores **Cy, L, Tm3, Pr** (Fig. 8.25).



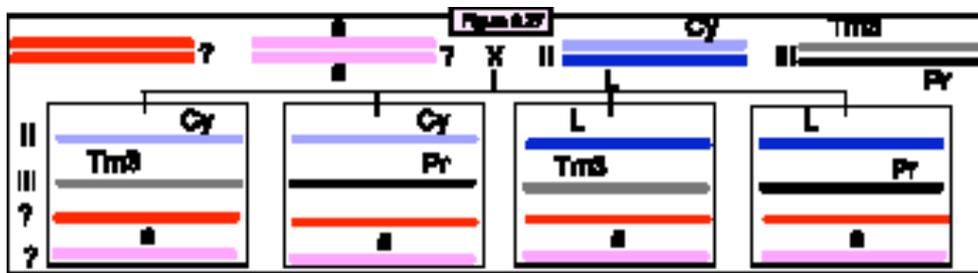
La cepa balanceada para los cromosomas II y III de *Drosophila* tiene los mutantes en repulsión y lleva asociadas inversiones que impiden el sobrecruzamiento entre la práctica totalidad de la longitud de los cromosomas homólogos. La cepa balanceada será (Fig. 8.26):



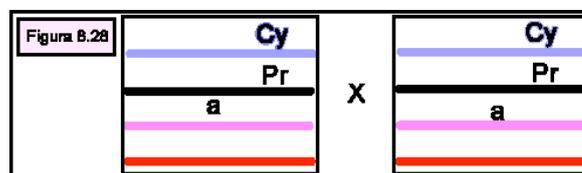
La presencia de **Cy** asegura la del cromosoma II azul claro; la de **Lobe** asegura que está el cromosoma II azul oscuro; la de **Tm3** el III gris y **Pr** la del III negro. Sin recombinantes entre ellos por las inversiones asociadas.

Supóngase ahora que se obtiene un mutante recesivo y autosómico (**aa**) del que se desea saber a qué grupo de ligamiento pertenece (II o III).

Al cruzar el mutante por la cepa balanceada se obtiene la siguiente descendencia (Fig. 8.27).



El paso siguiente en la resolución del problema es seleccionar como padres de la siguiente generación individuos con el mismo fenotipo (Fig. 8.28).



El cromosoma **rosa** lleva **a** pero no se sabe si es el II o el III. El cromosoma **rojo** no lleva **a** pero no se sabe si es el II o el III. (Si el **rosa** es el II el **rojo** es el III y si el **rosa** es el III el **rojo** es el II).

En la descendencia de este cruzamiento (Fig. 8.29) **?II** representa un cromosoma II pero no se sabe si es el **rosa** o el **rojo**. **?III** representa un cromosoma III pero no se sabe si es el **rosa** (portador de **a**) o el **rojo**.

(De los descendientes vivos todos llevan un **rosa** con **a** y un **rojo**). Si no tienen fenotipo **Cy** es porque llevan el otro cromosoma II (**rosa** o **rojo**) en homocigosis. Si no tienen fenotipo **Pr** es porque llevan el otro cromosoma III (**rosa** o **rojo**) en homocigosis. Si el **rosa** es el II, **a** nunca aparecerá en la descendencia a la vez que **Cy**.

Parental	Cy Pr	Cy ?II	?II Pr	a
Cy Pr	Cy Pr RIP	Cy Pr RIP	Cy Pr RIP	Cy Pr [Cy Pr]
Cy ?II	Cy Pr RIP	Cy Pr RIP	Cy Pr [Cy Pr]	a II
?II Pr	Cy Pr RIP	Cy Pr [Cy Pr]	Cy Pr RIP	a Pr
a	Cy Pr [Cy Pr]	Cy Pr II	Cy Pr II	a a

En la descendencia además de los que se mueren por homocigosis de los letales (RIP), aparecerán individuos de fenotipo **Curly**, **Prickly** [Cy Pr] portadores de un cromosoma rosa con a y un rojo que en el cuadro pueden estar representados con interrogación. También se encontrarán individuos [a] mutantes que no son ni **Curly** ni **Prickly** (si no llevan cromosomas azules ni negros tienen que llevar los rosa y rojo en homocigosis).

Los tipos de descendientes que quedan son iguales dos a dos: impares [1] y [3] son de fenotipo **Curly**, además si ?III es rosa serán de fenotipo [a] y si el cromosoma rojo es el III no serán de fenotipo [a].

El mismo razonamiento puede hacerse con los descendientes de tipo [2] y [4] que son de fenotipo **Prickly** y además si el gen a está en el cromosoma II serán de fenotipo [a] pero si el gen a está en el cromosoma III el ?II será rojo y no habrá fenotipo [a] o lo que es lo mismo, si el gen a (cromosoma rosa) está en el cromosoma III, como ya hay otro cromosoma III que lleva Pr (el negro) no puede haber homocigosis para a.

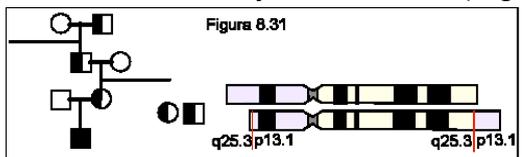
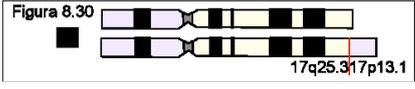
En resumen si el fenotipo mutante [a] se encuentra en moscas con alas curvas [Cy] es que está en el cromosoma III y si aparece asociado con quetas cortas [Pr] está en el cromosoma II.

En cada descendiente del cruzamiento propuesto, hay dos cromosomas II; Si uno es el de Cy (azul) el otro puede ser rojo o rosa pero uno solo, Si no está Cy, serán los dos rojos o los dos rosas.

Para el cromosoma III; si uno es el de Pr (negro) el otro puede ser rosa o rojo pero uno solo. Si no está Pr serán los dos rosas o los dos rojos.

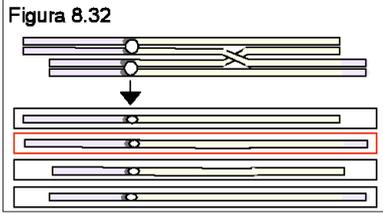
EJEMPLO DE TRANSMISIÓN DE INVERSIÓN PERICÉNTRICA. (Detectada en el Servicio de Genética del Hospital Central de Asturias).

A partir de un paciente con un síndrome coherente con una duplicación del segmento distal del brazo corto del cromosoma 17 que el cariotipo muestra desplazada al extremo del brazo largo del mismo cromosoma (Fig.8.30), se detecta una inversión pericéntrica heredada a través de la madre, el abuelo y el bisabuelo (Fig. 8.31)



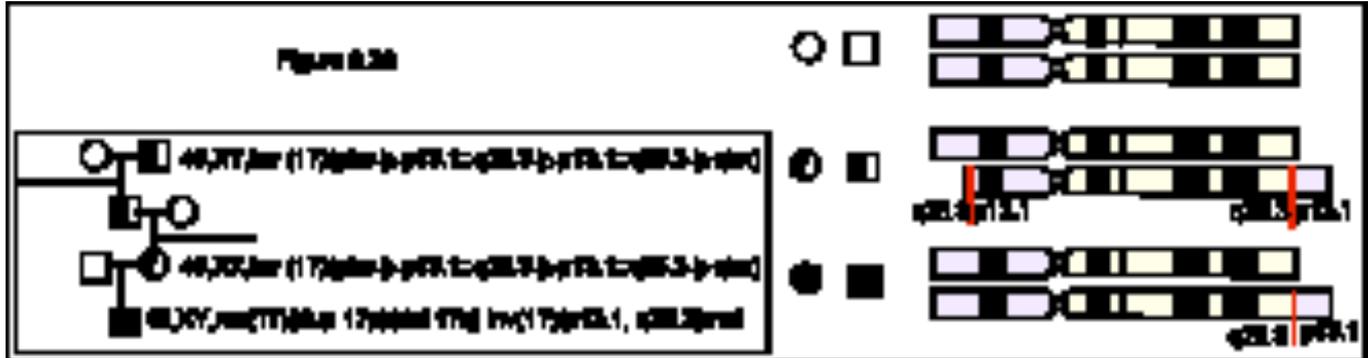
Teniendo en cuenta el antecedente de la inversión en heterocigosis y la situación muy distal, casi terminal, del punto de inversión en q, es muy probable que el paciente tenga un cromosoma portador de duplicación y

deleción formado por un sobrecruzamiento en el segmento de la inversión en un heterocigoto para la inversión (Fig. 8.32)



La deleción sería tan pequeña que no se detectaría al microscopio óptico ni produciría efectos fenotípicos apreciables.

Los ideogramas y las fórmulas cromosómicas de los individuos tipo de la genealogía se muestran en la Figura 8.33.



POLIMORFISMOS PARA INVERSIONES EN LA NATURALEZA.

Cuando se estudia en poblaciones naturales de diferentes especies el polimorfismo cromosómico es habitual que aparezcan casos de inversiones o translocaciones incluso con frecuencias importantes.

Tal vez *Drosophila melanogaster* por ser un modelo biológico muy estudiado, sea el caso más ampliamente utilizado para ilustrar este hecho. En esta especie se han descrito multitud de grandes inversiones de las que cinco se encuentran distribuidas por todo el mundo y reciben el nombre de cosmopolitas comunes.

En la especie humana no se han descrito casos de grandes inversiones que estén ampliamente distribuidas en las poblaciones, sin embargo existen otras no detectables por análisis citogenéticos estándar (sub-microscópicas) que sí se encuentran sistemáticamente. De entre éstas tal vez la mejor caracterizada está en el cromosoma X (en la región de la distrofia muscular Emery-Dreifuss) con un tamaño de 48 kb, flanqueada por dos secuencias iguales de 11 kb con orientación invertida y con una frecuencia en Europa del 18%.

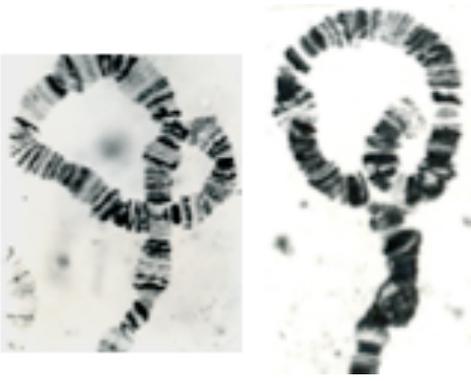
COSMOPOLITAS: se encuentran en la inmensa mayoría de las poblaciones de todas las grandes regiones de distribución de la especie.

COSMOPOLITAS COMUNES: aquellas con frecuencias > 5%

COSMOPOLITAS RARAS: aquellas con frecuencias < 5%

INVERSIONES COSMOPOLITAS COMUNES DE *Drosophila melanogaster*:

nombre	localización	frecuencias en poblaciones asturianas [1982]
Z11-	(22D;34A)	15 - 47 %
29NB-	(52A-B;56F)	12 - 24 %
3LP-	(89C;72E)	7 - 24 %
3RP-	(89C;86A)	3 - 23 %
3RC-	(82D;100F)	7 - 25 %

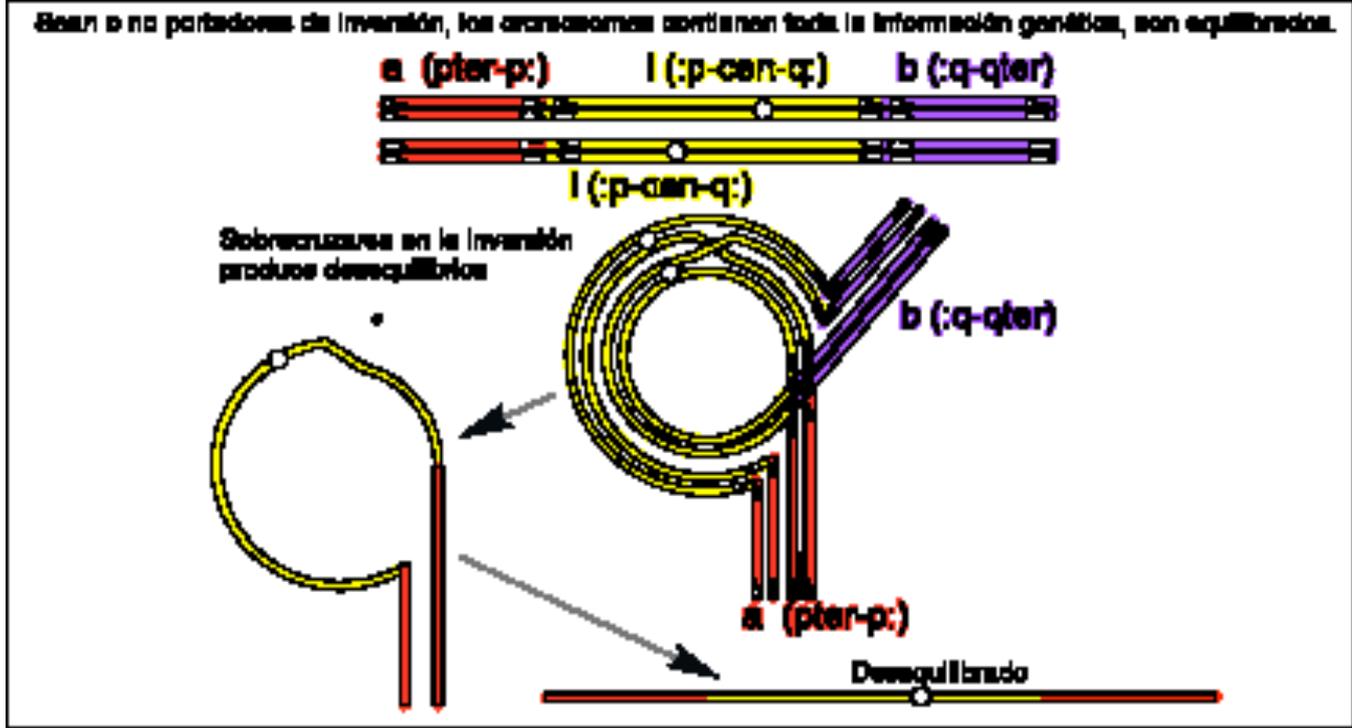
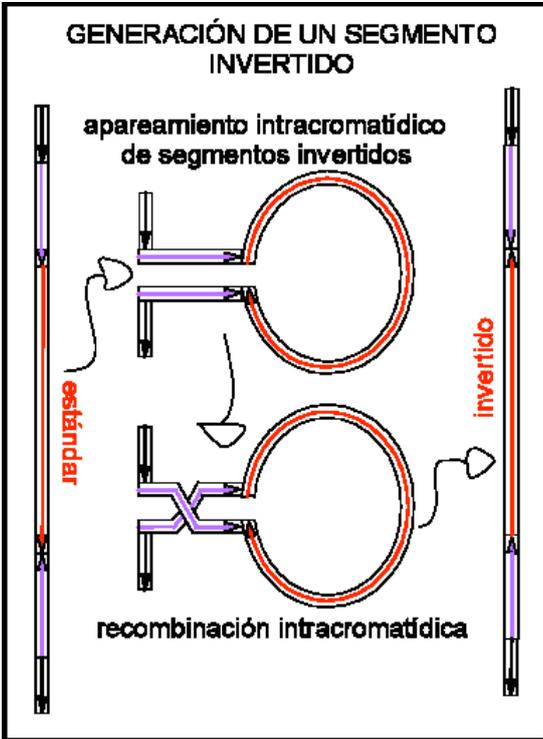




También se ha descrito polimorfismo para una inversión en el brazo corto del cromosoma Y con 3 Mb y flanqueada por repeticiones invertidas de 300 kb.

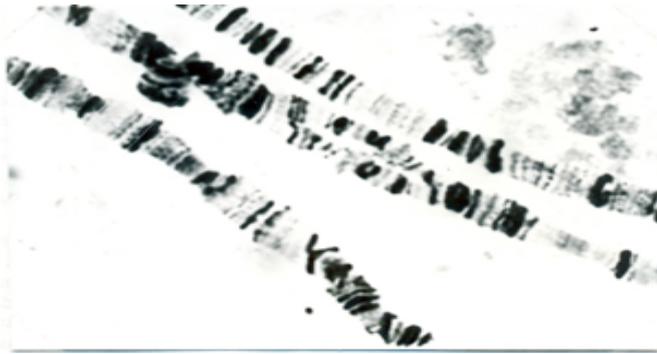
Últimamente se ha descrito en el cromosoma 8 (8p23.1 - 8p22) polimorfismo para una inversión de 2.5 Mb con una frecuencia del 21% en Europa y en equilibrio H-W con varias variantes que indican que, o es muy antigua o sus orígenes son varios o se producen en esa zona recombinaciones irregulares (las regulares producirían gametos inviables). La inversión está en medio de dos clusters de genes de receptores olfatorios, aparentemente con orientación invertida y estas secuencias flanqueantes invertidas, al igual que en los casos anteriores, pueden ser la causa de la generación de inversiones por recombinación intracromosómica.

Hasta el momento del análisis de esta inversión del 8, se pensaba que las microinversiones en general no tenían ningún efecto fenotípico en los individuos portadores, pero se han descrito muchos casos productores de duplicaciones invertidas en el 8p y por otra parte se han descrito casos recurrentes de translocaciones $t(4;8)(p16;p23)$ de las que se conoce además que en 4p16 hay otro polimorfismo para inversión flanqueado por clusters de genes olfatorios. Si a todo esto se le añade la posibilidad clásica de disminución de la fertilidad por recombinación legítima en heterocigotos y la posibilidad de expresión alterada en genes próximos a los puntos de inversión, puede concluirse que las inversiones sub-microscópicas distan mucho de ser en general genéticamente neutras.

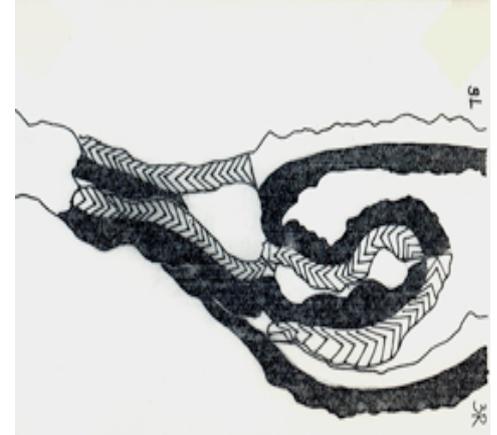


problemas nº 8, 11, 12, 13, 14

CROMOSOMAS POLITÉNICOS DE HETEROCIGOTOS PARA INVERSIONES EN *Drosophila melanogaster*



Pequeña inversión sin aparear 2L 33A;34C



Inversiones casi coincidentes en un extremo



Inversiones solapantes: 2L 22D;34A (paracéntrica) / 2RL 32D;52D (pericéntrica)



Inversiones paracéntricas solapantes: 2L 22D;34A / 2L 23A;38C

(en los esquemas el cromosoma marcado en negro tiene la ordenación estándar)

aroca@uniovi.es

TRANSLOCACIONES

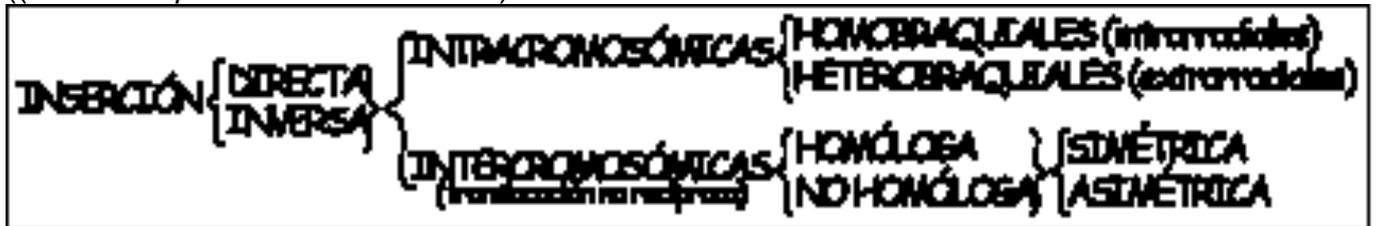
Definición: Cambio cromosómico estructural caracterizado por el cambio de posición del/de los segmentos dentro del complemento cromosómico, modificando los grupos de ligamiento.

La primera vez que se describió una translocación fue por la interpretación de unos datos de ligamiento (translocación "pale") ya que la única forma de explicar los resultados obtenidos fue apelar al paso de un segmento cromosómico de un grupo de ligamiento en una línea a otro grupo de ligamiento en otra línea. Fue un análisis genético sin observación citológica de cromosomas.

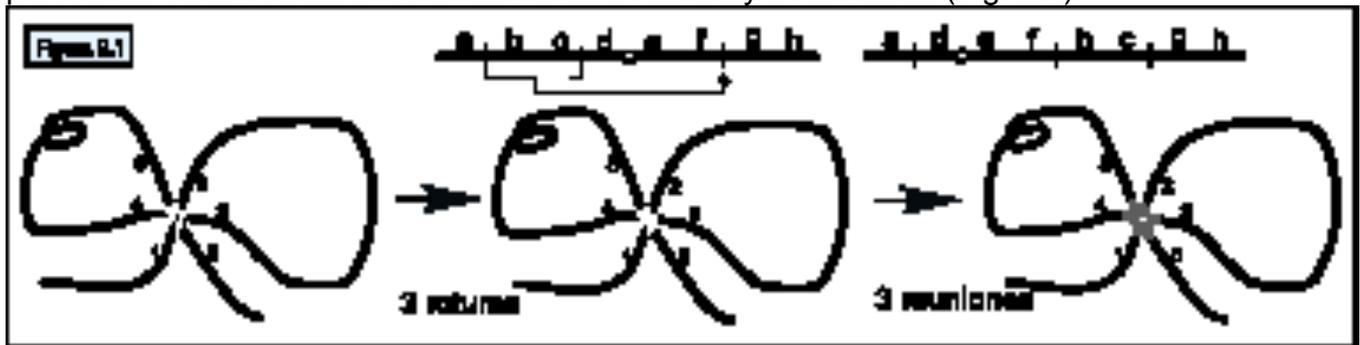
Clasificación: Atendiendo al número de cromosomas afectados, las translocaciones se clasifican en *intracromosómicas* e *intercromosómicas*.

Translocaciones intracromosómicas o translocaciones internas son aquellas en las que un segmento cromosómico cambia de posición dentro del mismo cromosoma.

En la actualidad se tiende a llamarlas **inserciones** (en citogenética humana se consideran inserciones las *translocaciones no recíprocas*, tanto las intracromosómicas como las intercromosómicas, reservando el término "translocaciones" para las *recíprocas*). En todos los textos se distingue entre *inserciones directas* e *inversas* sin embargo su clasificación es mucho más compleja pues lo primero que debe considerarse es si incluyen al centrómero en el segmento desplazado (*pericéntricas*) o no (*paracéntricas*) y en éstas si el desplazamiento es dentro del mismo brazo (*homobraquiales* o *intrarradiales*) o se desplaza al otro brazo (*heterobraquiales* o *extrarradiales*).

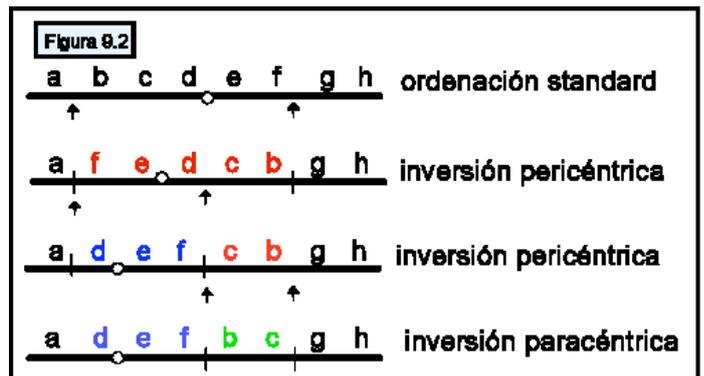


Las translocaciones intracromosómicas suponen un proceso complejo ya que para producirse deben darse simultáneamente 3 roturas y 3 reuniones (Fig. 9.1).



Siguiendo el principio citogenético de economía en los procesos, el desplazamiento de un segmento dentro de un cromosoma se interpreta como una sucesión en el tiempo de inversiones cada una de las cuales sólo necesita 2 roturas y 2 reuniones (Fig. 9.2).

Esta interpretación aunque mantiene el número total de roturas y reuniones es más probable porque las inversiones se pueden espaciar en el tiempo. El principal inconveniente que plantea es que parece complicado que los puntos de inversión coincidan exactamente en algunas de las sucesivas inversiones. Para sortear este inconveniente se recurre a postular la



existencia de puntos calientes en los cromosomas (se entiende por puntos calientes los que sufren roturas y reuniones más frecuentemente de lo que les correspondería si se supone una distribución aleatoria a lo largo de todo el cromosoma).

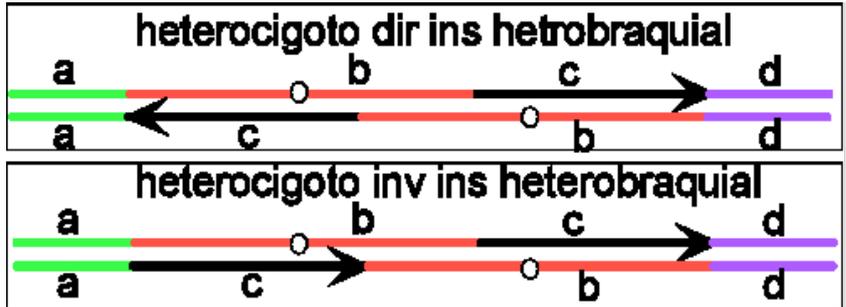
Sea cual sea el proceso de formación las inserciones son un buen ejemplo para ilustrar cómo a partir de una mutación cromosómica balanceada (sin pérdida no ganancia de material hereditario) se pueden producir otras mutaciones desequilibradas.

APAREAMIENTO MÁXIMO EN HETERO-CIGOTOS PARA INSERCIÓN.
 Dividido el cromosoma en 4 segmentos: 2 distales (a y d); 1 desplazado (c); 1 intersticial (b); se puede constatar que los recombinantes resultan diferentes dependiendo de qué segmento tenga el centrómero y donde se produzca el o los sobrecruzamientos. Esta última variable dependerá de la longitud de los fragmentos pero también de la primera (posición del centrómero) pues normalmente los quiasmas proximales son menos frecuentes que los distales.

INVERSA

DIRECTA

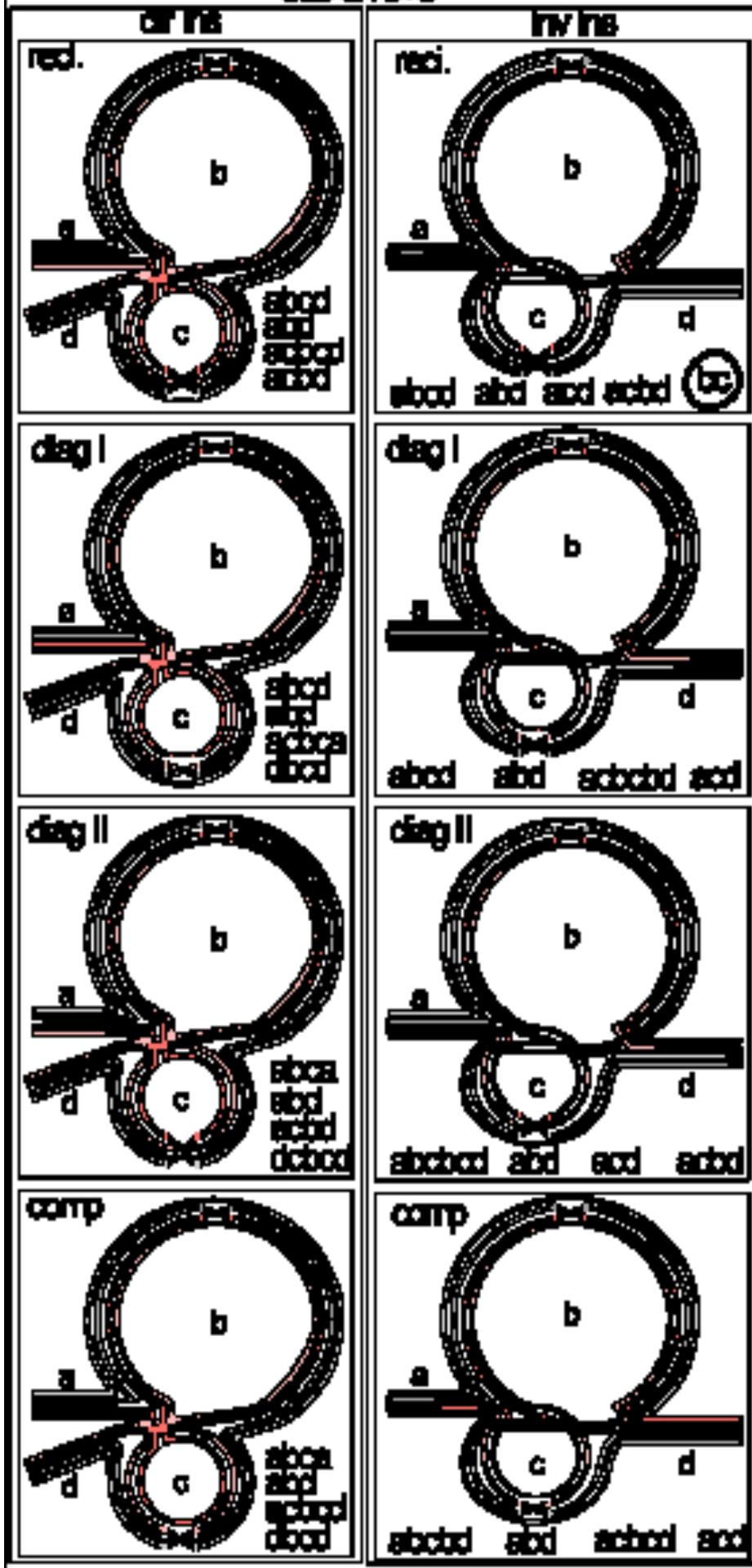
La casuística es demasiado amplia para tratarla aquí exhaustivamente y por ello se limita a la presentación de ejemplos de inserciones heterobraquiales (directa e inversa) con un sobrecruzamiento en el segmento intersticial (sin sobrecruzamiento en el desplazado) o con un sobrecruzamiento en el segmento intersticial y otro en el desplazado.



Si la inserción es heterobraquial el centrómero estará en el segmento intersticial (b). Si la inserción es homobraquial el centrómero estará en un segmento distal (las que se presentan como directas serían inversas y viceversa). Si la inserción es pericéntrica el centrómero estará en el segmento desplazado (c) (no cabe hablar de directas e inversas en sentido estricto).

<p>dir ins (sob en b)</p>	<p>dir ins (sob en c)</p>
<p>inv ins (sob en b)</p>	<p>inv ins (sob en c)</p>

sub en b+c



Translocaciones inter cromosómicas o simplemente translocaciones: Cambio de localización de uno o dos segmentos que pasan a situarse en otro grupo de ligamiento.

Se subdividen en

-**Transposiciones:** Un segmento cromosómico pasa de un cromosoma a otro (en genética humana se denominan inserciones inter cromosómicas. En el caso de que el segmento transpuesto sea intersticial se necesitan 3 roturas y 3 reuniones, pero no es posible la interpretación como inversiones sucesivas.



En el caso de segmento transpuesto terminal (2 roturas y 2 reuniones) el problema que plantea es la telomerización del extremo del cromosoma que pierde el segmento y la integración del telómero del segmento transpuesto.

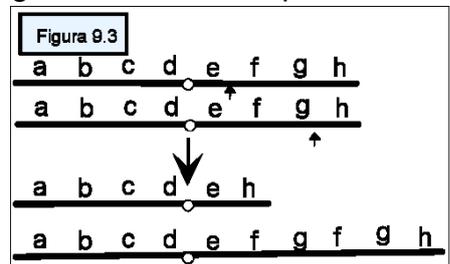
-**Translocaciones recíprocas:** En las que el cambio de segmentos cromosómicos es mutuo entre dos cromosomas que pueden ser homólogos (*intercambio fraternal*) o no homólogos (*intercambio externo*).



-**Translocación o intercambio fraternal:** Si no se produce en el mismo punto de los dos cromosomas homólogos tiene como consecuencia la generación de duplicaciones y deleciones (Fig. 9.3).

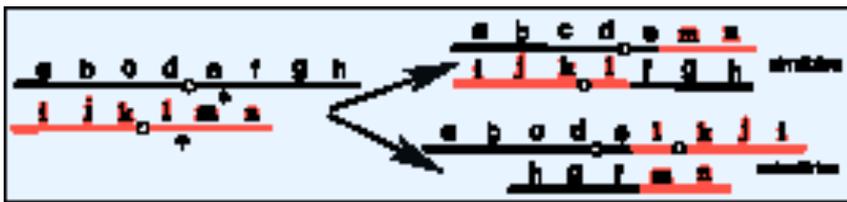
-**El intercambio externo (translocaciones recíprocas entre cromosomas no homólogos)** es el más frecuente en la naturaleza y se produce mediante 2 roturas y dos reuniones.

Atendiendo a la localización de los centrómeros en los cromosomas resultantes, pueden clasificarse en:



• **Simétricas:** Tienen como resultado dos cromosomas con un centrómero cada uno.

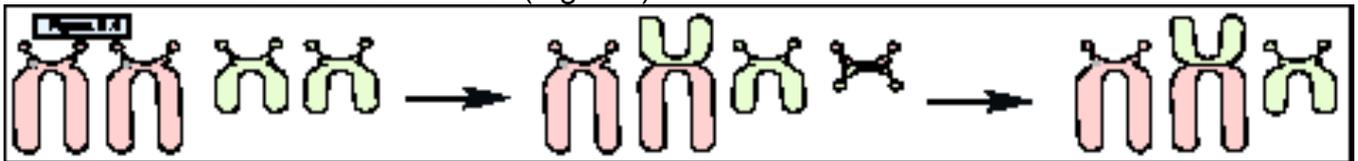
• **Asimétricas:** Tienen como resultado un cromosoma



dicéntrico y un fragmento acéntrico.

(Esta clasificación en simétricas y asimétricas no tiene nada que ver con el tamaño de los fragmentos intercambiados ni con la longitud de los cromosomas resultantes).

Por último debe mencionarse un tipo especial de translocación que son las translocaciones de brazo completo descritas por Robertson en 1916 y llamadas por ello "**translocaciones robertsonianas**" (Fig. 9.4).



Partiendo de dos cromosomas acrocéntricos, se obtiene un cromosoma con los dos brazos largos y otro con los dos cortos, que se pierde por su tamaño rápidamente. En un principio esto se explicó por una rotura en el brazo corto, muy próxima al centrómero de un cromosoma y otra en el brazo largo y muy próxima al centrómero del otro cromosoma; luego por translocación simétrica se fusionarían los dos brazos largos y los dos cortos, perdiéndose estos últimos a continuación.



Sybenga propone como posible y quizás más probable que las roturas se produzcan en el principio del brazo corto de ambos cromosomas y por translocación asimétrica se forman un dicéntrico con los dos brazos largos y un acéntrico con los dos cortos, que lógicamente se perdería inmediatamente.

En el dicéntrico las dos estructuras centroméricas juntas, actuarían como una sola.

En cualquier caso el resultado es la variación en el número fundamental de cromosomas, manteniendo el número

de brazos cromosómicos (en los acrocéntricos sólo se cuenta uno) y lo que es más importante la práctica totalidad de la información genética por lo que los individuos portadores de este tipo de translocaciones son de fenotipo normal aunque tengan un cromosoma menos.

En la especie humana se han descrito repetidas veces translocaciones robertsonianas entre los cromosomas 14 y 21 o entre los 21 y 21. En ambos casos los portadores tienen 45 cromosomas y su fenotipo es normal pero pueden producir gametos descompensados.

CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS: Las translocaciones recíprocas simétricas (translocaciones) no suponen ni pérdida ni ganancia de material hereditario y por ello los individuos portadores, tanto en homocigosis como en heterocigosis, no presentan normalmente fenotipo anormal.

Las translocaciones suponen una alteración de los grupos de ligamiento, esto implica modificaciones en los mapas cromosómicos tanto físicos como genéticos y pueden suponer alteraciones en la regulación de los genes por efecto de la posición y el entorno génico. En algunos casos la alteración de la morfología de los cromosomas es tal que puede observarse al microscopio sin necesidad de técnicas especiales y, en cualquier caso, las translocaciones se pueden poner de manifiesto físicamente por bandeos cromosómicos adecuados, hibridaciones "in situ" con sondas marcadas etc.

Las translocaciones en heterocigosis pueden producir gametos descompensados que como se verá en el comportamiento meiótico tienen como consecuencia problemas de fertilidad. Así se considera de modo general que los heterocigotos para una translocación recíproca son semiestériles.

MITOSIS: Los portadores de translocaciones, tanto en homocigosis como en heterocigosis, tienen mitosis normales por lo que se espera en principio un desarrollo normal si el cigoto es equilibrado y no hay problemas de inactivaciones.

MEIOSIS: En los homocigotos para una translocación el comportamiento meiótico es regular, sin dificultades en el apareamiento de cromosomas homólogos y los gametos que se forman son compensados y todos portadores de la translocación.

En los heterocigotos los dos pares de cromosomas implicados al aparearse respetando la homología tienden a formar multivalentes, concretamente un cuadrivalente (1IV) en los casos favorables. Esto, aunque completa el apareamiento al final de zigotena, se observa en paquitena perfectamente; los 4 cromosomas forman una cruz cuyo centro es el punto de translocación en el que por el intercambio de homologías entre cromosomas pueden presentarse pequeñas irregularidades en el apareamiento. Estas irregularidades en el apareamiento impiden la correcta formación de los complejos sinaptonémicos y posteriormente de sobrecruzamientos por lo que la frecuencia de recombinación baja en las proximidades del punto de translocación (Además de los problemas de apareamiento, en la falta de quiasmas en las zonas próximas al punto de translocación intervienen otros fenómenos; Existen a lo largo de los cromosomas de *Drosophila melanogaster*, ciertas regiones específicas que en principio se pensaron que eran iniciadoras del apareamiento homólogo. Con el empleo de translocaciones se observó que el apareamiento se producía aunque la continuidad de la zona se rompiese pero lo que no se daban eran sobrecruzamientos).

El comportamiento subsiguiente de los cromosomas apareados en cruz depende en primer lugar de la frecuencia y localización de los quiasmas y además del modo en que se orienten los centrómeros en las etapas de migración a los polos.

Para su estudio la cruz de apareamiento que forman los cromosomas implicados en una translocación recíproca en heterocigosis se dividen en las siguientes zonas (Fig. 9.6)

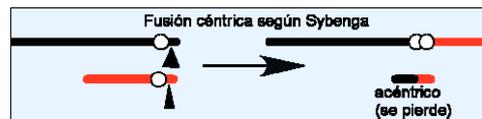
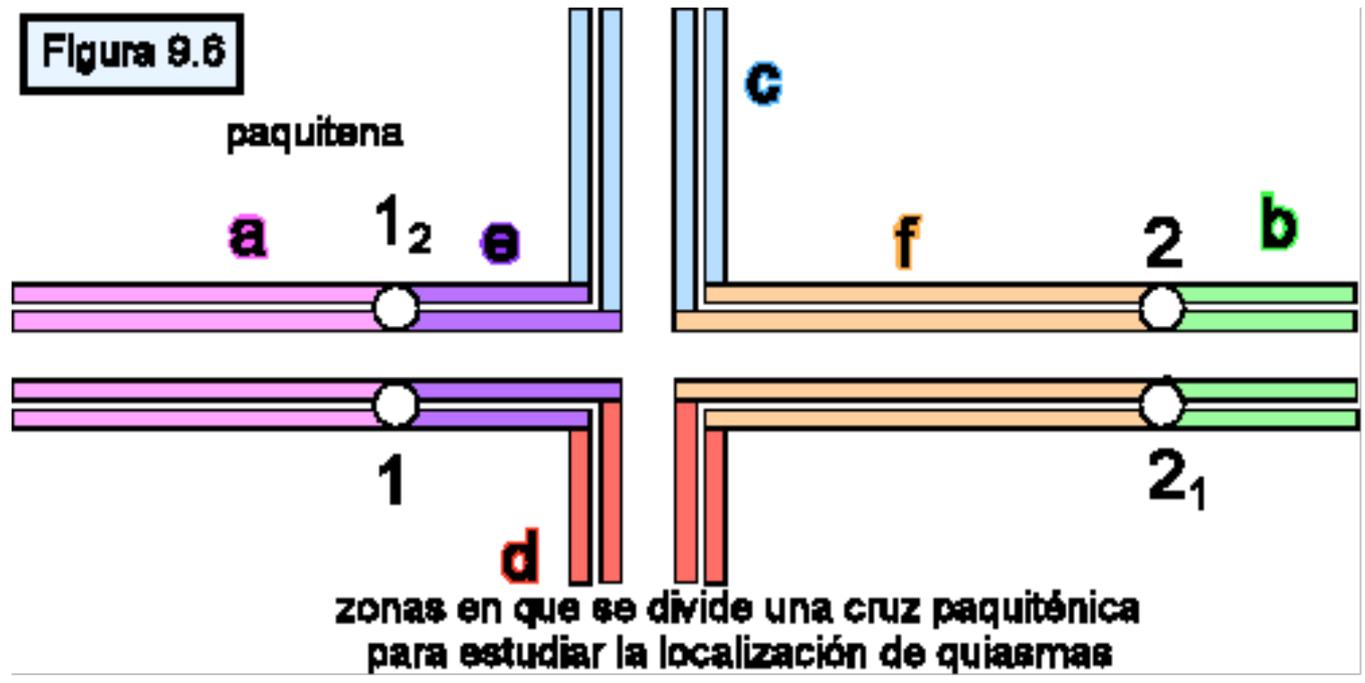
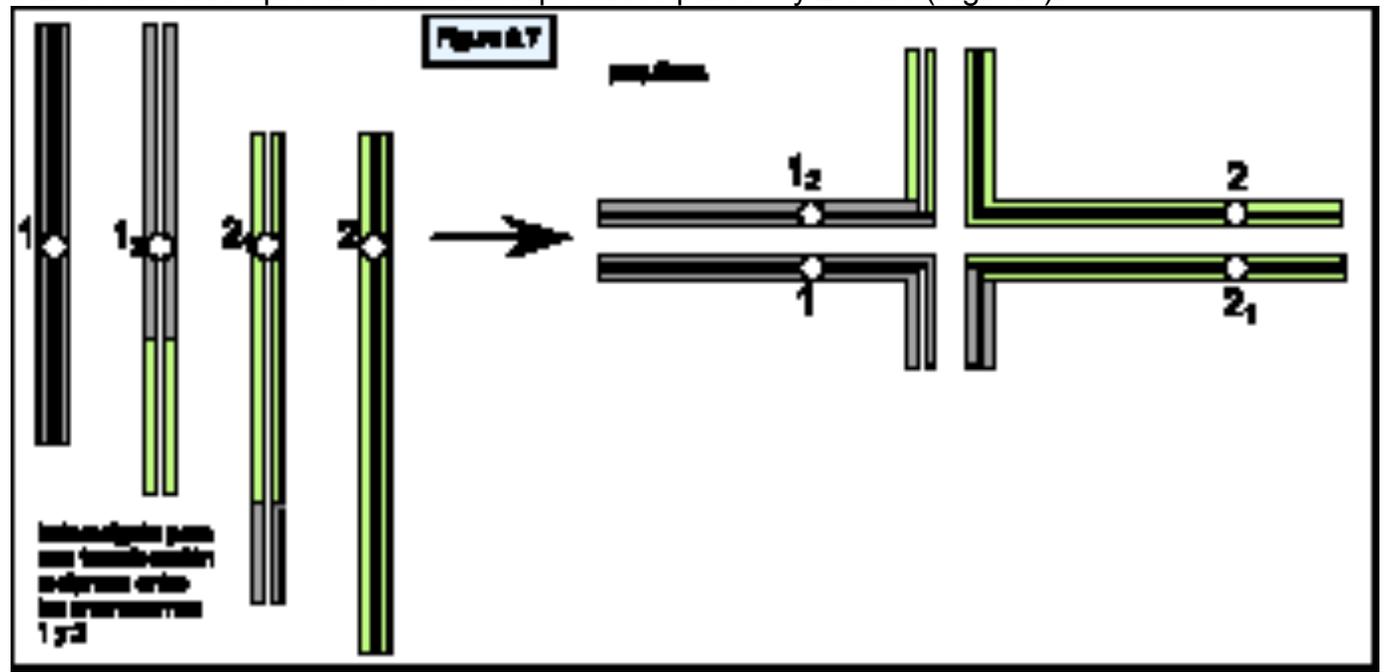


Figura 9.6

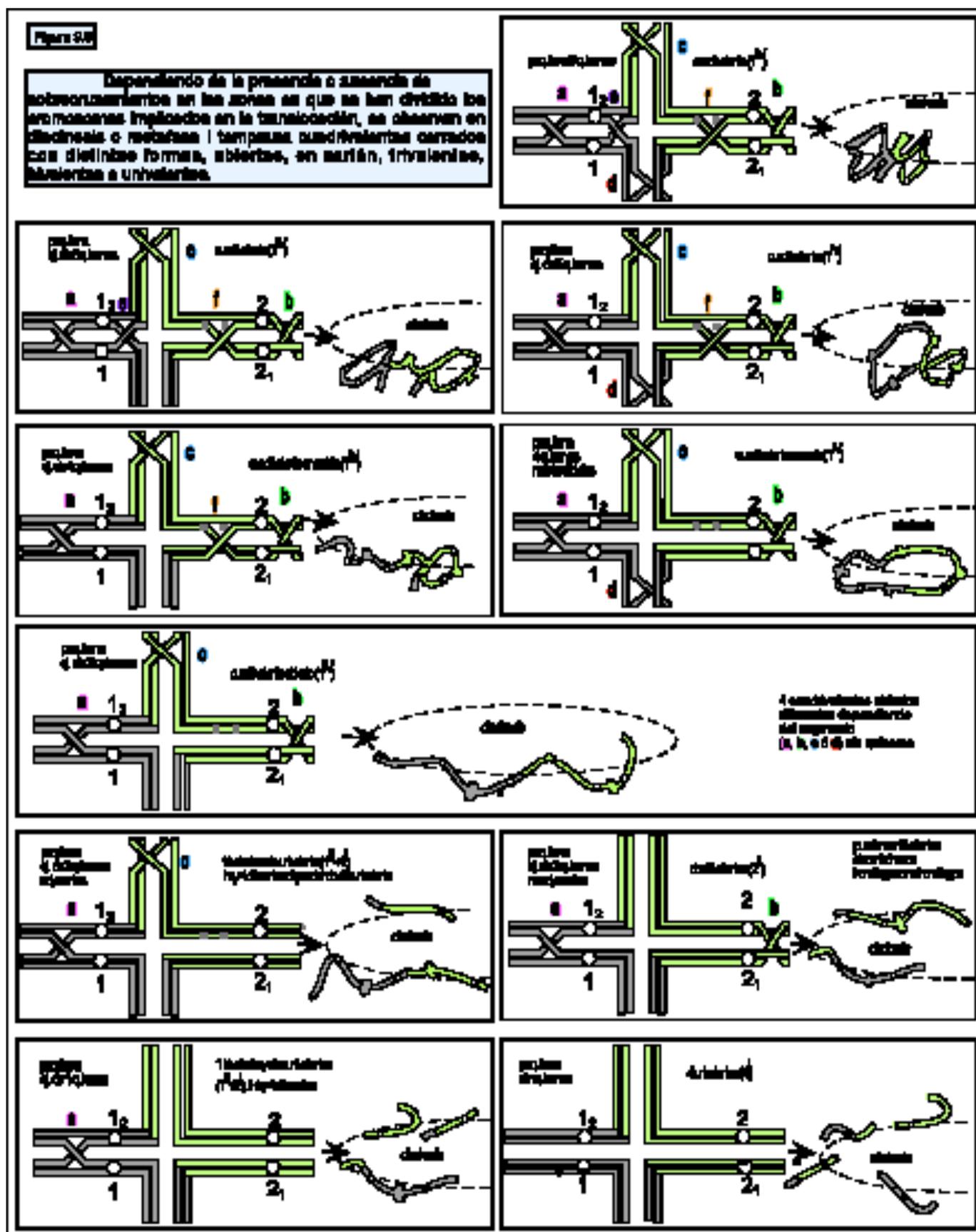


- 1.- segmento de cromosoma (par 1) no intercambiado.
 - 2.- cromosoma (homólogo de cromosoma 1) de cromosoma intercambiado.
 - 3.- segmento de cromosoma (par 2) no intercambiado.
 - 4.- cromosoma (homólogo de 2) de cromosoma intercambiado.
 - a.- brazo acrocéntrico no intercambiado en la translocación.
 - b.- brazo acrocéntrico no intercambiado en la translocación.
 - c.- segmento de cromosoma 1 intercambiado sobre el cromosoma 1 y parte de él homólogo.
 - d.- segmento de cromosoma 1 intercambiado sobre el cromosoma 2 y parte de él homólogo.
 - e.- segmento terminal del par 1 (hacia el centrómero 1 hacia el punto de translocación).
 - f.- segmento terminal del par 2 (hacia el centrómero 2 hacia el punto de translocación).
- Las segmentaciones idénticas permiten reconocer los cromosomas cruzados de un mismo cromosoma.

La definición de estas zonas permite el estudio de la localización de quiasmas y del comportamiento cromosómico posterior pero para la representación gráfica resulta más apropiado representar cada par de homólogos de un color. En un heterocigoto para una translocación recíproca entre unos hipotéticos pares 1 y 2 sería (Fig. 9.7):



Algunos ejemplos de distintos números de quiasmas en distintas zonas del cuadrivalente con el esquema de los cromosomas que se observaría en diacinesis se muestran en la figura 9.8.

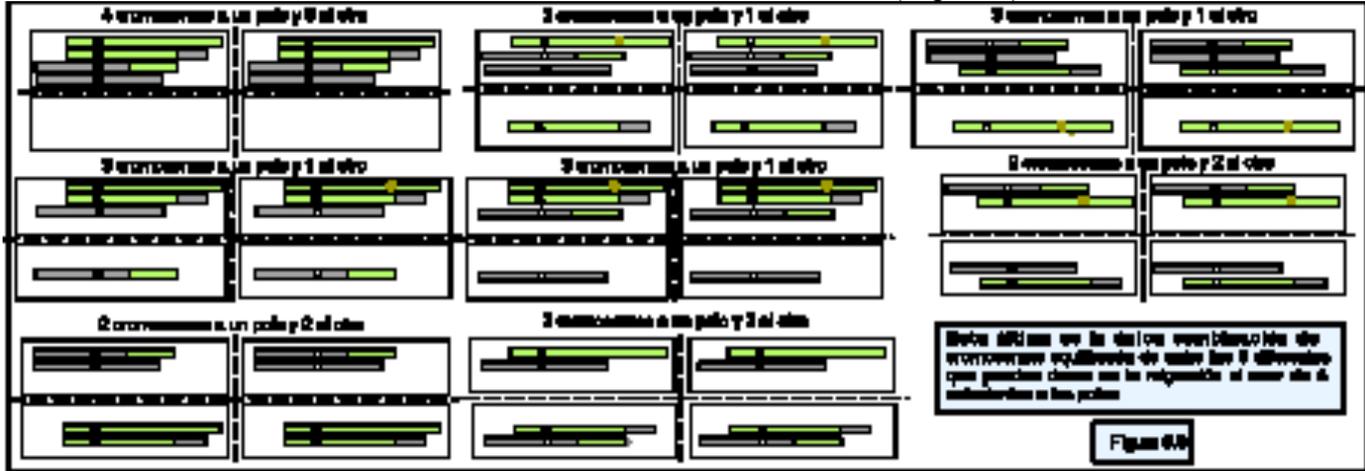


En metafase I los centrómeros que se encuentran en la placa ecuatorial de la célula se unen a las fibras del huso y comienza la migración a los polos.

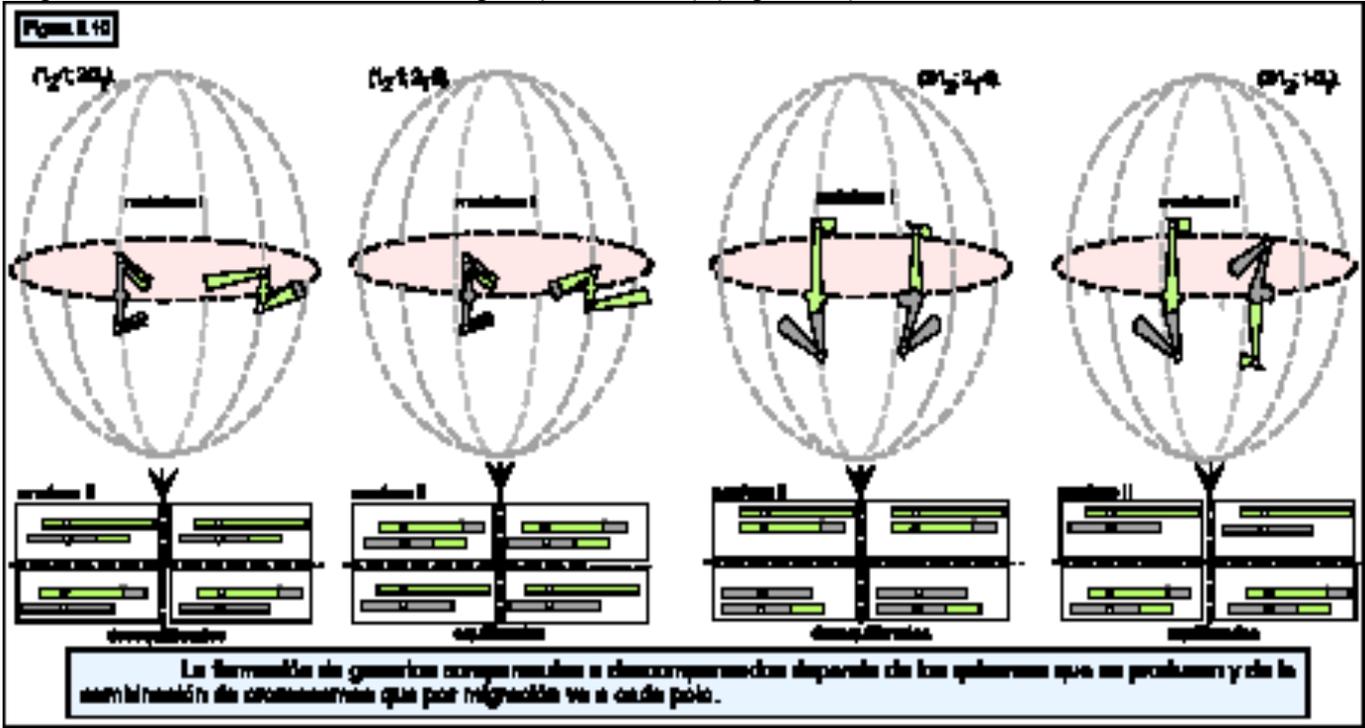
Cuando llegan a metafase I dos cromosomas homólogos formando un bivalente, normalmente los centrómeros coorientan y van a polos diferentes; pero en estas asociaciones cromosómicas que no son homólogos en toda su longitud, pueden producirse irregularidades o combinaciones cromosómicas variadas. Ejemplos:

Los univalentes migran aleatoriamente; los gametos pueden llevar 4 cromosomas; 3 cualesquiera; 2 al azar; 1 de los cuatro o ninguno.

Las combinaciones cromosómicas en anafase II serían (Fig. 9.9):

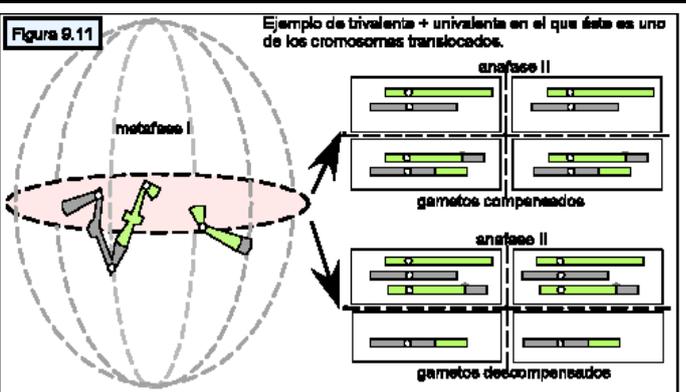


Dos bivalentes pueden formarse por uniones de los cromosomas en a y en b o en c y en d. En el primer caso coorientan normalmente centrómeros homólogos (12-1; 2-21) y en el segundo centrómeros no homólogos (12-2; 1-21) (Fig. 9.10).



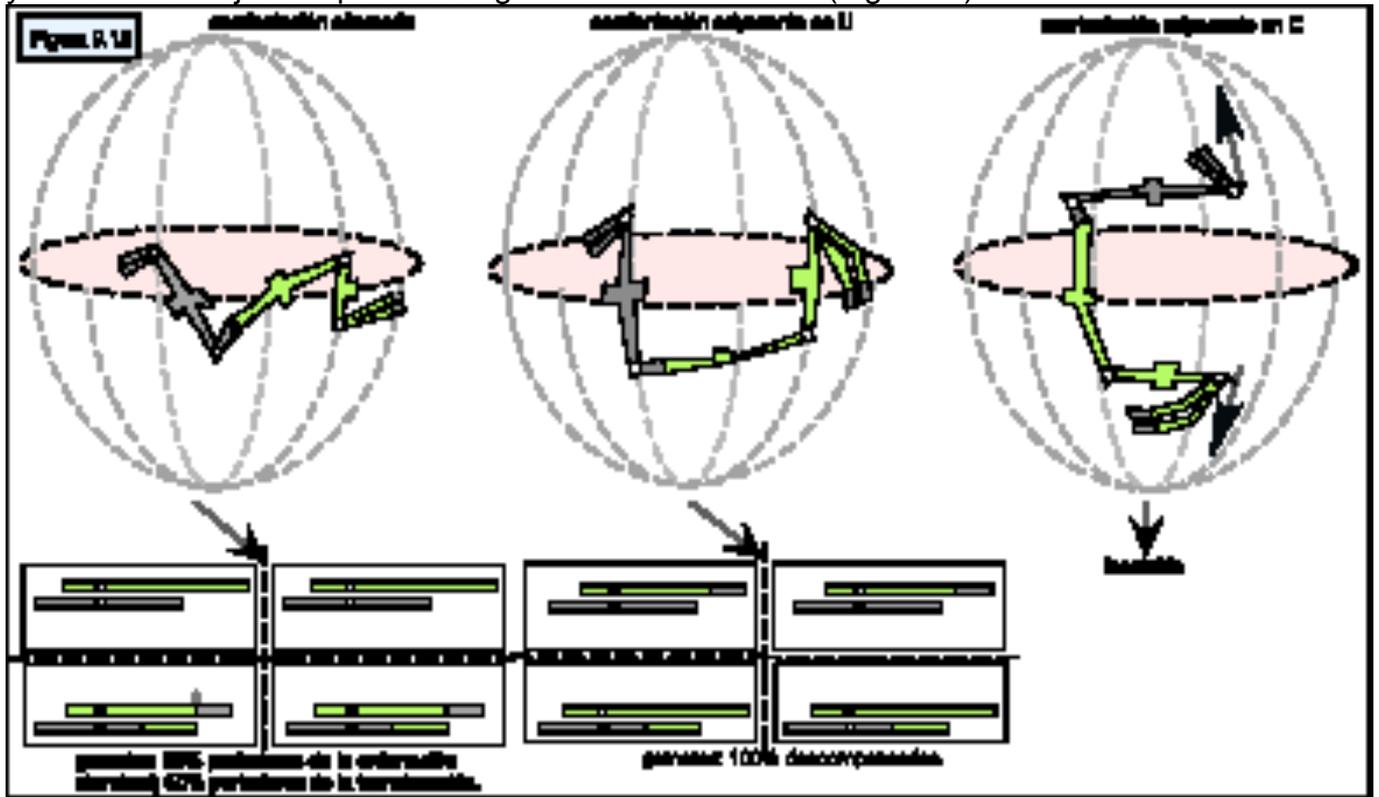
En el caso de dos quiasmas adyacentes se forman un trivalente y un univalente (1III+1I) (Fig. 9.11). En la coorientación del trivalente normalmente van los cromosomas de los extremos a un polo y el del medio al otro; dependiendo de la migración del univalente los gametos pueden ser compensados o descompensados.

En los casos de tres quiasmas (cuadrivalente abierto) normalmente se producen coorientaciones alternadas y

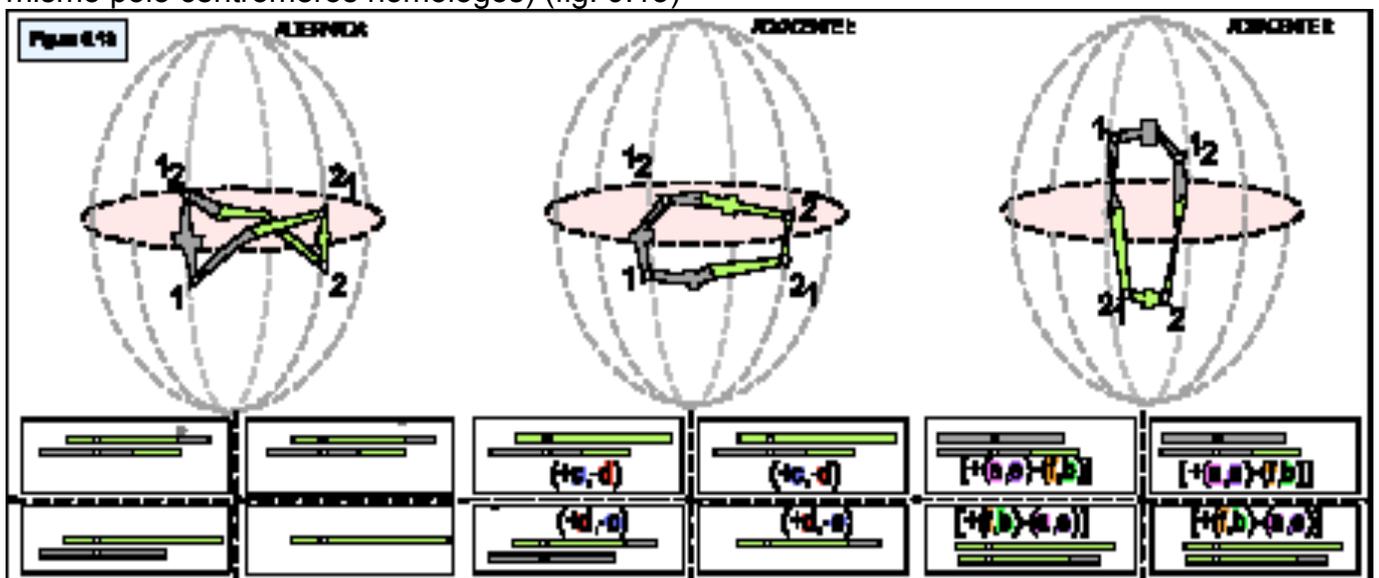


algunas veces pueden ir al mismo polo dos centrómeros adyacentes, observándose figuras en U).

Teóricamente también podrían aparecer coorientaciones adyacentes en C pero en la práctica estos casos no se observan pues la migración de dos centrómeros adyacentes y de un extremo del cuadrivalente al mismo polo no suele ser estable, el más extremo migra sin tensión y es rebotado lejos del polo desenganchándose del huso (Fig. 9.12).

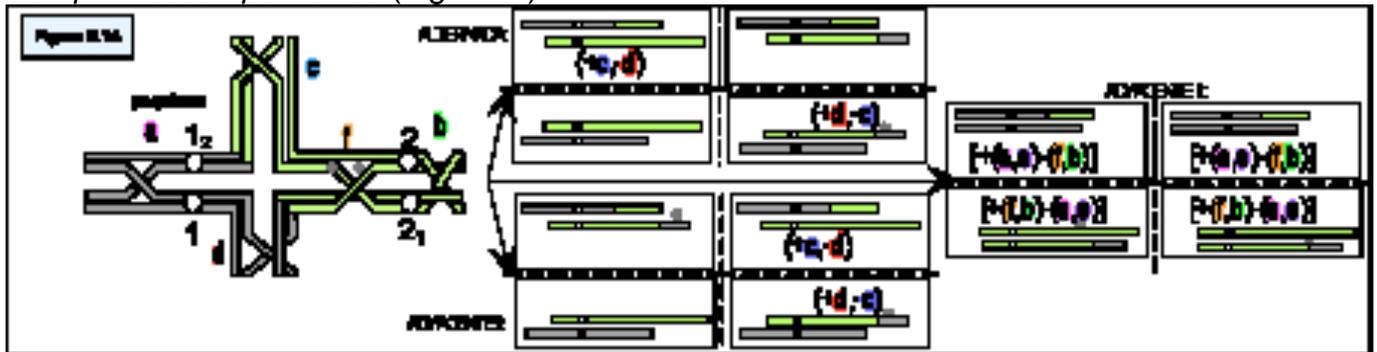


Si las zonas cromosómicas **a**, **b**, **c** y **d** son suficientemente grandes, en la mayoría de los meiocitos se formarán 4 quiasmas no intersticiales (1 cuadrivalente cerrado sin quiasmas intersticiales) y dependiendo de las coorientaciones de los centrómeros se pueden distinguir 3 configuraciones diferentes: **Alternada** (migran al mismo polo centrómeros alternos). **Adyacente I** (coorientan centrómeros homólogos y, por tanto, migran al mismo polo centrómeros no homólogos). **Adyacente II** (coorientan centrómeros no homólogos y migran al mismo polo centrómeros homólogos) (fig. 9.13)

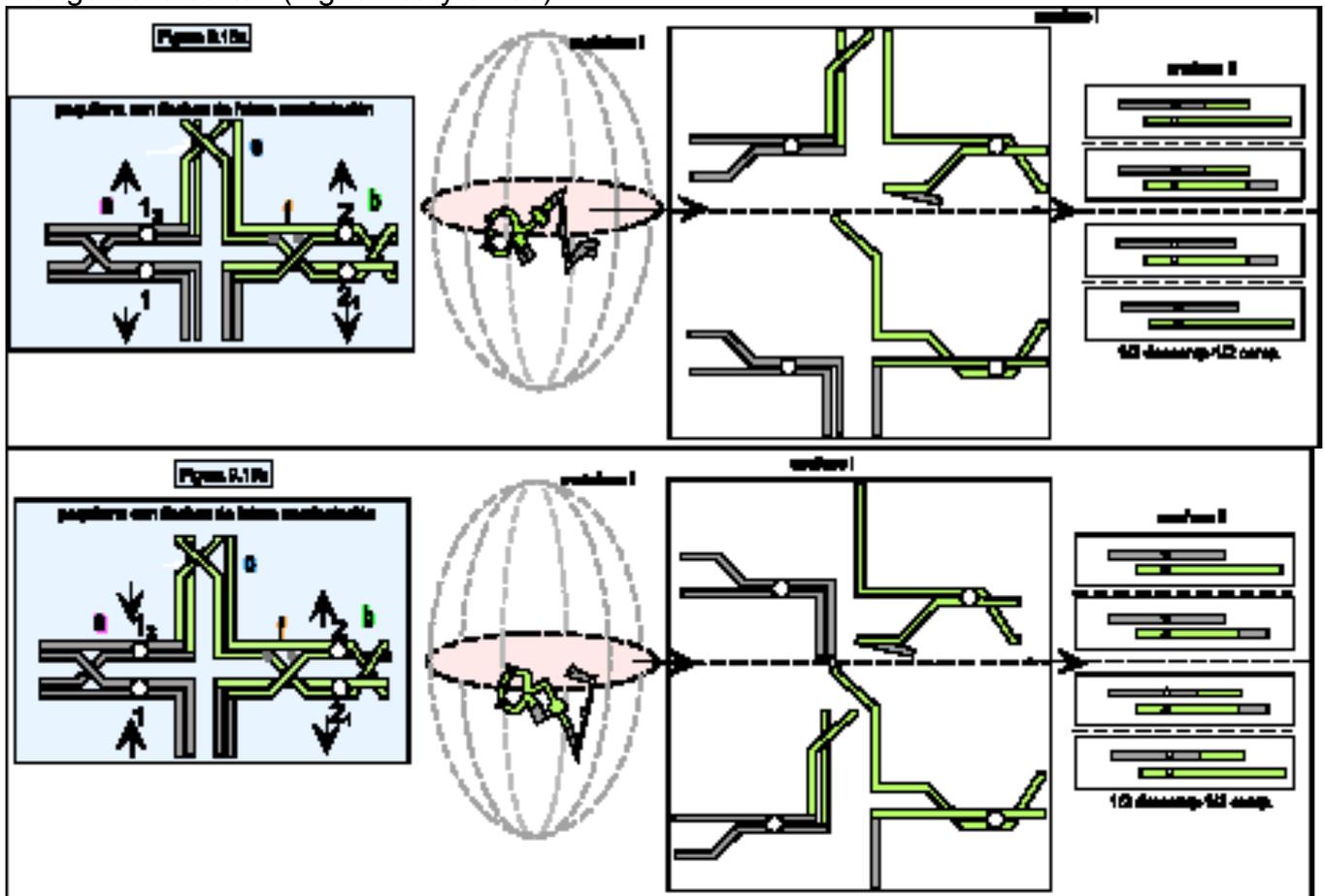


En general puede decirse que las migraciones por coorientaciones alternadas producen gametos compensados (portadores o no de la translocación) y las migraciones de coorientaciones adyacentes producen gametos descompensados. Sin embargo cuando se da

algún quiasma intersticial, las cromátidas que intervienen en él cambian el segmento **c** por el **d** o viceversa y en los gametos correspondientes las migraciones *alternadas* producen *gametos descompensados* y las *adyacentes I* producen *gametos compensados*. Las *adyacentes II*, siempre descompensados (Fig. 9.14).



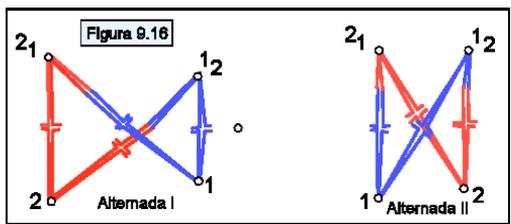
La baja frecuencia de los quiasmas intersticiales en la mayoría de los casos, hace que su interés sea bastante escaso. Como ejemplo genérico se presenta de forma pormenorizada la formación de gametos cuando en metafase I hay un **cuatrivalente en sartén**. En el caso de formarse un cuatrivalente en sartén y emigren dos cromosomas a cada polo. Los gametos serán compensados o descompensados dependiendo de cómo coorienten los cromosomas del mango de la sartén (Fig. 9.15a y 9.15b).



Antes de dejar el estudio de las coorientaciones conviene asomarse a la siguiente pregunta: ¿EXISTEN DOS CONFIGURACIONES ALTERNADAS DISTINTAS? (en un cuatrivalente cerrado de un heterocigoto para una translocación recíproca sin quiasmas intersticiales).

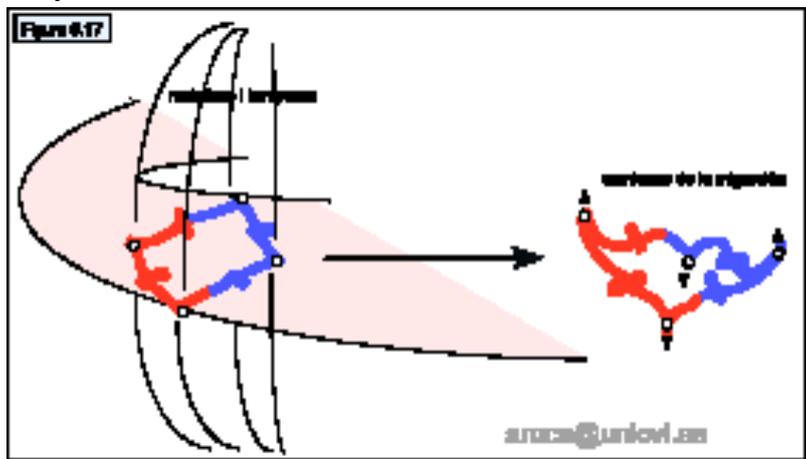
Esta discusión que todavía se mantiene con la intensidad que un pequeño detalle del comportamiento cromosómico puede despertar en la comunidad científica, seguramente tiene su origen en la limitación que supone la observación de figuras planas en las preparaciones de anteras. Si la coorientación es entre centrómeros homólogos se tratará de una alternada I y si

es entre centrómeros no homólogos será una alternada II. (En ambos casos se forman gametos equilibrados) (Fig. 9.16).



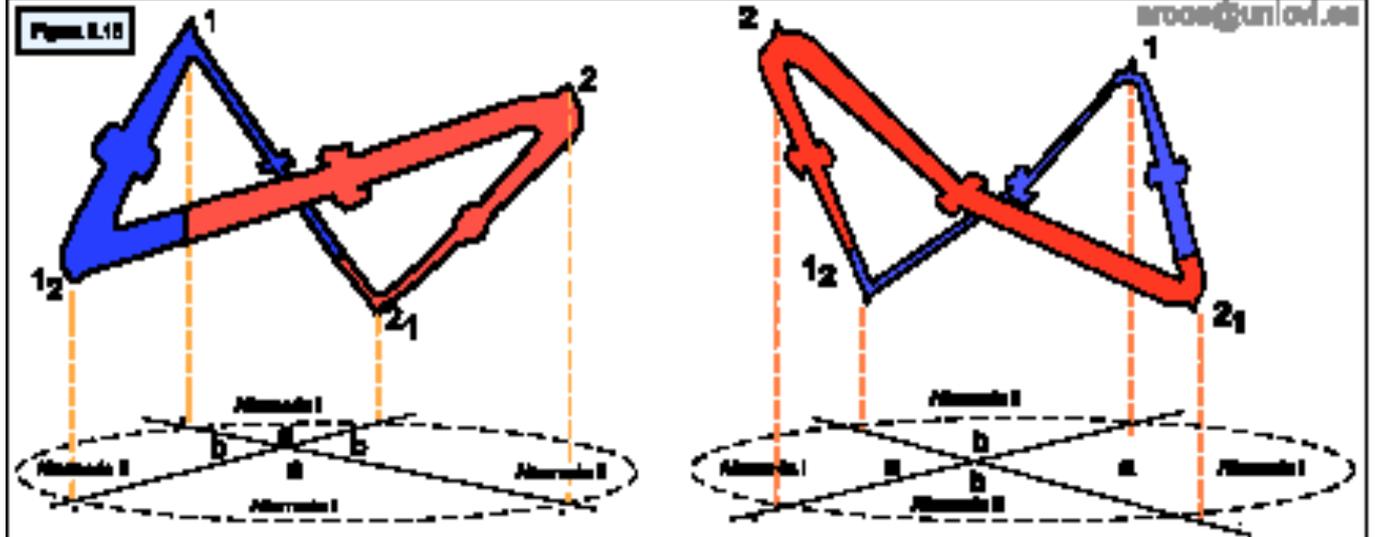
En realidad lo que subyace en la pregunta es otra más concreta: ¿En los cuadrivalentes cerrados para configuraciones alternadas, cada centrómero coorienta con otro o cada centrómero coorienta con los dos que le son adyacentes?

En el principio de la metafase I el cuadrivalente es una figura casi plana que se sitúa en una corona circular exterior de la placa ecuatorial de la célula (Fig. 9.17).



Probablemente después de algunos movimientos los centrómeros quedan coorientados alternadamente, sin que se deba abandonar el ecuador de la célula y por tanto sin que exista tensión ni coorientación entre centrómeros concretos.

Comenzada la migración la figura se torna tridimensional tal como se muestra (Fig. 9.18)



En este momento cada centrómero coorienta con los dos adyacentes y la clasificación en alternada I y alternada II sólo depende del ángulo en el que se efectúe la observación de la célula (a o b).

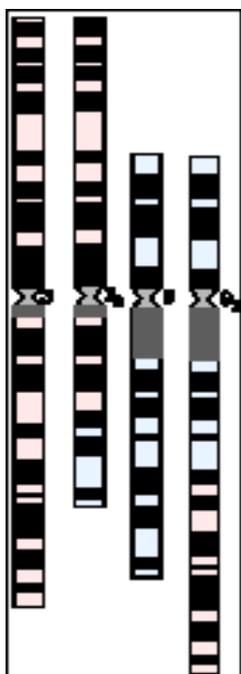
Conforme va aumentando la tensión del huso la figura del cuadrivalente se va haciendo más plana y disminuye el grosor de la corona circular en la que se sitúan los cromosomas; en ese momento uno de los pares de ángulos yuxtapuestos (a o b) se hará más grande y el otro par (b o a) se hará más pequeño. Si aumenta a se observarán más alternadas I y si aumenta b se observarán más alternadas II. Mientras menor sea la distancia entre dos centrómeros adyacentes (depende de la longitud del brazo cromosómico y de la localización del quiasma) menor será el ángulo correspondiente y más probable la observación desde sus ángulos complementarios. Así puede aparecer un tipo de alternada más frecuentemente que otro, pero en todo momento hasta la resolución de los quiasmas cada centrómero mantiene cierta tensión con los dos adyacentes.

IDENTIFICACIÓN: Las translocaciones pueden identificarse genéticamente (recuérdese el caso de "pale") cuando se tienen otros marcadores genéticos que permiten establecer mapas genéticos. También genéticamente se pueden identificar los individuos portadores de una translocación en heterocigosis por la semiesterilidad (siempre que se pueda estudiar a la vez

toda la descendencia). La semiesterilidad es una consecuencia de la translocación en sí, por lo que se puede utilizar como marcador genético del punto de translocación; de esta forma se pueden localizar las translocaciones como un punto más de un mapa genético. Citogenéticamente se pueden identificar en mitosis si la translocación modifica la morfología de los cromosomas o sus patrones de bandas y en cualquier caso mediante hibridación "in situ" con las sondas adecuadas marcadas. Pero en algunas ocasiones la morfología de los cromosomas no es fácil de observar y se han dado casos como el del llamado cromosoma "philadelphia" que se describió como una deleción del 22 humano hasta que se pudo comprobar que se trataba de una translocación recíproca entre los cromosomas 8 y 22. En estos casos los bandeos alternativos (bandas R) o las sondas marcadas permiten una identificación más exacta. Los cromosomas politénicos permiten la identificación de la translocación en heterocigosis y la localización física del punto de intercambio. En los casos en que no se forma cromocentro los dos cromosomas implicados al aparear en toda su longitud formarán una cruz mientras que en los casos en que exista cromocentro dos brazos se unirán y separarán intercambiando apareamientos entre haces de endocopias. En el caso de homocigosis solamente se identifican las translocaciones siguiendo el patrón de bandas. En meiosis el apareamiento de los cromosomas por homología en la mayor longitud posible facilita enormemente la identificación de las translocaciones a partir de la cigotena, los límites vienen dados normalmente por los aumentos del microscopio óptico. También está llena de utilidad la técnica de microscopía electrónica de "spreading" de los complejos sinaptinémicos de células en paquitena pues la mayor resolución permite establecer mapas físicos bastante exactos y esencialmente coincidentes con los datos de cromosomas mitóticos. También en meiosis se pueden estudiar las translocaciones en las figuras cromosómicas en metafase I e incluso en etapas posteriores si se dispone de los adecuados marcadores.

EFECTO DE POSICIÓN VARIEGADO: (Muller 1930) En translocaciones, al igual que en inversiones, la modificación de la ordenación cromosómica puede hacer que genes situados en zonas eucromáticas pasen a estar en las proximidades de zonas heterocromáticas. En estos casos se acepta que pueden producirse, a veces, no siempre, en algunas células sí y en otras no, la represión de alguno de los genes desplazados por heterocromatinización. Esta variación entre células de un individuo da lugar a la manifestación de un fenotipo variegado. El fenómeno recibe el nombre de "Efecto V" o efecto de posición variegado. La cantidad de genes que sufren variegación es inversamente proporcional a la distancia entre los genes y la heterocromatina.

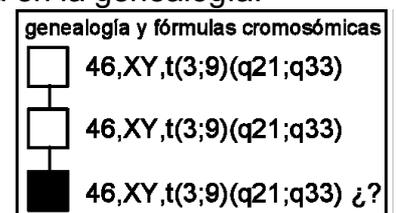
Para más información ver páginas 19 y 20.



Son bastante frecuentes los casos de translocaciones recíprocas que no producen alteraciones en sus portadores durante generaciones y, en un momento determinado, lo que aparentemente es la misma translocación produce un fenotipo anormal. En realidad aparece un paciente con un síndrome normalmente inespecífico, al hacerle el cariotipo se encuentra una translocación recíproca en heterocigosis y, al buscar antecedentes familiares se ve que, lo que parece ser la misma translocación se viene arrastrando varias generaciones como se muestra en la genealogía.

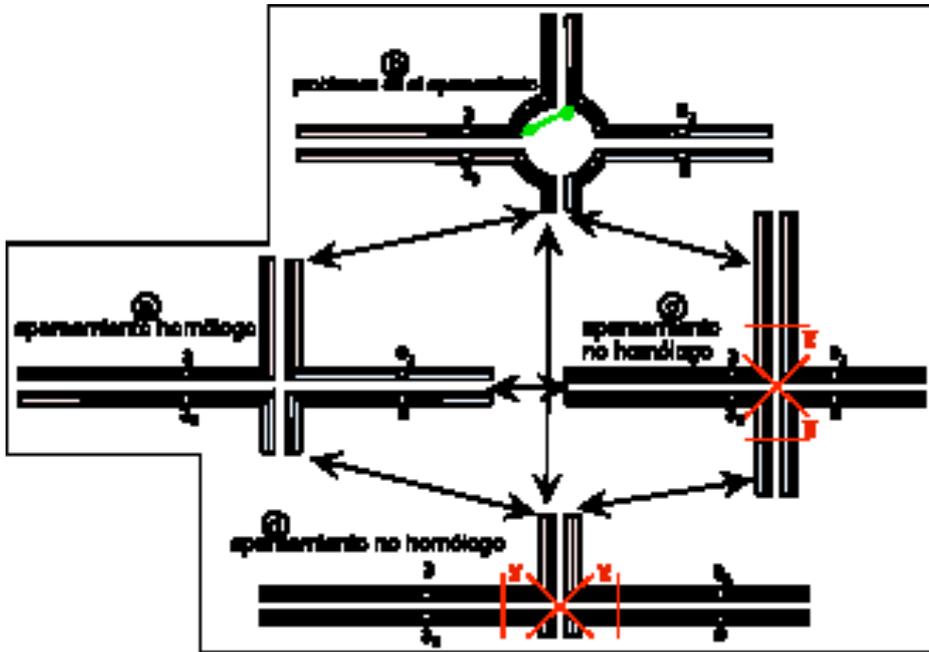
Este caso que se presenta como ejemplo fue estudiado en el Servicio de Genética del Hospital Central de Asturias. El paciente (III-1), con pequeños problemas fenotípicos, parece que tiene la misma fórmula cromosómica que su padre y su abuelo que son fenotípicamente normales (II-1 y I-1 respectivamente).

En principio podría suponerse que el fondo genético es el responsable de las diferencias fenotípicas. Sin embargo también pueden explicarse los hechos como consecuencia de problema en el apareamiento



en las cercanías del punto de translocación como ya propusiera Sybenga en su libro "Meiotic configurations".

Los problemas en el apareamiento pueden producir faltas de apareamiento más o menos amplias **b**, o progresiones del apareamiento desde los extremos al centro de la cruz paquiténica resultando apareamientos no homólogos **c** y **d**, e incluso apareamientos entre segmentos no homólogos de cromosomas homólogos. Estos tipos de apareamiento tenderán a corregirse para alcanzar el grado máximo de apareamiento homólogo **a** pero en algunos



casos pueden producirse el sobrecruzamiento antes de la corrección.

Los sobrecruzamientos en las zonas **x** producirán en las coorientaciones alternadas gametos con deleciones y duplicaciones asociadas, tanto menores cuanto más próximo sea el sobrecruzamiento al punto de translocación. Los intercambios entre zonas como las que se indican con la doble flecha **verde**, producen deleciones o duplicaciones tanto menores cuanto menor sea el desplazamiento entre los

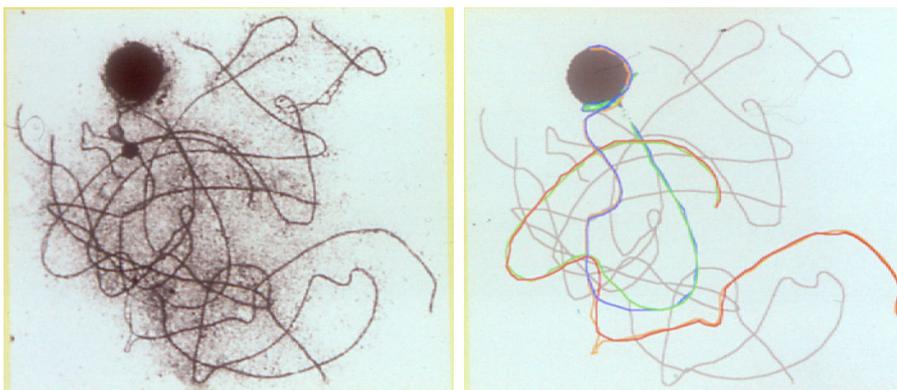
puntos de recombinación.

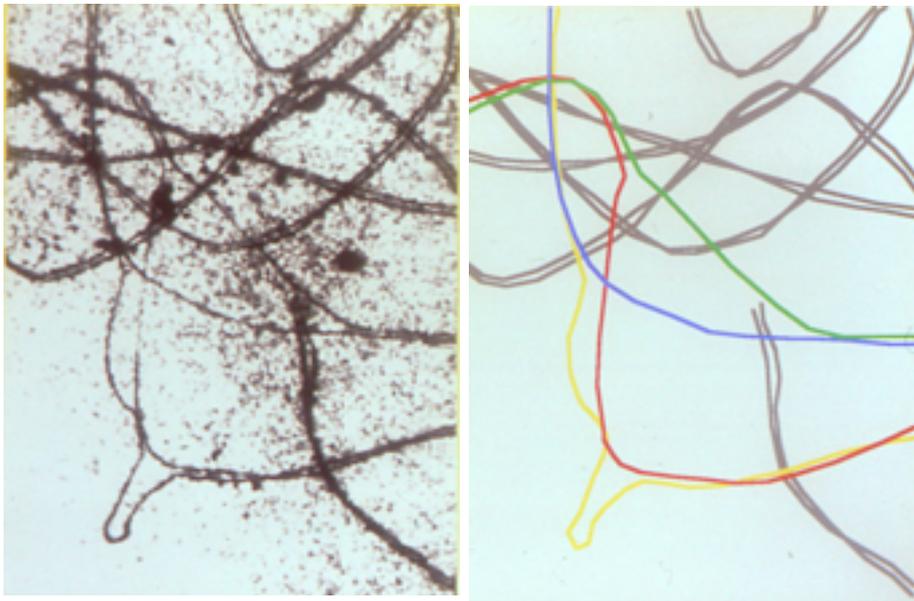
Para que progrese un inter-cambio irregular (entre segmentos no homólogos) tiene que existir cierta similitud entre las secuencias del punto de recombinación, lo cual probablemente evite que la frecuencia de este tipo de intercambios sea muy alta en heterocigotos para una translocación.

En el caso que nos ocupa las coorientaciones adyacentes probablemente no serán viables por producir un desequilibrio demasiado grande y, si el fenotipo anómalo de III-1 es consecuencia de un desequilibrio producido por recombinación irregular, debe ser tan pequeño que no se detecta el microscopio óptico.

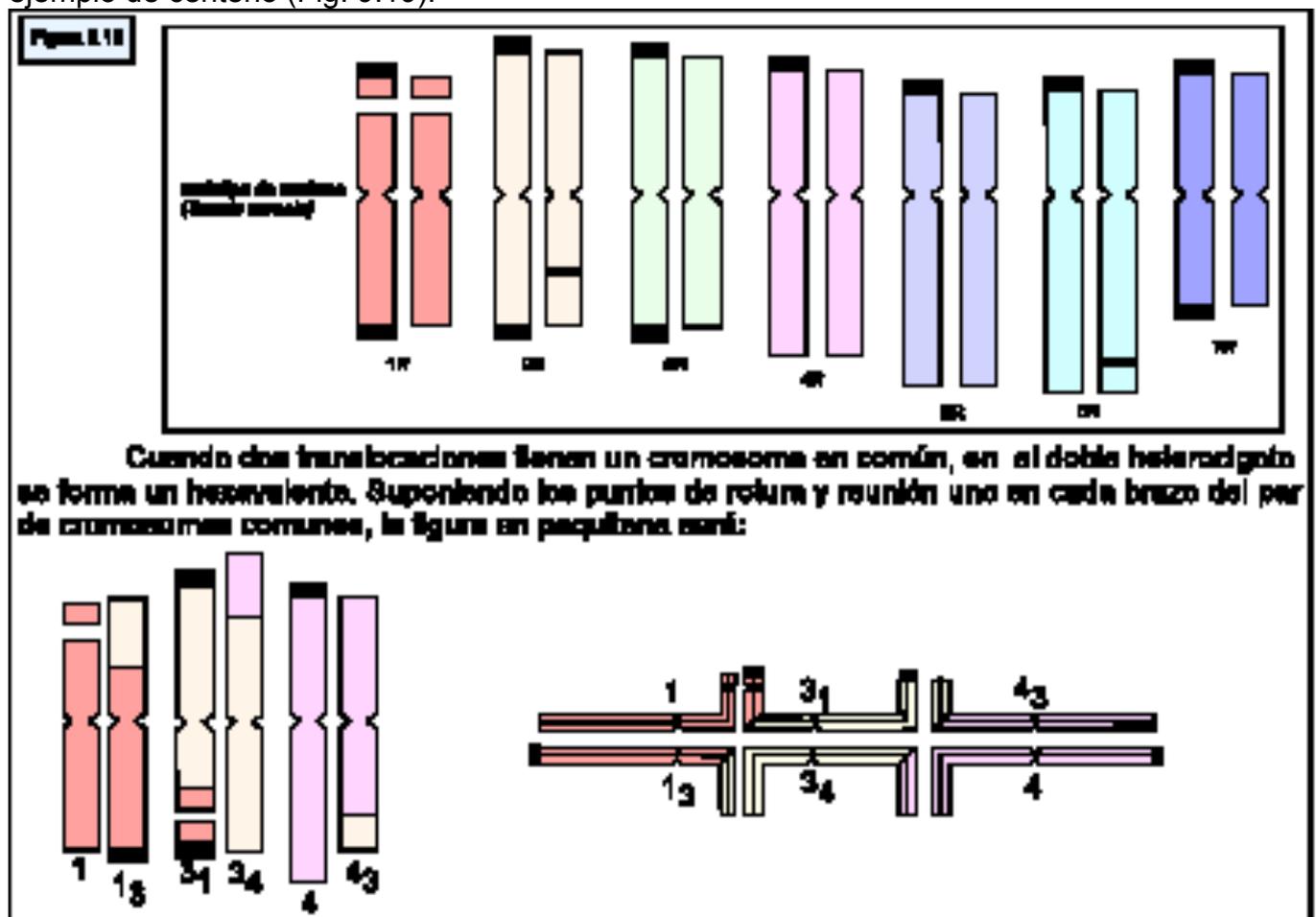
Las siguientes figuras muestran en un heterocigoto para una translocación recíproca de centeno, los elementos laterales de un meiocito en paquitena, con detalle de los problemas de apareamiento que se producen en la zona de cambio de pareja de apareamiento.

En la fotografía de complejos sinaptonémicos del capítulo de meiosis, se pueden ver apareamientos que sin duda son no homólogos, en el cuadrivalente de un heterocigoto para una translocación en centeno.





TRANSLOCACIONES MÚLTIPLES: Cuando en un individuo existen más de una translocación en heterocigosis y no tienen ningún cromosoma en común, se formarán tantos cuadrivalentes como translocaciones. Pero si las translocaciones coinciden en algún cromosoma se irán agregando pares de homólogos al multivalente como en el siguiente ejemplo de centeno (Fig. 9.19):



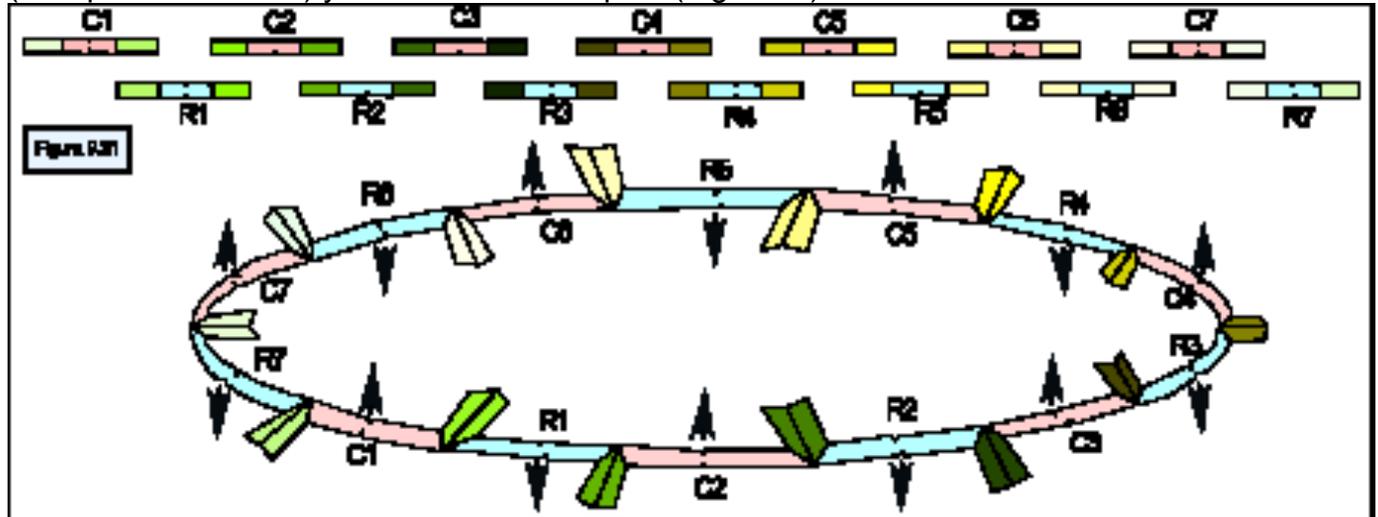
Estas acumulaciones de translocaciones en heterocigosis pueden ser múltiples y estables en algunas especies como *Oenothera*, *Rhoeo*, *Hypericon*.....

Oenothera muritica ($2n=14$) presenta en las meiosis un multivalente único de 14 cromosomas que coorientan siempre de forma alternada (Fig. 9.20).

Cada cromosoma es por un extremo homólogo de otro y por el otro extremo homólogo de un tercero, apareando así en cigotena de forma encadenada por los extremos.



Pero además la zona central del cromosoma no tiene homología (los 14 son distintos) o bien es tan pequeña que no aparean en ningún caso por la zona central. Así se van uniendo los extremos formando un gran multivalente único y cerrado que en metafase I hará que coorienten alternadamente los cromosomas y siempre irán a un polo 7 cromosomas (siempre los mismos) y los otros 7 al otro polo (Fig. 9.21).



Hace falta además otro mecanismo que impida la homocigosis de los cromosomas, debe evitarse que en un cigoto se encuentren dos juegos de 7 cromosomas iguales.

En algunos casos la heterocigosis se consigue mediante la existencia de letales recesivos en cada uno de los genomios. Es el caso de *Oenothera strigosa* ($2n=14$) en la que hay dos complejos cromosómicos de 7 cromosomas cada uno, que se denominan **deprimens** (**D**) y **strigens** (**S**). Los cigotos **DD** o **SS** mueren. Este mecanismo supone una pérdida del 50% de los cigotos.

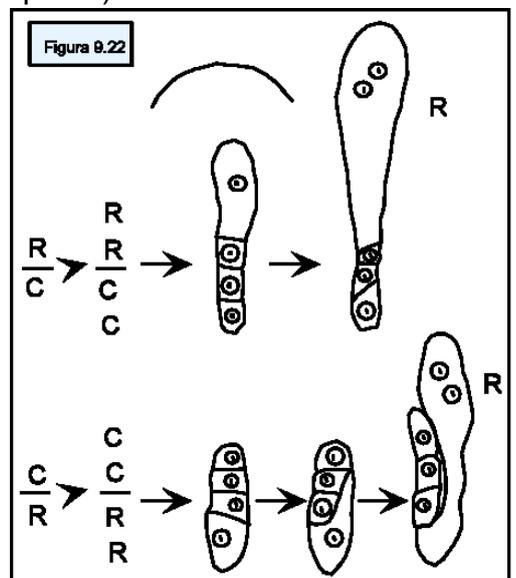
En otros casos existen letales gaméticos limitados a un sexo (uno de los complejos cromosómicos tiene un gen que impide v.g. la formación del polen).

En el caso de *Oenothera muritica* los complejos cromosómicos se llaman **CURVANS** (**C**) y **RIGENS** (**R**), y su comportamiento en la formación de gametos, que fue estudiada por Renner, es especialmente curiosa en la meiosis femenina (Fig. 9.22).

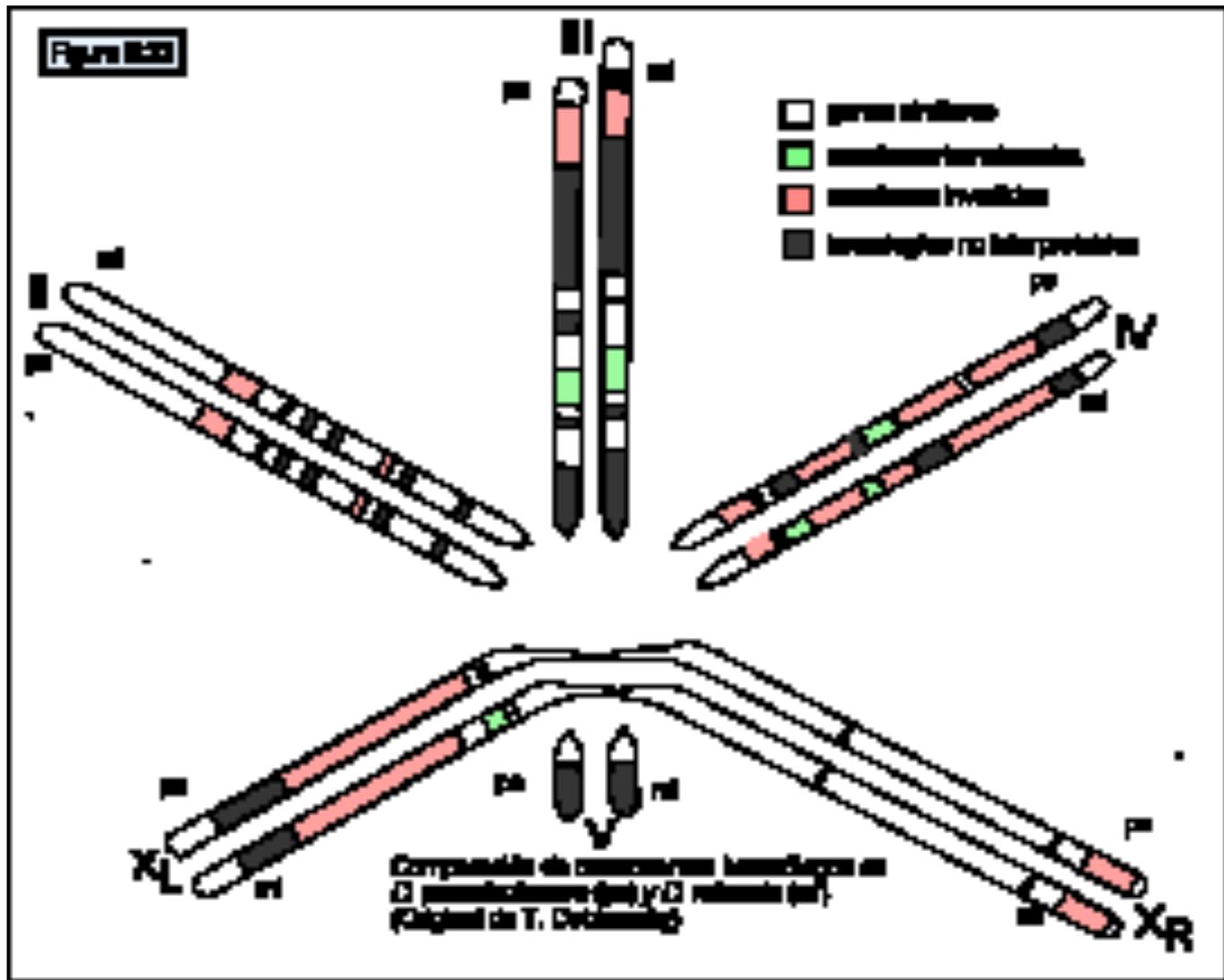
Cuando cerca del micropilo se sitúa una célula portadora del complejo R, se desarrolla para formar el óvulo, pero si la célula R está cerca de la chalaza, se desarrolla igual curvándose hasta situarse cerca del micropilo. (A este fenómeno se le llamó "efecto Renner").

De esta forma sólo se forman gametos femeninos portadores del complejo cromosómico RIGENS (R) sin pérdidas abortivas.

Por otro lado en la formación de los gametos masculinos, en los que el número de células es muy elevado, los granos de polen son siempre portadores del complejo CURVANS por existencia de un letal gamético en el complejo (R).



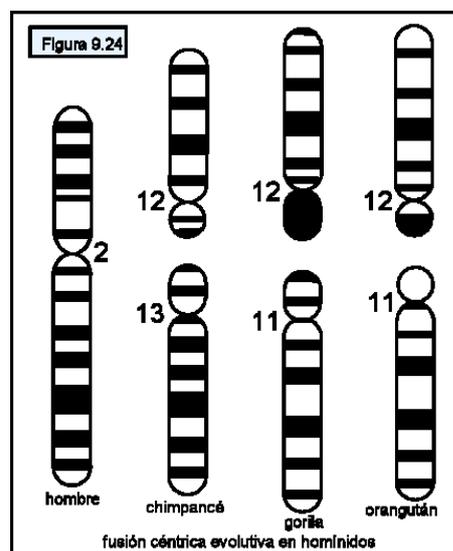
ORTOSELECCIÓN CARIOTÍPICA: Cuando una especie evoluciona, cromosómicamente se observa que es más frecuente un tipo determinado de anomalía estructural que otros (es más frecuente pero no tiene por qué ser exclusivo). Así en *Drosophila* la evolución parece ir asociada fundamentalmente a inversiones y fusiones céntricas (Fig. 9.23).



En saltamontes parece que evolutivamente se producen frecuentemente fusiones de centrómeros y en homínidos parecen claras al menos 3 inversiones y una fusión céntrica (Fig. 9.24).

IMPORTANCIA EVOLUTIVA DE LAS TRANSLOCACIONES: Los estudios evolutivos entre especies, que en la actualidad se pueden llevar a cabo por análisis comparativo de secuencias y su localización por hibridación (ver figura de página 10-15), no hace muchos años había que hacerlos mediante la obtención de híbridos o comparación de secuencias de bandas cromosómicas, cuando se disponía de ellas como en *Drosophila* o en humanos.

Con cualquier método se observa la repetición del proceso que evolutivamente se encuentra ligado a la semiesterilidad de los heterocigotos, ya que tiene como consecuencia la ventaja selectiva de los homocigotos y por ello la separación genética de grupos de homocigotos ya sean normales o translocados. La consecuencia es un paso más en el proceso de especiación.



El mutiaco: un rebeco de Asia.

Las translocaciones robertsonianas o fusiones céntricas son un mecanismo evolutivo ampliamente representado en la naturaleza. Como ejemplos se suelen citar: el caso de las drosophilas (problema 19), diversos grupos de saltamontes e incluso el caso del cromosoma 2 humano.

Es normalmente aceptado en biología que entre especies relacionadas filogenéticamente son más antiguas las que tienen un número mayor de cromosomas y, por tanto, la evolución coincidiría con las fusiones céntricas. Los datos que apoyan esta idea frente a la de evolución por fisión centromérica con el consiguiente aumento del número de cromosomas, son variados y normalmente se asocian a los problemas que presenta la división de centrómeros (pérdida de función, telomerización de extremos...).

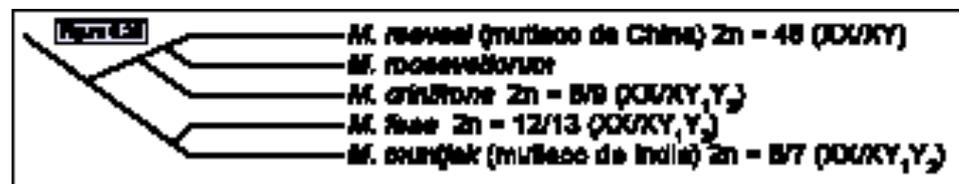
En los mamíferos el caso de los cérvidos mutiacos es realmente espectacular:

Muntiacus muntjak (mutiaco de India) tiene $2n = 6/7$ cromosomas (2 metacéntricos, 2 submetacéntricos y los 3 sexuales) y determinación del sexo XX/XY₁Y₂.

Otras especies próximas presentan los siguientes números cromosómicos: *M. gongshanensis* con $2n = 8/9$ cromosomas, igual que *M. crinifrons*; e incluso un escalón supuestamente anterior como *M. feae* con $2n = 12/13$ (3 submetacéntricos y 10 acrocéntricos).

Muntiacus reevesi (mutiaco de la China) tiene $2n = 46$ cromosomas, todos acrocéntricos y determinación del sexo XX/XY.

Cuando se establecen relaciones filogenéticas atendiendo a diferencias entre las especies en caracteres morfológicos y marcadores bioquímicos (Fig. 9.25), se encuentra el mutiaco chino en un extremo y el indio en el otro, y algunos datos que no concuerdan plenamente con los cromosómicos.

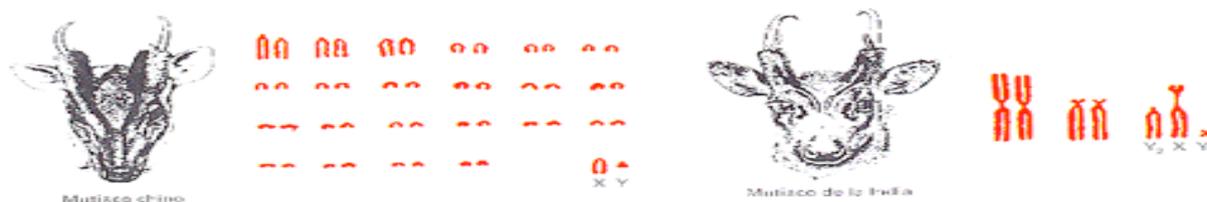


Podría pensarse que el mutiaco chino está muy alejado evolutivamente del

mutiaco indio, sin embargo pueden cruzarse y se obtienen híbridos con 27 cromosomas (23+4). Esto junto con la ausencia de otras especies con números cromosómicos intermedios, hicieron pensar que la evolución del cariotipo de los mutiacos no es solamente por fusiones céntricas.

Mediante construcción de **BACs** (bacterial artificial chromosomes) e hibridación posterior se ha podido determinar que, además de fusiones céntricas, hay fusiones centrómero-telómero, siendo estas últimas mucho más abundantes.

En cuanto al mecanismo por el que se producen estas fusiones no es mucho lo que se sabe, en principio parece que se inician por la asociación de zonas heterocromáticas mediante lo que Barr y Elison llamaron apareamientos ectópicos pero no se ha podido determinar de momento cual es el sistema de estabilización.



problemas nº 16, 18, 20, 21, 24