

ANOMALÍAS NUMÉRICAS

Los individuos "normales", entendiendo como tales los más abundantes en la naturaleza, tienen para cada especie un número constante de cromosomas en cada núcleo somático. Estos cromosomas pueden ordenarse por parejas de idéntica morfología; cada individuo tiene 2 juegos completos de cromosomas diferentes. Al número de cromosomas de cada juego cromosómico completo se le llama genomio y se le designa con la letra n siendo por tanto el número total de cromosomas de un individuo normal $2n$ en las células somáticas.

Sin embargo en algunas ocasiones se producen individuos que tienen alterado ese número de cromosomas y tienen por ello anomalías cromosómicas numéricas.

Se denominan euploides a los que tienen juegos cromosómicos completos y aquí se incluyen los diploides ($2n$), los haploides (n) y los poliploides (más de 2 juegos cromosómicos completos)

Se denominan aneuploides los que les faltan o tienen de más uno o unos pocos cromosomas sin que éstos lleguen a ser un juego cromosómico completo

EUPLOIDÍAS (poliploidías y haploidías)

NOMENCLATURA:

DIPLOIDE: Individuo, órgano, tejido, célula o núcleo que tiene 2 genomios o juegos cromosómicos completos.

POLIPLOIDE: Individuo, órgano,.....que tiene más de 2 genomios completos. (Triploide $3n$; tetraploide $4n$)

ALOPLOIDE: (anfiploide) Individuo, órgano,.....compuesto por 2 o más genomios de diferente origen (de especies diferentes). Surgen por cruzamientos entre individuos de diferentes especies o géneros

ALOPLOIDE SEGMENTAL: Aloploide con genomios híbridos, que sólo difieren en algunos cromosomas. (p.e. resultado del cruzamiento de un aloploide por una de las especies donantes)

AUTOPLOIDE: Individuo, cel.... con complementos cromosómicos característicos de una especie, es decir, que son completamente homólogos.

AUTOPOLIPLOIDE: (autoploide con más de dos genomios homólogos).

ALOPOLIPLOIDE: (aloploide con más de dos genomios)

HAPLOIDE: Condición de individuo, órgano, tejido, célula o núcleo que tiene sólo un genomio o juego cromosómico completo.

Se denomina n al número de cromosomas del **complemento haploide** de un individuo, órgano.....Según esta nomenclatura, un **haploide** será n , un **diploide** $2n$, **triploide** $3n$,.....siempre que sus genomios provengan todos de un inicial común. En el caso de los **aloploides** estables, se dice que tienen $2n$ cromosomas (v.g. el trigo tiene $2n=42$ cromosomas) sin embargo los cromosomas se pueden reunir en grupos de homeología cuyo número será coincidente con el número haploide de la especie ancestral común a todos los genomios del aloploide. A ese número (7 en el caso del trigo) se le llama **número básico** y se representa por x .

El número básico (x) se utiliza también en poliploides y se define entonces como el número monoploide más pequeño de cromosomas en una serie poliploide.

POLIPLOIDÍA

La poliploidía en la naturaleza:

La poliploidía es poco frecuente en animales y muy escasa en animales superiores.

Produce problemas en el desarrollo, respecto al diploide baja considerablemente el número de células y éstas no son mucho mayores que las que tienen dos genomios. El ratón triploide tiene anomalías del desarrollo y a la salamandra tetraploide le pasa lo mismo.

Es más difícil encontrar poliploidías en individuos con reproducción sexual (al menos un gameto tiene que ser diploide para formar los triploides y los dos (seguidos de su unión) en los

tetraploides) y los casos descritos se explican por una génesis partenogenética seguida de una posterior vuelta a la bisexualidad.

La poliploidía en plantas está más extendida, se encuentran casos en todos los grandes grupos, se conocen multitud de alopoloides como los trigos y autoploides de los que se utiliza como ejemplo normalmente algún caso de briófitos.

Es muy curioso el efecto de la latitud, que es directamente proporcional a las poliploidías; en la tierra cuanto más nos acercamos a los polos más poliploides encontramos. Dicho de otro modo, como propone Gustafson, la temperatura es inversamente proporcional a las poliploidías y experimentalmente se ha comprobado la influencia de la temperatura en la gametogénesis.

Poliploidía artificial:

En animales se pueden inducir las poliploidías de las siguientes formas:

GENÉTICAMENTE

-Cruzamientos: se conocen casos de mariposas híbridas interespecíficas cuyos machos tienen anomalías en la gametogénesis y producen gametos viables no reducidos. En ratón se han descrito casos en líneas endogámicas con alteraciones no reduccionales en la espermiogénesis.

FÍSICAMENTE

-Partenogénesis experimental: Al pinchar óvulos para estimular su desarrollo pueden producirse irregularmente fusiones de núcleos y por ello poliploidías.

-Choque térmico: Ya hemos hablado de la temperatura como generadora de irregularidades gaméticas. Hasta que se descubrió el efecto de la colchicina las temperaturas extremas eran el método más utilizado para la obtención de poliploides. La acción es en ambos casos la misma. En peces como las truchas a 28°C se obtienen triploides y esto es interesante económicamente por la esterilidad de los individuos 3n que les hace crecer más deprisa.

-Centrifugación: Es un método poco empleado y se probó con cierto éxito en gusano de seda. Huevos centrifugados a 3500 r.p.m. durante 10 min. producían un 12-14% de triploides y 2-3% de tetraploides. El fundamento del método es tratar de descolocar los núcleos y que así puedan fusionarse más fácilmente.

-Presión hidrostática: Se utiliza en trucha arco-iris y el fundamento es el mismo.

-Radiación: También se ha probado con muy pocos resultados si bien cabe destacar la obtención de pentaploides en gusano.

QUÍMICAMENTE.

-En animales (peces y moluscos) se utiliza la citocalasina B que inhibe la extrusión del corpúsculo polar de la 2ª div. Meiótica o la migración cromosómica de la 1ª mitosis produciendo respectivamente triploides y tetraploides. Los ensayos con colchicina no han dado buenos resultados.

En plantas también se han encontrado métodos genéticos, físicos y químicos.

GENÉTICOS: Se han descrito mutantes modificadores de la gametogénesis como el caso de la cebada que induce triploidías.

FÍSICOS: A partir de células poliploides (por endomitosis o endorreducción) se puede generar un callo que puede regenerar la planta entera en cultivo. También los choques térmicos, como se ha comprobado en maíz a 47-48°C durante 48 horas, producen poliploidías.

QUÍMICOS: La colchicina es capaz de producir C-mitosis y en la dosis adecuada generar mosaicos que darán ploiploides en la siguiente generación. Los óxidos de nitrógeno también actúan en este sentido.

MITOSIS DE POLIPLOIDES:

Las mitosis de los poliploides son normales por lo que una vez obtenido el cigoto el desarrollo es bastante normal, salvo los problemas de tamaño celular ya descritos.

MEIOSIS DE POLIPLOIDES:

En el análisis de la meiosis conviene estudiar separadamente los *autopoliploides* de los *alopoliploides*.

Autoploides: Al tener más de dos juegos cromosómicos iguales se pueden formar asociaciones de más de dos cromosomas y esto aumenta la probabilidad de irregularidades meióticas y por tanto de los gametos descompensados.

Triploides.-Tienen tres juegos cromosómicos completos y los cromosomas tienden a asociarse en trivalentes y también pueden aparecer un bivalente y un univalente o tres univalentes.

En un individuo triploide la frecuencia de trivalentes dependerá fundamentalmente de las interacciones entre tres factores:

En el apareamiento, la longitud de los cromosomas (+ largos + puntos de apareamiento y + posibilidad de intercambio entre homólogos). Número de cromosomas (+ cromosomas - posibilidad de encontrarse los tres antes de terminar el apareamiento)

En la formación y distribución de quiasmas está el tercer factor, mientras mayor sea la frecuencia de quiasmas mayor será la probabilidad de formar trivalentes.

En un individuo triploide (para un supuesto cromosoma submetacéntrico) podrán formarse trivalentes, bivalentes y univalentes, con las siguientes figuras en paquitena-diacinesis (Fig. 10.1):

Fig. 10.1	PAQUITENA	DIACINESIS		PAQUITENA	DIACINESIS
1 TRIVALENTE (1 ^{II})			1 BIVALENTE + UNIVALENTE		
			UNIVALENTE (3)		
Para el análisis de las configuraciones no se considera qué homólogo o qué cromátida interviene en cada sobrecruzamiento.					

Las coorientaciones alternadas o adyacentes tendrán como consecuencia la migración de 2 cromosomas a un polo y 1 al otro, para cada trivalente independientemente (también es válido para el caso de 1^{II} y 1^I y creo que en 2/3 de los casos de 3^I).

Con un número suficientemente grande de cromosomas se esperan (desde 3n cromosomas en placa) $1/2(3n) = n+1/2n$ en cada polo, sin embargo se encuentran casi sistemáticamente números $< n+1/2n$; $[(n+1/2n)-y]$, siendo y la pérdida media de cromosomas durante la metafase I meiótica. Será mayor y cuantos menos trivalentes se formen.

Tetraploides: Con un comportamiento parecido al de los triploides, los cromosomas pueden unirse formando desde 1^{IV} hasta 4^I, dependiendo de los mismos factores físicos y genéticos analizados para los triploides. Las configuraciones no se dan todas con la misma frecuencia. En la figura 10.2 se representan solamente los cuadrivalentes ya que figuras de menor orden resultan reiterativas de las anteriores (triploide) a las que sólo habría que añadir un univalente.

Figure 10.2		PAQUITENA	DIACINESIS	PAQUITENA	DIACINESIS
PAQUITENA	DIACINESIS				

Teniendo en cuenta todas las posibilidades de coorientaciones centroméricas y que los cromosomas se pueden asociar para cada grupo de homología como 1^IV , $1^{III}+1^I$, 2^{II} , $1^{II}+2^I$, 4^I , se entenderá que la proporción de gametos descompensados normalmente sea muy grande. La moda, que tendría que ser $2n$ cromosomas por célula meiótica, suele ser mayor en la naturaleza (v.g. en tomate está entre el 63% y el 81%), es decir, existe en la naturaleza una tendencia a la regularidad. Esto puede ser debido al apareamiento selectivo de pares de cromosomas pero en centeno se seleccionó para mayor regularidad y se obtuvo respuesta, por lo que parece que hay determinantes poligénicos. A pesar de esta regularidad la esterilidad suele ser alta.

ANÁLISIS GENÉTICO EN AUTOPOLIPLÓIDES

Los autopoliplóides presentan menos mutaciones (aunque tengan la misma tasa de mutación por complemento cromosómico) ya que las recesivas se manifiestan menos.

En muchos caracteres tienen herencia de tipo poligénico.

Los triploides en algunos casos como en el hombre (*Homo sapiens*) no completan el desarrollo o mueren al nacer; en otras especies como los ratones (*Mus musculus*) se desarrollan mal. En todo caso son estériles, pues la práctica totalidad de sus gametos tienen $n +$ algún cromosoma, con una distribución con una moda de casi $n + 1/2n$. (Sólo se ha descrito el caso de una espinaca fértil).

Los cruzamientos de triploides con diploides permiten obtener series de individuos con algún o algunos cromosomas extra, que se estudiarán en las aneuploidías.

Genéticamente es característico de los triploides que:

- Cuando tienen descendencias no siguen proporciones mendelianas

- Se manifiestan menos mutaciones que en los diploides (menor frecuencia aparente).

En los tetraploides cuando tienen regularidad (se comportan como diploides) y sus descendientes mantienen el número cromosómico $4n$, el análisis genético se complica extraordinariamente ya que para un locus cada alelo puede presentarse entre 0 y 4 dosis.

Para el locus A,a en un tetraploide, los genotipos pueden ser:

AAAA - cuadriplejo;

AAAa - triplejo,

AAaa - duplexo;

Aaaa - simplejo;

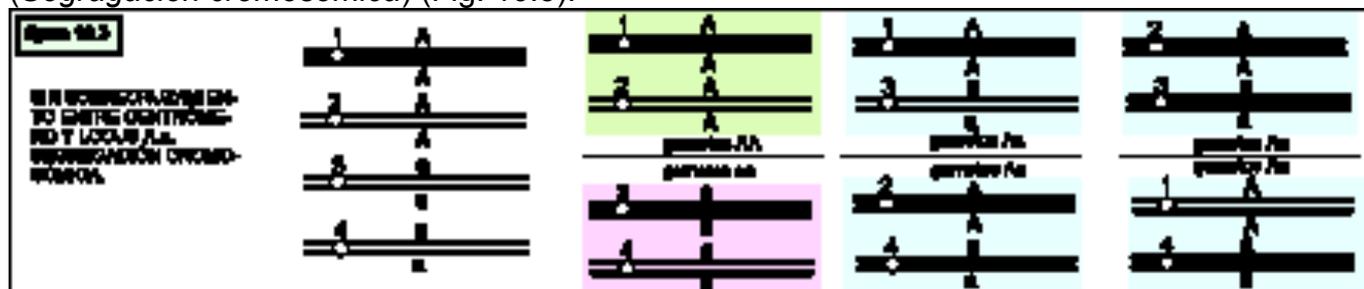
aaaa - nuliplejo.

Se analizan como ejemplo las gametogénesis que se producen en un **duplexo AAaa** (4 cromosomas homólogos, 8 cromátidas). Los gametos que se pueden formar son AA, Aa y aa.

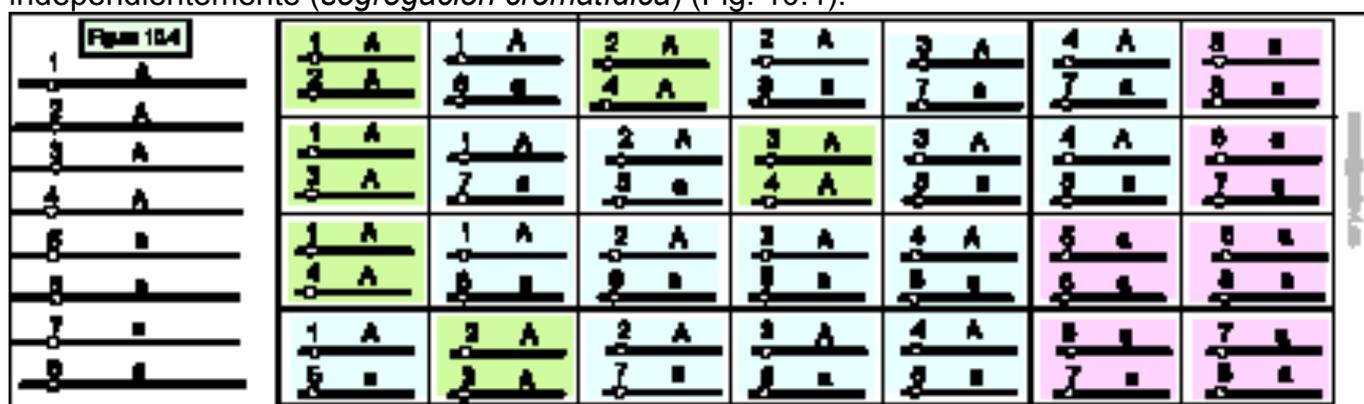
Las proporciones en las que se forman cada uno de ellos son difíciles de calcular ya que interviene muchos factores. Además del genotipo que en el ejemplo se ha fijado AAaa(duplexo), deben considerarse los sobrecruzamientos existentes entre el centrómero y el locus (en este caso A,a) y los cromosomas que migran a cada polo en anafase I que en este caso son normalmente 2.

Si NUNCA se producen sobrecruzamientos entre el centrómero y el locus, en anafase I a cada polo migrarán 2 cromosomas que podrán ser: A y A (1/6); A y a (2/3); a y a (1/6). En total se producirán:

AA: $A(2/4) \times A(1/3)$; Aa: $A(2/4) \times a(2/3) + a(2/4) \times A(2/3)$; aa: $a(2/4) \times a(1/3)$.
(Segregación cromosómica) (Fig. 10.3).



En el caso de producirse SIEMPRE al menos un sobrecruzamiento entre el centrómero y el locus, el locus segregaría independientemente del centrómero, (a efectos prácticos es como si las 8 cromátidas estuvieran sueltas y en las anafases fuesen la mitad a cada polo de modo aleatorio) la probabilidad de cada tipo de gameto vendría dada por la probabilidad compuesta de 2 cromátidas cualesquiera de las 8 existentes ya que las cromátidas segregan independientemente (*segregación cromatídica*) (Fig. 10.4).



Prob. AA = $4/8 \times 3/7 = 3/14$; prob. Aa = $(4/8 \times 4/7) \times 2 = 8/14$; prob. aa = $4/8 \times 3/7 = 3/14$.

Vistos los dos casos extremos (si nunca hay sobrecruzamiento es segregación cromosómica y si siempre hay al menos un sobrecruzamiento es segregación cromatídica), deben considerarse los intermedios con sobrecruzamiento en un par sí y en otro no, por ejemplo y los cálculos se complican enormemente.

La frecuencia de gametos AA será: $1/8 \leq AA \leq 3/14$
La frecuencia de gametos Aa será: $3/14 \leq Aa \leq 4/8$
La frecuencia de gametos aa será: $1/8 \leq aa \leq 3/14$

Los cigotos presentarán probabilidades compuestas calculadas a partir de las gaméticas.

IMPORTANCIA EVOLUTIVA DE LOS AUTOPLOIDES

La existencia de estas formas en la naturaleza, al menos de modo abundante en plantas, hace suponer que evolutivamente han jugado un papel importante. Debe pensarse que la duplicación del material hereditario genera un fondo genético en el que se puede mantener más variabilidad y durante más tiempo, dando así más facilidades evolutivas.

UTILIZACIÓN DE AUTOPLOIDES EN MEJORA

En los únicos animales que se ha utilizado es en peces y en moluscos (como ya se ha indicado para eliminar la sexualidad y obtener mayor producción).

En plantas los autopoliploides ofrecen ciertas ventajas pues tienden a formas gigantes, sin embargo tienen también ciertos inconvenientes que hacen que no siempre se obtenga éxito en el proceso de mejora. La probabilidad de éxito aumenta cuando:

- 1.El número cromosómico es bajo
- 2.La reproducción es alógama (ya que hay más probabilidad de triploides)
- 3.Se aprovechan las partes vegetativas, no las semillas o los frutos (salvo los casos de uvas tetraploides sin pepitas y sandías triploides sin pepitas).

ALOPLOIDES

Son especies, individuos, etc. cuyos genomios provienen de especies diferentes, es decir, son híbridos que duplicaron sus cromosomas y son estables. Como ejemplo puede recordarse el caso del trigo hexaploide y su formación a partir de un solo genomio ancestral.

En general un aloploide de las especies AA y BB se formará mediante fusión de dos células diploides o formación de un híbrido AB y la posterior duplicación de sus genomios AA BB.

MEIOSIS EN ALOPLOIDES

Los híbridos son tanto más fáciles de conseguir cuanto más próximas son las especies donantes, sin embargo una vez producida la duplicación de genomios, más inestable será el aloploide mientras más semejantes sean los cromosomas homeólogos pues competirán en el apareamiento con los homólogos dando lugar a multivalentes que producen más frecuentemente gametos descompensados.

Mientras más distantes, evolutivamente consideradas, se encuentren dos especies, más difícil será obtener un híbrido entre ellas, ya sea en la naturaleza o artificialmente, pero una vez duplicados los cromosomas, las diferencias entre homeólogos determinarán un comportamiento meiótico más regular, facilitando la diploidización y la estabilidad del aloploide.

Existe un control genético de la diploidización (reparar el apareamiento en la meiosis, el efecto del gen Ph1 y otros allí citados), que actuando seguramente sobre los tiempos de apareamiento resuelve los apareamientos homeólogos.

GENÉTICA DE LOS ALOPLOIDES

Los aloploides tienen una menor frecuencia aparente de mutaciones por la misma razón que los autopoloides (enmascaramiento de recesivos). En el mismo sentido se deben considerar las compensaciones de funciones génicas de las que se hablará en las líneas cromosómicas de sustitución.

También tienen segregaciones de tipo poligénico al tener varios genes con la misma función y, por último, los heterocigotos estructurales tienen una menor esterilidad que en los diploides pues pueden "compensarse sus descompensaciones" merced a otros genomios.

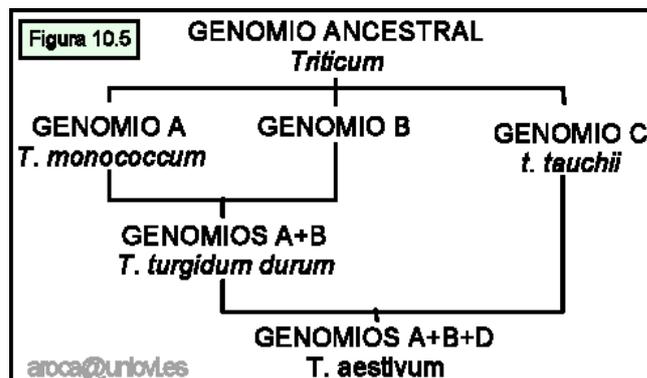
IMPORTANCIA EVOLUTIVA DE ALOPLOIDES

La gran cantidad de aloploides encontrados en la naturaleza es una muestra inequívoca de su importancia evolutiva. La supervivencia de los híbridos genera un fondo genético múltiple con las mismas posibilidades de acumular variabilidad que tienen las duplicaciones, si bien en algunos casos se ha visto que uno de los genomios, o parte de él se inactiva.

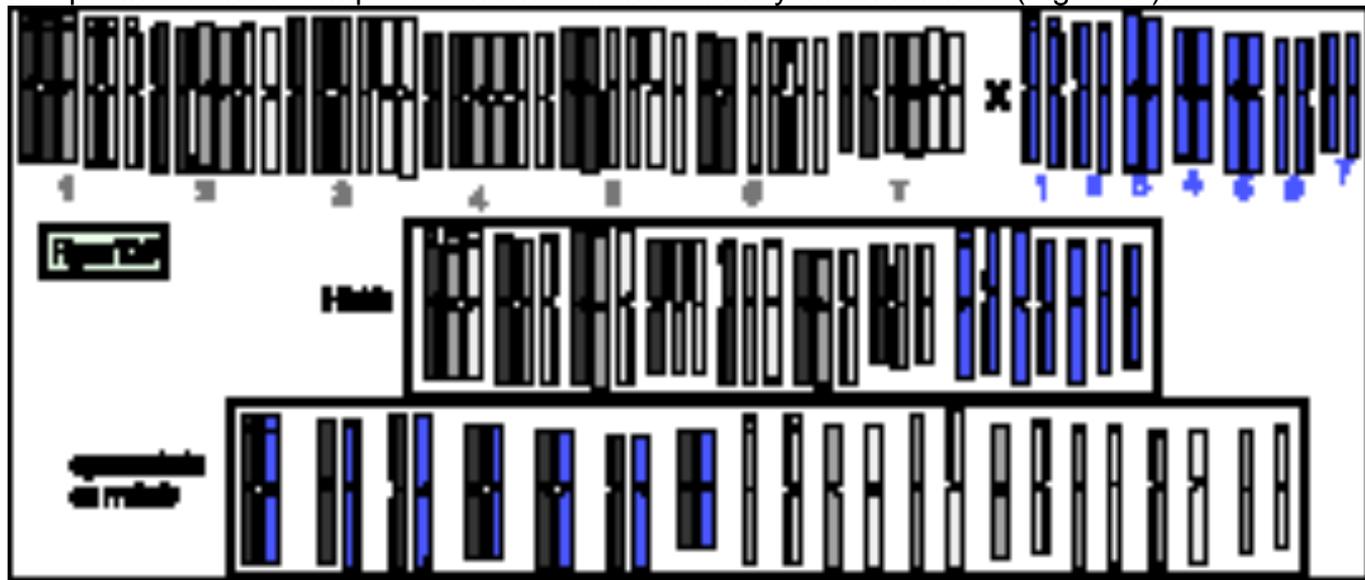
EVOLUCIÓN DEL TRIGO:

El trigo panadero, *Triticum aestivum*, es un alohexaploide natural. A partir de un genomio ancestral desconocido y del que se supone que tenía $n=7$ cromosomas, divergieron tres especies con el mismo número cromosómico y por sucesivas hibridaciones entre ellas se llegó en la naturaleza al hexaploide con $2n=42$ cromosomas (Fig. 10.5).

El trigo está completamente diploidizado, es decir, los cromosomas aparean formando bivalentes y normalmente nunca se dan multivalentes. Cuando *T. aestivum* se cruza con especies parecidas con $2n=14$ cromosomas, en la mayoría de los casos los cromosomas de los híbridos no aparean o lo hacen con



frecuencias muy bajas, pero cuando la especie es *T. monococcum* se forman 7 bivalentes, en los que intervienen siempre los mismos cromosomas y 14 univalentes (Fig. 10.6).



Lo mismo ocurre cuando la especie cruzada con *T. aestivum* es *T. tauchii*, se forman 7 bivalentes, siempre los mismos y diferentes de los anteriores y 14 univalentes.

A los 7 cromosomas de *T. monococcum* y sus homólogos en *T. aestivum* se les denominó genomio **A**. A los 7 cromosomas de *T. tauchii* y a sus homólogos en *T. aestivum* se les llamó genomio **D**. Los 7 cromosomas restantes de *T. aestivum* son el genomio **B**. Mediante análisis similares con híbridos se pudo determinar cómo es la historia evolutiva del trigo.

El trigo tiene 3 pares de cromosomas 1 que derivan de un del genomio ancestral. Entre sí no son homólogos pero se parecen más que a cualquier otro cromosoma del trigo. Los cromosomas **1A**, **1B** y **1D** se dice que son **homeólogos** y forman el **grupo de homeología 1**. De la misma manera en el trigo se pueden establecer 7 grupos de homeología o cromosomas que tienen un origen próximo común. Los grupos de homeología del trigo fueron establecidos por E. Sears.

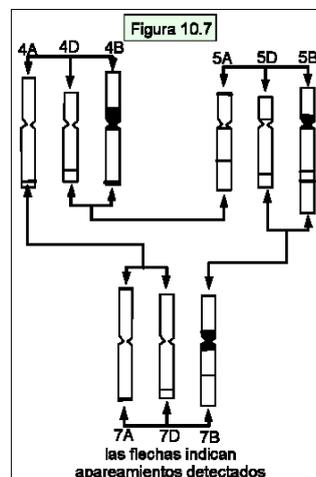
Para establecer cómo evolucionaron estos genomios independientemente y en los alopoloides intermedios hasta llegar al trigo panadero, se cruzó con otra especie evolutivamente más separada, con menor homeología (centeno) y, utilizando mutantes que inhiben la diploidización, se observó el comportamiento cromosómico en los híbridos. Los resultados de apareamientos se muestran en la Figura 10.7.

Los brazos cortos de los cromosomas del grupo 4 de homeología aparean entre sí con mayor frecuencia que con ningún otro cromosoma por lo que se concluye que tienen un origen común. Los brazos cortos del grupo 5 también aparean entre sí, lo que demuestra su homeología, y lo mismo ocurre con los brazos largos del grupo 7.

El brazo largo de 4B y 4D aparean con 5A (en 5AL hay un segmento homeólogo del brazo largo de 4B y 4D), indicando una translocación de 4AL y 5AL. Si fuera recíproca 5BL y 5DL aparearían con 4AL, sin embargo aparean con 7BS. Por otra parte 7AS y 7DS aparean con 4AL. Estos apareamientos indican la sucesión de dos translocaciones que tienen el segmento de uno de los cromosomas que intervienen en común. Las posibilidades son:

- a).- 1ª translocación entre 4L y 5L; 2ª translocación entre 4S y 7S.
- b).- 1ª entre 5L y 7S; 2ª entre 5L y 4L.
- c).- 1ª entre 7S y 4L; 2ª entre 7S y 5L.

Para determinar el orden en que se produjeron se analizan los apareamientos de los híbridos, entre *T. aestivum* y *T. turgidum durum* se forman 14 bivalentes lo que indica que los cromosomas de las dos especies son perfectamente homeólogos en sus genomios **A** y **B**.



Entre *T. aestivum* y *T. monococcum* se forman 6^{II} y 1^{IV} además de 13 univalentes (4A aparece con otro 4A por el brazo corto y con 7B por el largo) luego la translocación entre 4 y 7 no estaba en *T. monococcum*. Se deduce que una de las translocaciones tiene que ser 4-7 y además la translocación 1ª no es 4-7 (la primera está ya en *T. monococcum*). Por todo ello la translocación 1ª (que se encuentra en *T. monococcum*) es la 4L-5L y posteriormente en *T. turgidum durum* tiene lugar la translocación 45L-7S. Por supuesto todas ellas se fijan en homocigosis (Fig. 10.8).

Nota: Los apareamientos detectados son todos teloméricos o subteloméricos por lo que se concluye que las translocaciones implican a los segmentos terminales de los cromosomas, sin embargo no puede saberse la longitud pues la localización de quiasmas no es precisa y además la mayoría de éstos en el trigo son terminales.

MEJORA CON ALOPLOIDES (ALOPLOIDÍA ARTIFICIAL)

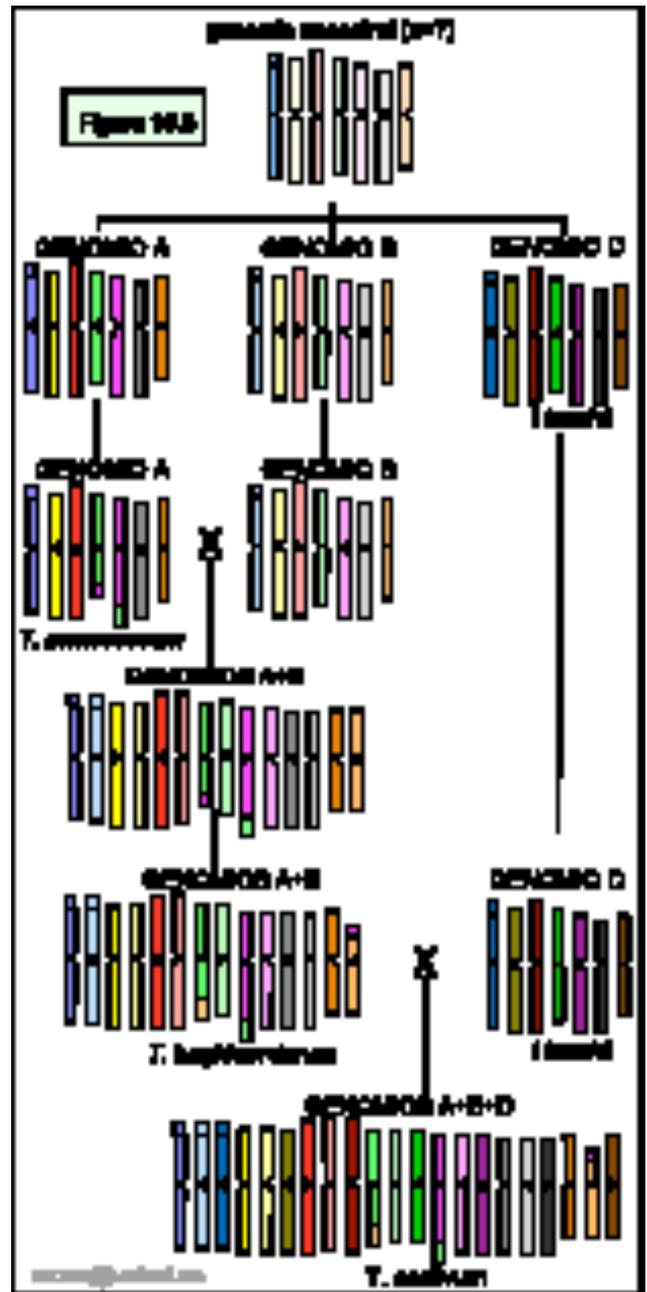
Utilizando la técnica de: obtención de un híbrido y posterior duplicación cromosómica por acción de la colchicina, se han obtenido algunos aloploides con cierta estabilidad y más o menos éxito mejorador.

Son un buen ejemplo los **triticales**, híbridos de centeno y trigo, (*Triticum aestivum* da lugar a triticales octoploides y *Triticum durum* genera triticales hexaploides).

En ambos casos hay problemas de estabilidad que se relacionaron con la cantidad de heterocromatina de los cromosomas de centeno y con la regulación de la diploidización que se efectúa por el gen Ph1 de trigo fundamentalmente y que al acortar el tiempo de apareamiento hace que se pierdan algunos cromosomas de centeno.

Se han conseguido gran cantidad de triticales, utilizándose en la actualidad como plantas forrajeras pero también empiezan a aprovecharse las semillas y ya se comercializan con cierto éxito "tritiflakes".

En este apartado deben citarse los experimentos de Karpechenko, que obtuvo uno de los primeros aloploides artificiales utilizando *Raphanus sativus* y *Brassica oleracea* y obtuvo el **rabano-col** (Fig. 10.9).



Este éxito investigador se vió ligeramente empañado por los resultados de producción pues en vez de tener el híbrido hojas de col y raíz de rábano, tenía hojas de rábano y raíz de col. Este hecho puede servir para citar la máxima citogenética del aislamiento de variedades favorables recesivas en la evolución, y la consiguiente pérdida de las cualidades productivas en los híbridos.

Últimamente se utilizan técnicas de fusión de protoplastos para la obtención de híbridos (se elimina la fase de híbrido haploide y los problemas de cruzar especies más alejadas) pero siguen mostrándose inestabilidades cromosómicas en meiosis, que en algunos casos se aprovechan para obtener líneas de individuos con uno o unos pocos cromosomas de otra especie.

HAPLOIDÍA

Es la condición de un organismo tejido o célula con un solo juego de cromosomas o complemento cromosómico.

Los gametos y las fases gametofíticas de los vegetales presentan una condición de haploidía normal. Los machos de algunas especies de insectos, igual que algunos arácnidos y rotíferos también son haploides.

Pero en algunas ocasiones, con mayor frecuencia en vegetales que en animales, se producen individuos "anormalmente" haploides.

Mientras más complejo es el organismo más difícil es que llegue a adulto el haploide. Se han descrito casos de anfibios, insectos, gusanos y ratón.

En el reino vegetal la haploidía "anormal" ocurre con cierta frecuencia, sin ir más lejos en centeno se producen espontáneamente individuos haploides.

Aunque en principio podrían considerarse como una clase homogénea se pueden establecer diferentes tipos si se atiende a la planta que los originó:

HAPLOIDE:

Euhaploide (n)

- Monoploide: Haploide de una especie $2n$ normal.
- Polihaploide:
 - Autopolihaploide (haploide de un autotetraploide). $2x (2n)$
 - Alopohaploide (haploide de un alopohaploide). $2n (n+n')$

Aneuhaploide: haploide con algún cromosoma de más o de menos. Tiene especial interés cuando los genomas tienen muchos cromosomas y faltan o sobran uno o unos pocos.

ORIGEN Y NATURALEZA DE LOS HAPLOIDES

Sus características genéticas más importantes son:

Si son portadores de letales recesivos mueren inmediatamente.

Existen genotipos con mayor producción de haploidía que otros pero esto no es de modo directo, el genotipo produce "otra cosa" que tiene como consecuencia la aparición de haploides.

Haploidía espontánea:

La haploidía anómala es poco frecuente en el reino animal, como ejemplo, se han descrito algunos casos en *Drosophila*.

Los procesos que dan lugar a haploides de modo más frecuente son:

- Poliembriónía: por partenogénesis o androgénesis se producen individuos haploides, se observan en casos de gemelos.
- Monoembriónía: por partenogénesis o androgénesis pero no controlamos cómo se produce el individuo haploide.

Haploidía inducida:

Son múltiples los procesos que pueden dar lugar a individuos haploides, la castración y aislamiento tiene como consecuencia en ocasiones la formación de haploides ya

que sin polen se activa en el óvulo el desarrollo de un individuo completo; lo mismo ocurre en casos de polinización retrasada o de casos de polen abortivo.

En algunos casos se pueden producir haploides por hibridación interespecífica en la que el polen produce la activación del óvulo pero no su fecundación.

El cultivo de polen, anteras o protoplastos haploides.

Bajas temperaturas rayos X y otros agentes físicos también producen haploidía, lo mismo que algunos agentes químicos como el ON2.

La semigamia es otro método y consiste en la aparición de una quimera paterno-materna por no fusión de los núcleos de un cigoto.

Se han conseguido haploides en algunos animales como salamandra, rana, lagartija e incluso en ratón si bien en la mayoría de los casos no llegan a adultos.

En vegetales son más abundantes y más los partenogenéticos que los androgenéticos.

Por último debe citarse el caso de eliminación de cromosomas en cruzamientos interespecíficos:

Si se cruza *Hordeum bulbosum* x *H. vulgare* la descendencia resulta de tipo *vulgare* y haploide. Los cromosomas de *bulbosum* se eliminan selectivamente en las primeras divisiones mitóticas. Aunque el fenómeno está bien documentado y se ha visto un número decreciente de cromosomas en los primeros estadios del desarrollo, no se conocen bien las causas que lo producen; la asincronía en los ciclos mitóticos, las anomalías en el aparato mitótico o sistemas parecidos a los de modificación-restricción de bacterias son los mejores candidatos que en la actualidad se barajan para explicar estos hechos.

IDENTIFICACIÓN

Los haploides además de la obvia contabilización cromosómica, pueden identificarse por la morfología celular o aspecto fenotípico, ya que suelen distinguirse por ser más pequeños que los diploides y esto se debe al menor tamaño de las células.

COMPORTAMIENTO CROMOSÓMICO:

Mitosis: son normales sin dificultades en la cinética cromosómica.

Meiosis: no forman gametos viables a no ser que sean autopolihaploides en cuyo caso se comportan como un diploide normal. En el caso de un alopolihaploide la regularidad meiótica dependerá del grado de homo-homeología.

APAREAMIENTO:

Poco e irregular. Se ha hecho la pregunta ¿el apareamiento en haploides refleja duplicaciones? En la respuesta debe considerarse que en principio es posible pero se sabe que los segmentos duplicados no aparean sistemáticamente entre sí y por otra parte se encuentran segmentos apareados entre sí que son únicos.

FERTILIDAD GAMÉTICA:

Muy baja fertilidad en las hembras, pero mayor que la de los machos siendo curioso el caso descrito por Morgan (1975) en el que analizando 53 haploides de pimiento se ve que todos son androestériles y gimnofértiles.

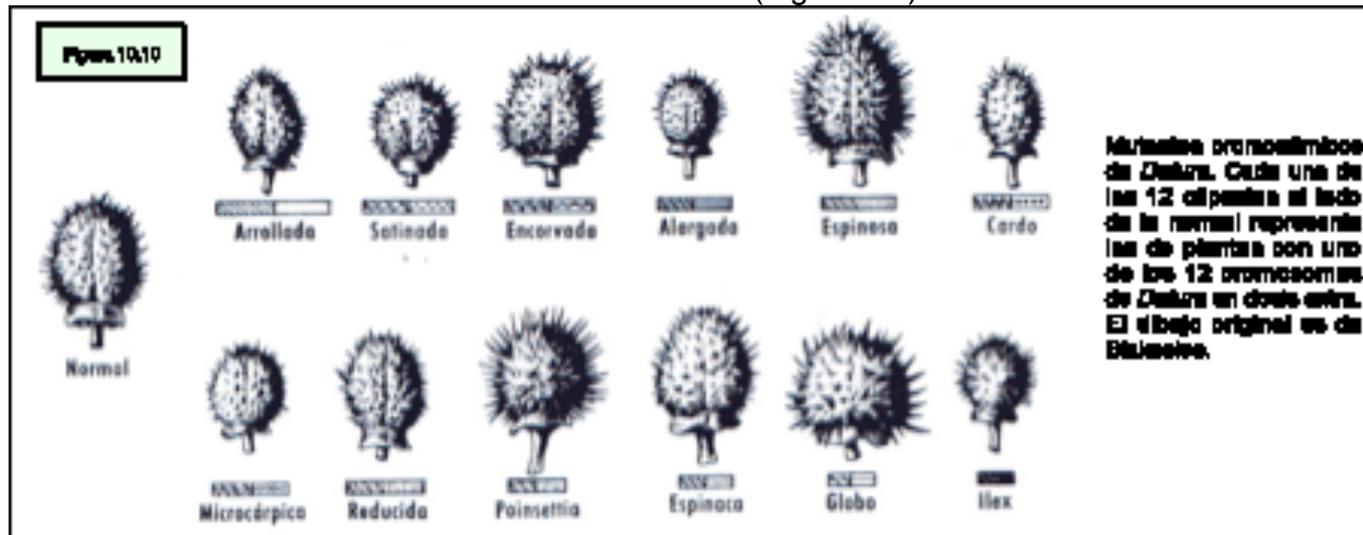
En cualquier caso raramente se produce descendencia.

UTILIZACIÓN DE LA HAPLOIDÍA:

Se puede utilizar para obtener líneas libres de letales recesivos. Si duplicamos los cromosomas de un haploide sabemos que es un individuo homocigoto completo, no segregante. Como consecuencia de los anteriores se pueden obtener descendencias con igual fondo genético.

ANEUPLOIDIAS

Como antecedentes del análisis de las aneuploidías se puede citar el caso de *Datura stramonium* en la que se describieron varios mutantes multicarácter que parecían dominantes pero no segregaban bien mendelianamente. Luego se comprobó que cada mutante multicarácter tenía en realidad un cromosoma extra (Fig. 10.10).



La **aneuploidía** es la condición de un individuo, tejido o célula cuya constitución cromosómica no comprende un número exacto en los juegos básicos de cromosomas propios de la especie.

La aneuploidía es la condición cromosómica de un individuo, órgano, tejido o célula que tiene uno o unos pocos cromosomas (sin completar un juego básico) de más o de menos.

La nomenclatura para designar este tipo de variaciones cromosómicas es el siguiente:

$2n$ DISÓMICO

Si falta un cromosoma ($2n-1$)

MONOSÓMICO

Si faltan dos homólogos ($2n-2$)

NULISÓMICO

Si faltan 2 no homólogos ($2n-1-1$)

DIMONOSÓMICO

Si hay un extra ($2n+1$)

TRISÓMICO (trisómico primario)

Si hay dos homólogos extra ($2n+2$)

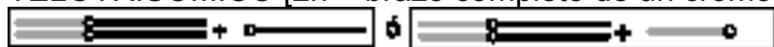
TETRASÓMICO

Si hay 2 no homólogos extra ($2n+1+1$)

DITRISÓMICO

La terminología puede complicarse extraordinariamente, veamos algunos casos.

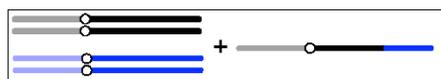
TELOTRISÓMICO [$2n +$ brazo completo de un cromosoma (Telocéntrico)].



TRISÓMICO SECUNDARIO ($2n +$ isocromosoma)



TRISÓMICO TERCIARIO ($2n +$ cromosoma portador de una translocación).



Es diagnóstico de que un trisómico es terciario que forme un pentavalente. Hay muchos tipos distintos de trisómicos que se consideran terciarios ya que en una translocación hay 4 cromosomas diferentes.

Lo normal es que el individuo sea portador de una translocación en homo o heterocigosis y tenga uno de los cromosomas translocados extra.

DIISODISÓMICO COMPENSADO ($2n-2 +$ (iso p + iso q))

le falta: tiene:



SEUDOMONOSÓMICO [$2n-1, t$ rob (cromi, cromj) (ip11, jq11)]

Tienen un cromosoma de menos pero fenotipo normal pues la pérdida es de los brazos con información no esencial. p.e. trans. rob. 13-21 en el hombre.



MONOTELODISÓMICO (monotelosómico) ($2n-1 + \text{telo}$) Le falta un brazo de un cromosoma.



MONOTELOMONOISOSÓMICO: Tiene un solo telo, tiene un solo isocromosoma, tiene $2n$ cromosomas.



MONOSÓMICO Terciario:.....

Como norma general, se soportan mejor las duplicaciones de cromosomas completos que las pérdidas de cromosomas completos y por supuesto son más toleradas en vegetales que en animales. En el hombre solamente se mantiene un tiempo prolongado la trisomía del 21.

Un caso especial es el de los alopoliploides ya que por la homeología de sus genomios es posible soportar bastante bien las faltas de cromosomas e incluso las faltas de unos y duplicaciones de sus homeólogos. Es especialmente interesante el caso del trigo utilizado por Sears para determinar los grupos de homeología. Los cromosomas de trigo son lo suficientemente parecidos como para que no sea fácil distinguir sus cromosomas sin el apoyo de tinciones diferenciales; sin embargo antes de que estas técnicas se pusieran a punto, E. Sears consiguió series completas de individuos que tenían un par de cromosomas de más o un par de cromosomas de menos; cruzándolas entre ellas consiguió individuos nuli-tetra que en la mayoría de los casos resultaban poco viables o inviables. Sin embargo observó que algunas combinaciones determinadas mostraban un fenotipo bastante normal, sin duda porque los cromosomas en dosis cuádruple y ausentes tenían una carga genética parecida o lo que es lo mismo, eran homeólogos. Cuando con la técnica de bandeado C se pudieron identificar los cromosomas que apareaban en híbridos se comprobó que Sears con su técnica no se había equivocado en la asignación de grupos de homeología y sólo estaban asignados a genomios equivocados el 4A y el 4B. Estos cromosomas permanecieron descolocados hasta 1982 en que a propuesta de Naranjo se cambió en el 7º congreso internacional de genética del trigo.

ORIGEN DE LAS ANEUPLOIDÍAS:

Fundamentalmente se generan alteraciones del número de cromosomas en los procesos de división, ya sea por pérdidas de cromosomas o por no disyunción.

COMPORTAMIENTO CROMOSÓMICO

Los **monosómicos** forman gametos sin el cromosoma en cuestión y normales por lo que en su descendencia se espera por autofecundación $\frac{1}{4}$ de normales, $\frac{1}{2}$ de monosómicos y $\frac{1}{4}$ de nulisómicos, siempre que todos ellos sean igualmente viables.

Los **trisómicos** si no pierden uno de los cromosomas del trío, forman $\frac{1}{2}$ de gametos con $n+1$ cromosomas y $\frac{1}{2}$ con n cromosomas; la autofecundación produce $\frac{1}{4}$ de normales, $\frac{1}{2}$ de trisómicos y $\frac{1}{4}$ de tetrasómicos, si todos fuesen igualmente viables.

SERIES ANEUPLOIDES:

Series monosómicas: Están compuestas por individuos que son monosómicos para distintos cromosomas del complemento haploide, hasta completar monosómicos para cada uno de los cromosomas del genomio completo. La obtención de estas series es de gran utilidad sobre todo para determinar las funciones génicas que se encuentran contenidas en un cromosoma, para la obtención de un cromosoma libre de letales recesivos y de líneas con un par de cromosomas en homocigosis. No son factibles en diploides normales.

Series nulisómicas: No se consiguen en diploides, son factibles sobre todo en poliploides en los que su falta está compensada por su duplicación u homeología.

Las monosomías y nulisomías como por regla general todas las aneuploidías tienen problemas de transmisión porque suponen un desequilibrio entre el número de cromosomas y la célula en la que se encuentran, además presentan problemas de apareamiento en los números impares de cromosomas, que a su vez disminuyen el número de quiasmas y con ellos aumenta el número de univalentes que tienen como consecuencia nuevos desequilibrios en la migración al azar de los cromosomas en anafase.

Además no se comportan de igual manera los gametos masculinos y femeninos, hay un dimorfismo sexual al menos en el % de gametos viables. En el trigo se ha construido una serie nulisómica completa y se vio que eran más funcionales los femeninos que los masculinos.

Series trisómicas: En este caso sí que hay algunas especies diploides que soportan la serie completa de individuos trisómicos, (individuos trisómicos para uno de cada uno de los pares de cromosomas de la especie). Como ya hemos explicado, se obtienen a partir de triploides normales, sobre todo de su cruce con diploides.

Se utilizan en la elaboración de mapas para asignar genes a grupos de ligamiento, siempre que se disponga de la variabilidad necesaria y de la combinación génica conveniente.

Series nuli-tetra: Con la puesta a punto de las técnicas de bandeado cromosómico resulta más fácil que en tiempos de Sears la construcción de líneas nuli-tetra, que además de su aplicación ya indicada de asignación de grupos de ligamiento tienen otras aplicaciones de las que vamos a comentar la siguiente:

Cuando en un cromosoma determinado hay un gen que no está en los homeólogos, puede mediante sustitución conseguir una situación similar a una mutación para ese gen.

Líneas de adición: Si a un individuo de una especie se le añade un cromosoma de otra especie próxima, se obtiene una línea de adición.

Las aplicaciones principales de las líneas de adición son dos, en primer lugar se utilizan para asignar genes a grupos de ligamiento, concretamente para variantes isoenzimáticas es muy frecuente que los genes homeólogos tengan patrones de migración diferentes por lo que es fácil distinguir si la función determinada está en el cromosoma añadido o no. Además es importante en algunos casos aportar genes que pueden ser de utilidad en ambientes determinados.

Líneas de sustitución: Individuos con todos los cromosomas menos un par de una especie y un par de otra especie, homeólogo del par ausente. Se pueden conseguir mediante cruzamientos entre un individuo nulisómico, monosómico o trisómico y uno de otra especie (donante).

En este caso lo más importante es la aportación de genes del donante para mejorar la calidad del receptor, sirva como ejemplo que los trigos comerciales suelen tener sustituido un cromosoma 1(1B) por el cromosoma 1 de centeno(1R), al menos en parte (bazo largo) en la inmensa mayoría de los casos.

Por último, también se pueden utilizar para establecer líneas de homeología.

ANEUPLOIDÍAS EN LA ESPECIE HUMANA

El conocimiento profundo que a través de la medicina se tiene de la biología de la especie humana permite calibrar mucho más finamente que en otras especies los efectos de las anomalías cromosómicas. Por ello en algunas ocasiones los humanos son el modelo que pone de manifiesto una situación anómala y, a continuación se estudia en otras especies elaborando normalmente presupuestos universales. Como ejemplo sencillo puede citarse el caso del síndrome de Down que una vez asociado a la trisomía del 21 se buscó en primates apareciendo trisomías del 22 (homeólogo en chimpancés del 21 humano) con características asimilables a las del síndrome de Down.

Por otra parte no es del interés de la asignatura el repaso sistemático de la citogenética humana pero hay algunos temas concretos que merece la pena citarlos e incluso desarrollarlos ligeramente.

Mosaicos: Además de mosaicos de Down con coeficientes de inteligencia normales, se han descrito algunos casos curiosos; los mosaicos para el cromosoma 20 son viables y cuando se analizan sus tejidos se encuentra que en algún tejido, sólo se encuentran células normales. Este fenómeno se explica bien si no resultan viables durante el desarrollo embrionario las células trisómicas en esos tejidos por contener algunos genes que resulten indispensables en la dosis adecuada; de esta forma se pueden tener identificados los grupos de ligamiento de genes sin conocer de estos más que su existencia. Otro mosaico cuyas células están en todos los tejidos y los portadores son bastante normales es el del cromosoma 8.

Disomías monoparentales: No son aneuploidías en sentido estricto. Con cierta frecuencia se producen en los seres vivos individuos que tienen $2n$ cromosomas pero en uno de los pares los dos homólogos los aporta uno de los padres mientras el otro no aporta ninguno. Los problemas que tienen estos individuos son los derivados de la impronta parental.

Aneuploides para los cromosomas sexuales: Se les dedica tradicionalmente un capítulo aparte ya que por la inactivación de todos los X menos uno en los mamíferos resultan bien soportables aunque a la larga siempre suponen algún problema para sus portadores.

DISOMÍAS MONOPARENTALES

Las disomías monoparentales deberían pasar inadvertidas normalmente porque se trata de la sustitución de un cromosoma por otro estrictamente homólogo del primero, pero no es así pues presentan en los casos conocidos fenotipos anómalos. De la misma manera, algunos casos de pequeñas deleciones en heterocigosis (falta un trozo de cromosoma paterno o materno) llevaron a suponer que era importante para el correcto desarrollo de los mamíferos que recibieran una dotación cromosómica de cada uno de sus padres.

Los síndromes de Prader - Willi y de Angelman parecían enfermedades hereditarias completamente independientes e incluso de rasgos contrapuestos hasta que se encontraron en algunos casos asociadas a deleciones 15q11-q13. La deleción era la misma en ambos casos y sólo se diferenciaban los pacientes en que a los Prader - Willi les faltaba el segmento del cromosoma 15 recibido del padre y a los Angelman les faltaba el mismo segmento del cromosoma 15 recibido de la madre. La conclusión primera fue que la misma información genética no se manifestaba de la misma manera si se transmitía a través del padre que si lo hacía a través de la madre. A este fenómeno se le denominó impronta genética parental.

IMPRONTA PARENTAL EN LOS GENES

A la serie de casos conocidos en los que los cruzamientos recíprocos no producen iguales descendencias como la herencia ligada al sexo o la extracromosómica (mitocondrial y plastídica), se debe añadir el caso de la impronta parental de genes que se produce cuando existe un marcado reversible de los genes que se recibe del padre o de la madre. Así los genes actúan de manera diferente a los no marcados ya sea activándose o desactivándose.

Los mecanismos por los que se produce este marcado diferencial son epigenéticos.

Método del trasplante nuclear:

Los primeros experimentos de impronta genética se realizaron partiendo de una línea consanguínea, por tanto con el mismo fondo genético (isogénicas), de ratones (*Mus musculus*). Se aislaron óvulos recién fecundados y antes de que se produjese la fusión de pronúcleos ya que en este momento se puede distinguir el de origen paterno y el materno tanto por la colocación como por el tamaño.

Se realiza un trasplante de pronúcleos, se extrae el masculino de una de las células y el femenino de la otra, luego se intercambian y se obtiene un ANDROGENOTE (los dos pronúcleos son de origen paterno) y en GINOGENOTE (los dos pronúcleos son de origen materno). Si además se hace con óvulos recién fecundados del mismo sexo, el androgenote y el ginogenote tendrán exactamente los mismos cromosomas pero en el primero todos serán de origen paterno y en el segundo todos de origen materno (Fig. 10.11).

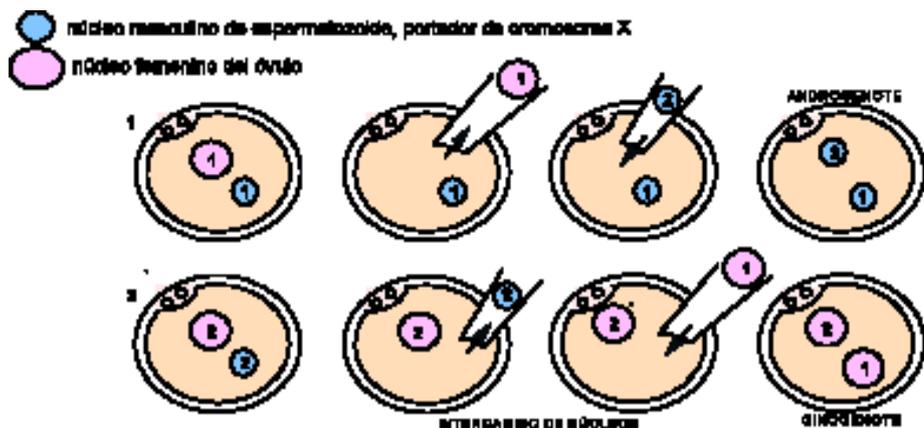


Figura 10.11 (McGrath et al.)

Experimentos con líneas isogénicas de ratón (ratones genéticamente idénticos). Se representan óvulos fecundados y antes de la fusión de núcleos. Los núcleos se diferencian en el tamaño y la posición. Todos ellos tienen exactamente la misma información genética.

Los androgenotes y ginogenotes normalmente no pasan de un par de docenas de divisiones pero excepcionalmente continúan el desarrollo.

GINOGENOTE: embrión se desarrolla normalmente pero placentas y membranas vitelinas se atrofian

ANDROGENOTE: placenta y membranas vitelinas se desarrollan normalmente pero el embrión es poco desarrollado

Puesto que los núcleos tienen estrictamente la misma información genética, el experimento pone de manifiesto que la información se modifica por transmitirse a través del padre o de la madre; para el desarrollo correcto del hijo es necesario el concurso del núcleo paterno y del materno. En particular el paterno es necesario para el buen desarrollo de las cubiertas embrionarias y el materno es necesario para el correcto desarrollo del embrión. Estas diferencias se deben a diferencias en la actividad de los genes.

¿Tienen estos hechos algún significado evolutivo? Puede aceptarse que los machos de mamíferos, de naturaleza generalmente polígama, tengan una fitness más alta cuanto mayores son sus descendientes mientras que en las hembras el tamaño demasiado grande de los embriones es un lastre para su supervivencia, su eficacia biológica consiste en dejar muchos descendientes, no en que sean grandes.

Estos prezigotos transplantados siguen su desarrollo, se fusionan los pronúcleos y comienzan las divisiones mitóticas, pero normalmente no pasan de un par de docenas de divisiones. Aunque los óvulos fecundados tengan la misma información genética desde el punto de vista formal (recuérdese que eran ratones consanguíneos) los genes activos en cada pronúcleo no deben ser los mismos pues si se detiene el desarrollo es por falta de alguna información vital.

Excepcionalmente algunos ginogenotes y androgenotes continúan su desarrollo y en ellos se pueden apreciar las siguientes anomalías:

Ginogenote:

Embrión normal

- Tejidos extraembrionarios (placenta y membranas vitelinas) atrofiadas.

Androgenote:

Embrión poco desarrollado

- Tejidos extraembrionarios muy desarrollados.

En resumen la conclusión es que para el normal desarrollo del embrión es necesario el concurso de un padre, una madre y que los cromosomas tengan un complemento de origen paterno y el otro complemento de origen materno.

¿Supone la impronta un capricho de la naturaleza?

Resulta bastante difícil suponer que un mecanismo tan complicado, extendido y consolidado no tenga ninguna ventaja selectiva que se pueda explicar fácilmente en términos biológicos.

Por eso estos hechos dieron lugar a la siguiente hipótesis:

Un embrión grande pone en peligro la vida de la madre durante las últimas etapas del desarrollo y sobre todo durante el parto.

Un embrión grande tendrá "per se" mayor viabilidad y favorecerá la continuidad evolutiva de los genes del padre.

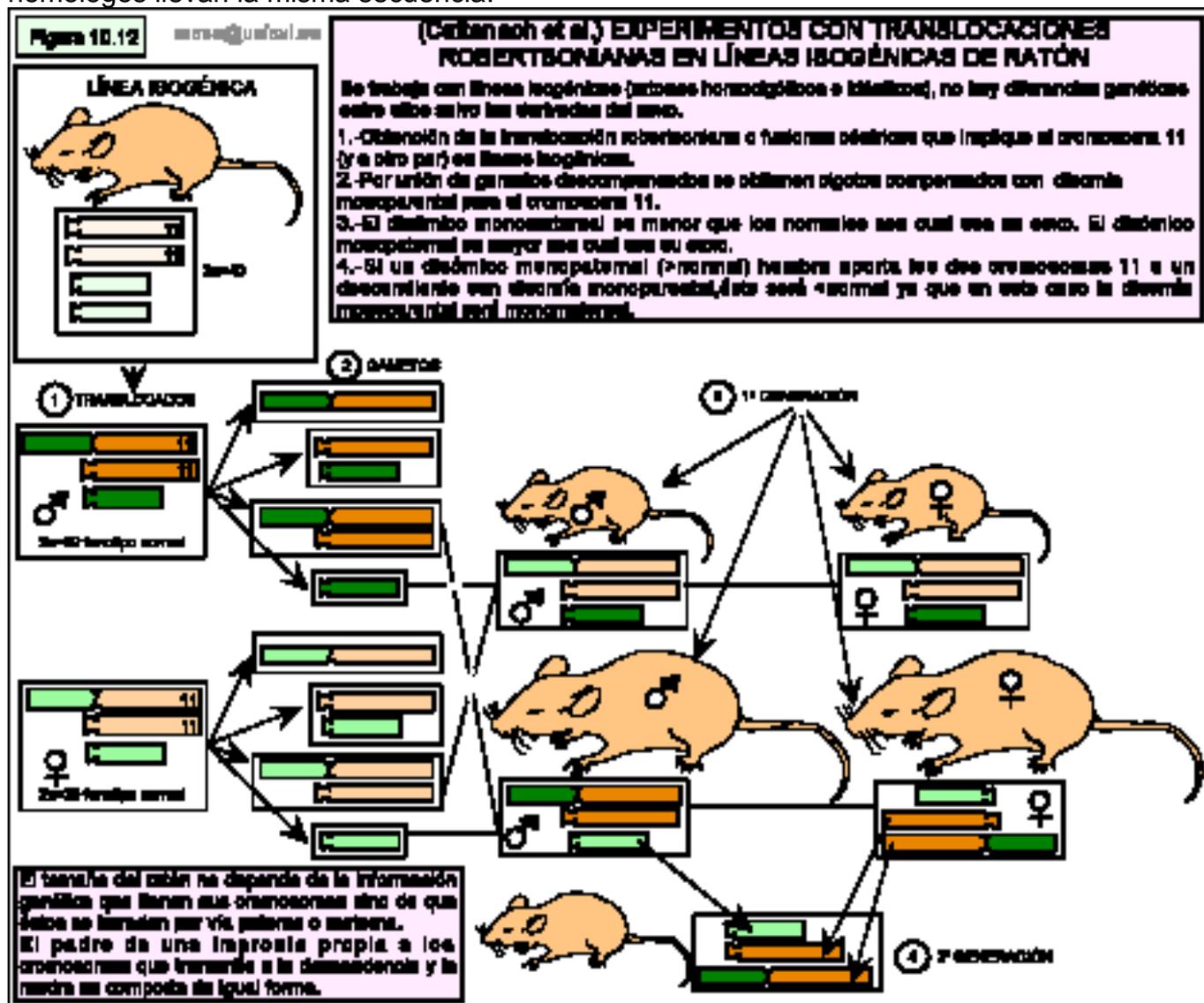
El cromosoma paterno lleva activos los genes para un buen desarrollo de los tejidos extraembrionarios que faciliten el crecimiento del embrión.

La madre no los tendrá activos pues así evita el excesivo crecimiento del embrión y el peligro de su propia existencia.

La impronta parental no supone una modificación permanente del cromosoma o segmento cromosómico, en la siguiente generación, olvidados completamente los abuelos, los gametos del padre tendrán impronta de macho y los de la madre de hembra. Este hecho fue demostrado por Cattanaach y colaboradores en sus trabajos con líneas isogénicas de ratón (*Mus musculus*).

Parten de ratones isogénicos, endogámicos durante tantas generaciones que se acepta la igualdad estricta en la información de todos los cromosomas homólogos. En estos ratones provocan translocaciones robertsonianas o fusiones céntricas (recuérdese que en el ratón

todos los cromosomas son acrocéntricos) y selecciona aquellas líneas que tengan implicado en la translocación el cromosoma 11 (Fig. 10.12). Utilizando los individuos portadores de las translocaciones o fusiones céntricas consiguen ratones disómicos monoparentales para el cromosoma 11. En los disómicos monoparentales se observan una serie de anomalías que no pueden ser explicadas por la secuencia de nucleótidos en el cromosoma 11 pues todos los homólogos llevan la misma secuencia.



Las diferencias en tamaño sólo pueden estar producidas por la ausencia de uno de los cromosomas 11 (paterno o materno) y su sustitución por otro homólogo de distinto origen (materno o paterno) siendo los ratones anormales monoparentales paternos para el 11 (grandes) o monoparentales maternos para el 11 (pequeños).

Parece ser que la metilación está directamente relacionada con el proceso de la impronta, el trozo correspondiente de cromosoma paterno o materno se inactiva por metilación y el otro, materno o paterno respectivamente, queda como único trozo homólogo activo.

Añadir CH₃ en el carbono C5 de las citosinas (en pares C-G) tiene un efecto inmediato que es la modificación de la estructura tridimensional de la doble hélice llegando a impedir el acople de las enzimas necesarias para la transcripción. La consecuencia es la inactivación de los genes metilados. Se comprueba esto con la utilización de sustitutos de bases que no pueden metilarse de la misma manera como la 5-aza-citidina.

El suceso puede considerarse que empieza durante la meiosis y posterior formación de gametos. En esta etapa, por ejemplo en la formación de los óvulos, son metilados una serie de segmentos cromosómicos que no siempre son coincidentes con los que se metilan en la meiosis y gametogénesis masculina.

Como resultado de estos procesos la metilación resulta, además de diferente en muchas zonas de los cromosomas maternos y paternos, superior en los cromosomas paternos que en los maternos.

En el cigoto los cromosomas homólogos llegan teniendo diferencias en la metilación y, por tanto teniendo activa distinta información genética. Una vez formado el cigoto comienza a perderse la metilación de los cromosomas, proceso que también es diferencial pues es más rápido en los cromosomas paternos que en los maternos.

Como consecuencia de este diferencial de tiempo, las cubiertas extraembrionarias se formarán fundamentalmente por información activa de origen paterno pero si sólo actuase la materna se desarrollarían demasiado por lo que hace falta que en algunos genes sea la información de origen materno la que se encuentre activa.

Por otra parte la mayor metilación de los cromosomas de origen paterno durante las primeras etapas del embrión tiene como consecuencia que sólo se encuentren transcritos de origen materno.

Estos fenómenos explican los resultados encontrados por McGrath y por Cattanach:

En primer lugar resulta lógico que no se puedan desarrollar bien ni androgenotes ni ginogenotes y que los primeros en las contadas ocasiones en que avanzan en el desarrollo sean mayores de lo normal por un desarrollo anormal de las cubiertas extraembrionarias, probablemente tanto por una transcripción de origen paterno por una falta de transcritos de origen materno.

En segundo lugar se puede considerar probado que en ratón algunos de los genes de desarrollo de las cubiertas extraembrionarias se encuentran en el cromosoma 11 pues los disómicos monopaternos son mayores de lo normal por un desarrollo desmesurado de las cubiertas y los monomaternos más pequeños de lo normal pues las cubiertas resultarán menos desarrolladas.

ANEUPLOIDÍAS DE LOS CROMOSOMAS SEXUALES

La incidencia de la aneuploidía en los cromosomas sexuales, tanto en muertes prenatales como en los recién nacidos, es más elevada que la de los autosomas.

Las monosomías, inviábiles para cualquier autosoma, son viables para el cromosoma X (45,X0) y no lo son para la presencia única del cromosoma Y (los 45,Y0 no llegan a nacer).

En su conjunto se producen en 1 de cada 400 varones y en 1 de cada 650 mujeres.

En muchos casos es factible determinar la causa de la aneuploidía y en un % muy elevado suele ser una no disyunción. Además, en los casos de no disyunción se puede distinguir en muchas ocasiones si ésta se ha producido en el padre o en la madre, incluso sin marcadores específicos.

Los síndromes humanos que se generan por aneuploidías de cromosomas sexuales son: Klinefelter (XXY); doble Y (XYY); Turner (X0); triplo X (XXX).

Síndrome XYY: Es el más recientemente descubierto pues durante un tiempo pasó desapercibido por la "normalidad" fenotípica de sus portadores. Cobró importancia en la bibliografía desde los estudios publicados por Jacobs y col. en 1968 con los siguientes datos:

Mientras en las poblaciones naturales la frecuencia de XYY era de uno de cada 1000 varones vivos, el porcentaje se dispara en las poblaciones carcelarias y en hospitales para enfermos mentales agresivos hasta el 3% y la incidencia (en estas poblaciones) entre los de más de 1.83m. de altura llegaba el 20%.

Estos datos llevaron a algunos juristas, sobre todo en América, a considerar el síndrome como una eximente para la defensa de los violentos con cariotipo 47,XYY; pero, que yo sepa, nunca se han considerado estos argumentos en los tribunales.

Sin embargo parece que la sociedad admite que la dosis extra de un cromosoma Y en los varones produce una tendencia a la agresividad ya que las estadísticas son rotundas.

El problema debe considerarse con una mayor aportación de datos. El fenotipo de los individuos XYY es normal salvo por su talla superior a la media (recuérdese que el cromosoma Y tiene un gen que codifica para un receptor de la hormona de crecimiento) y por un ligero

retraso mental que no es detectable en todos los casos. El conjunto de estos caracteres hace muy probable cierto rechazo de los XYY en comunidades infantiles en las que sobresalen con un físico y una fuerza superior a los demás, lo que explica sencillamente una cierta tendencia a la agresividad como efecto rebote a la segregación sufrida.

En cuanto al origen de estos individuos, tienen que producirse por una no disyunción en la segunda división meiótica del padre, que tenga como consecuencia la formación de gametos YY.

Es el único caso de variaciones numéricas de los cromosomas sexuales en que no hay pérdida de fertilidad; se esperaría que la mitad de los gametos que formase el individuo XYY llevase un cromosoma sexual extra y, sin embargo, no se han detectado nunca anomalías numéricas en los cromosomas sexuales de los descendientes de XYY.

Como consideraciones finales, dos cosas: Hay variantes menos frecuentes con fórmulas cromosómicas XXYY, XXXYY, que comparten las características de los síndromes XYY y Klinefelter. Por último debe considerarse en este caso la dificultad que entraña la elaboración de un consejo genético ante un niño XYY al que se puede estigmatizar sin causa alguna ya que en muchas ocasiones son perfectamente normales y la todavía mayor dificultad que entraña el consejo después de un diagnóstico prenatal.

Síndrome de Klinefelter: Se presenta en 1 de cada 1000 varones nacidos vivos.

Son altos, delgados y normales hasta la pubertad en la que el hipogonadismo se presenta de forma patente al igual que la ginecomastia. Luego resulta que son casi siempre estériles. El coeficiente de inteligencia es casi normal en la mayoría de los casos. Existen mosaicos con proporciones más o menos elevadas de células trisómicas y en ellos las características típicas del síndrome se encuentran más o menos acentuadas. Además hay diversas variantes del síndrome de Klinefelter con cariotipo diferente de 47,XXY. Son los casos de 48,XXXY e incluso 49,XXXXY. En ellos los dismorfismos se van acentuando conforme aumenta el número de cromosomas.

Como causa principal del fenómeno se describe la no disyunción tanto paterna como materna y fundamentalmente en la primera división meiótica.

Se han descrito casos de individuos varones con fórmula cromosómica 46,XX y presentan un fenotipo similar a los Klinefelter; los análisis más finos ponen de manifiesto que son portadores de una translocación parcial del cromosoma Y sobre un X.

Síndrome de Turner: Lo presentan las mujeres con fórmula cromosómica 45,X0 y algunas variantes que veremos a continuación.

La frecuencia de aparición es, dependiendo de autores, entre 1 de cada 5000 y 1 de cada 10000 mujeres nacidas vivas y puede ser hasta del 1% de los cigotos que se forman ya que sólo entre un 1 y un 2 % de los embriones X0 completan su desarrollo.

Fenotípicamente se detectan al poco de nacer por su corta estatura, implantación baja del pelo, tórax ancho con mamillas separadas y otras características. Más adelante se observa que tienen un IQ (coeficiente de inteligencia) normal o medio y disgenesia gonadal que las hace estériles en la mayoría de los casos (en la actualidad se están tratando hormonalmente con buenos resultados).

La causa suele ser también la no disyunción y se ha determinado que ésta es paterna en el 70% de los casos.

Dentro del síndrome de Turner se incluyen otra serie de anomalías cromosómicas que producen un fenotipo similar. Son fundamentalmente mosaicos, deleciones de brazo cromosómico, corto o largo, e isocromosoma Xq que implica como es lógico además de la duplicación del brazo largo la deleción del brazo corto.

Trisomía del X (47,XXX): También se incluyen aquí las tetrasomías y pentasomías del cromosoma X (48,XXXX) (49, XXXXX).

Son mujeres que fenotípicamente no presentan anormalidad y suelen detectarse algunas por esterilidad y otras por retraso mental. Los síntomas son más acentuados conforme aumenta el número de cromosomas X.

Cuando tienen hijos éstos no presentan en ningún caso anomalía numérica alguna de los cromosomas sexuales.

Suponen el 0.1 % de las mujeres nacidas vivas y presentan tantos corpúsculos de Barr como cromosomas X menos uno.

La configuración del cuerpo humano del macho y de la hembra difiere en la transcripción de los genes. En el macho, los genes de los cromosomas X se transcriben solo una vez, mientras que en la hembra se transcriben dos veces. Esto se debe a la inactivación de uno de los cromosomas X en la hembra. Este fenómeno se conoce como inactivación del cromosoma X.

Los cromosomas X en machos y hembras se transcriben de manera diferente. En el macho, los genes de los cromosomas X se transcriben solo una vez, mientras que en la hembra se transcriben dos veces. Esto se debe a la inactivación de uno de los cromosomas X en la hembra. Este fenómeno se conoce como inactivación del cromosoma X.

El fenómeno de la inactivación del cromosoma X en mamíferos se enmarca dentro de un proceso más amplio que es la “compensación de la dosis génica”.

COMPENSACIÓN DE LA DOSIS GÉNICA

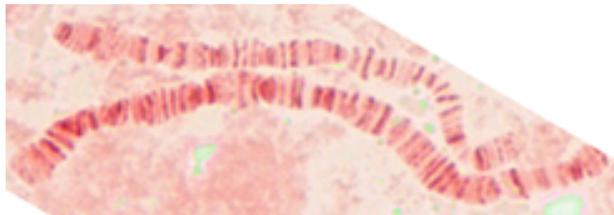
Las diferentes cantidades de información genética que tienen ♂♂ y ♀♀ por poseer distintos cromosomas, se compensan de diferentes maneras dependiendo de las especies.

Se pueden hacer 2 grupos de organismos atendiendo a que la compensación la hagan por hiperactivación y por hipoactivación.

- Grupo de *Drosophila melanogaster* (probablemente todos los insectos) (hiperactivación).
- Grupo de *Homo sapiens* (probablemente la mayoría de los seres vivos con compensación de la dosis génica, incluidos mamíferos) (hipoactivación).

Drosophila melanogaster

Cuando se observa en los cromosomas politénicos de *Drosophila* la asinapsis de algún segmento, puede constatarse que los haces homólogos de endocopias que se encuentran separados tienen un grosor aproximado de la mitad de un cromosoma normal. Sin embargo cuando se compara el grosor de los cromosomas X en ♂♂ y en ♀♀ se ve que en los primeros el cromosoma X (formado por las endocopias de un X) es casi del mismo grosor que el de las hembras (formado por doble número de endocopias). Pero si se repara en el color se nota que es mucho más intenso en el X de ♀♀ que en el de ♂♂.



Con esta observación Dobzhansky postuló que la compensación de la dosis génica en *Drosophila* se produce por la hiperactividad del cromosoma X de los machos; como consecuencia de lo cual en los politénicos se presenta el X más grueso de lo que le corresponde por endorreduplicaciones y menos teñido, pues la

cantidad de cromatina que tiene debe ser 1/2 de la existente en el cromosoma X de las hembras.

Después de esta propuesta, por tinciones específicas de DNA, cuantificables por la intensidad, se comprobó que la cantidad de DNA en el X de machos es la mitad del existente en las hembras.

En resumen, en *Drosophila* los dos X de las hembras son activos y la compensación de dosis génica tiene lugar en los machos por hipertranscripción de su único cromosoma X.

El análisis en profundidad de este fenómeno se inició cuando se encontraron unos mutantes letales que eran específicos de machos (sólo se morían los machos y las hembras no eran afectadas fuera cual fuese su genotipo). Son los genes llamados **male-specific lethals (msl's)** y además se ha podido determinar que la letalidad que producen sólo en los machos es debida a variación en la tasa de transcripción del cromosoma X. Los 4 genes responsables de estos mutantes se han aislado, analizado y determinado su funcionamiento; **mle (maleless)** codifica una proteína que contiene dominios típicos de las helicasas; **msl-1** codifica una proteína con un extremo n-terminal característico de proteínas involucradas en transcripción y estructura de la cromatina; la proteína **Msl-3** con dos dominios relacionados con el control transcripcional; la **Msl-2** posee dedos de zinc y otras subestructuras involucradas en interacciones proteína-proteína.

Se ha propuesto que las proteínas **Msl** y la histona H4 acetilada en la lisina 16 (**H4Ac16**) que actúa de igual manera, forman un complejo multimérico que interacciona específicamente con el cromosoma X de los machos. Así este cromosoma adquiere una estructura que le permite una mejor accesibilidad de la maquinaria de la transcripción lo que determina una hiperactividad transcripcional.

Los genes **mle**, **msl-1** y **msl-3** se expresan tanto en ♀♀ como en ♂♂, pero las proteínas que producen sólo ejercen su función en ♂♂.

El gen **msl-2** produce sólo proteína en los ♂♂, por lo que se piensa que la proteína **Msl-2** es la que daría especificidad al complejo **Msl** que activaría la hipertranscripción.

Por otra parte se sabe que en *Drosophila melanogaster* existe un gen llamado **Sex-lethal (Sxl)** que es activo o no, dependiendo de la relación entre cromosomas X y juegos de autosomas (X/A); en las ♀♀, con X/A>1, el gen se expresa y no hay compensación por hiperactividad; por el contrario en ♂♂, con X/A<1/2, el gen **Sxl** no se expresa y se produce la hiperactivación. (Este gen además está relacionado con la determinación del sexo de la mosca).

En resumen, X/A activa o inactiva Sxl; la proteína Sxl (en ♀♀) impide que se transcriba msl-2 y aunque se producen el resto de proteínas del complejo Msl, éste no es activo. En los ♂♂ no se produce Sxl, lo que determina que se puede producir Msl-2, que activará el complejo Msl, que interaccionará con el cromosoma X y lo hará más accesible a la maquinaria de la transcripción.

X/A>1 → se transcribe Sxl → se desarrolla ♀.

X/A<1/2 → NO se transcribe Sxl → se desarrolla ♂.

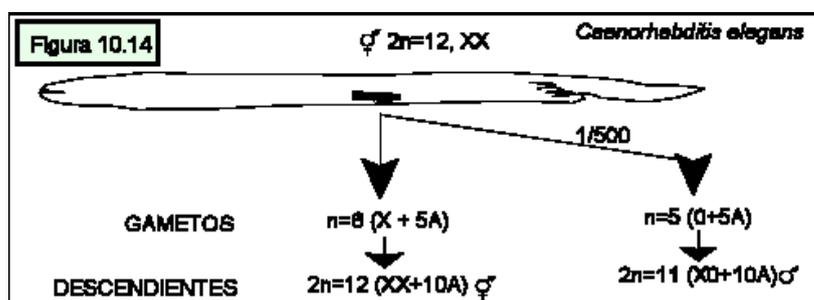
En ♀♀ : (Mle+Mls-1+Mls3+H4Ac16)+Sxl → NO se activa complejo Msl

En ♂♂ : (Mle+Mls-1+Mls3+H4Ac16)+Mls-2 → Se activa el complejo y hay hipertranscripción.

Este sistema de compensación no tiene nada que ver con metilación, que por otra parte se ha visto que no se produce en el DNA de estos insectos.

Dentro del grupo de los que hipoactivan pueden distinguirse dos tipos diferentes, los que hipoactivan los dos cromosomas X y los que inactivan completamente uno de los dos X. Al primer tipo pertenece *Caenorhabditis elegans* y al segundo los mamíferos.

BIOLOGIA DE C. elegans:
Análido con metamorfosis que dura aproximadamente 52 horas (huevo-larvas 1,2,3,4-adulto). El adulto no llega a 1000 células, 2n=12, 8.107p.b. (Fig. 10.14).



Al igual que ocurre en el caso anterior, en *Caenorhabditis elegans* la compensación de la dosis génica también está determinada por la relación X/A (en esta especie los individuos normalmente son hermafroditas XX y 1 de cada 500 gametos aproximadamente sufre no disyunción y genera un individuo X0 que será de sexo masculino).

La relación X/A determina el estado de actividad de los genes *sdc*, los cuales a su vez controlan los genes de compensación de la dosis génica.

El análisis molecular de los genes **dumpy (dpy)** muestran que los mutantes sin función en estos genes mueren si son hermafroditas (XX) pero no tienen efectividad en los (X0). Estos genes codifican proteínas que deben estar relacionadas con el ensamblaje y la estructura de los cromosomas (se han encontrado muy parecidas en *Xenopus* y tienen función estructural).

En ausencia de proteína **Dpy** los cromosomas X de las hermafroditas no quedan empaquetados, se produce una hiperactividad y mueren. En presencia de **Dpy** los X de hermafroditas se mantienen empaquetados e hipotranscriben.

En cuanto a los X0 nunca les pasa nada ya que cuando X/A= 1/2 *sdc* hace que no sea funcional **dumpy**.

INACTIVACIÓN DEL CROMOSOMA X EN MAMÍFEROS

ANTECEDENTES:

Barr y Bertram en 1949 describen que las hembras de mamíferos tienen un corpúsculo oscuro pegado a la cara interna de la envoltura nuclear.

En 1959 Ohno demuestra que el corpúsculo ya entonces llamado de Barr, era en realidad un cromosoma X compactado.

Además, Welshons y Russell al final de los 50 determinan que en mamíferos el sexo de un individuo está determinado por la existencia o no del cromosoma Y, pero la existencia de un cromosoma X es necesaria para la supervivencia de cualquier individuo (en ratones había individuos que con dotación cromosómica 2A+X0 eran hembras fértiles).

Con estos datos Mary Lyon postuló: *En cada célula somática de hembras de mamíferos se produce la inactivación prácticamente total de uno de los cromosomas X. Esta inactivación no se produce en los oocitos, pero sí en los primeros estadios del desarrollo y en las hembras sanas se inactiva, según célula aleatoriamente, uno u otro de los dos cromosomas X.*

Este hecho como hipótesis fue elaborado por Mary Lyon, a decir de sus colegas por la observación de las manchas de color de su gata (Fig. 10.15): Es de todos sabido que las gatas cuando son pintas **pueden** combinar hasta tres colores diferentes (manchas de dos colores más el fondo) mientras que los machos cuando son pintos sólo tienen dos colores (manchas más fondo). Conocido el control genético de las manchas del pelaje, las diferencias sistemáticas entre sexos sólo podían ser explicadas por las diferencias sistemáticas que en los cromosomas sexuales presentan machos y hembras. De este modo se postuló la hipótesis antedicha y se apoyó en datos obtenidos por experimentación con ratones.



El material biológico utilizado en realidad en sus experimentos fueron ratones (*Mus musculus*) normales y con mutaciones de color de pelo (alelos del mismo locus situados sobre el cromosoma X).

En ellos se vió que los machos podían ser de color normal o mutante.

Las hembras podían ser de color normal o de color mutante pero había otras que presentaban a la vez los dos colores, unas manchas de color normal y otras de color mutante (en unas zonas del cuerpo se manifiesta la información de un cromosoma X y en otras zonas la del otro cromosoma X).

A partir de estos datos la propuesta de M. Lyon fue:

- Uno de los cromosomas X se inactiva genéticamente en una fase precoz del desarrollo.
- En esta fase hay varias células y en cada una se inactiva un cromosoma X al azar.
- El desarrollo continúa y las células hijas de cada una inicial en las que se produjo la inactivación mantienen inactivo el mismo cromosoma X.

Desde 1961 que se propuso, se han ido acumulando datos a favor de la hipótesis; citológicamente la inactivación de un cromosoma X produce su heterocromatinización y en las hembras se observa un bloque de cromatina intensamente teñida (corpúsculo de Barr) que está ausente en los machos, de la misma manera que los palillos de tambor en los polimorfonucleados. La asociación directa de estos fenómenos con los cromosomas X se puede realizar mediante el análisis de individuos con anomalías cromosómicas; las mujeres con síndrome de Turner no tienen corpúsculo de Barr y las triplo X presentan dos; los Klinefelter tienen un cuerpo de Barr.

En *Homo sapiens* se conocen varias enfermedades ligada al cromosoma X en las que la mujer heterocigota presenta un fenotipo en mosaico; como ejemplo suele citarse el caso del albinismo ocular en el que el iris y el fondo ocular de los varones afectados carece completamente de pigmentación, mientras que en las hembras heterocigotas un examen detallado del fondo de ojo revela un patrón de pigmentación en mosaico. Otro ejemplo es el de la displasia anhidrótica ectodérmica, en la que los varones afectados tienen un pelo muy escaso y no tienen dientes ni glándulas sudoríparas; en las hembras heterocigotas algunas zonas de la piel están calvas y carecen de glándulas sudoríparas mientras que otras zonas son perfectamente normales.

Normalmente las hembras heterocigotas no muestran síntomas de un carácter recesivo en su fenotipo total, pero pueden detectarse diferencias en el análisis célula a célula. Así en estudios de cultivos de fibroblastos procedentes de mujeres heterocigotas para distintas variantes del enzima glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, se observa una sola variante en cada clon (grupo de células derivadas de una inicial). Por otro lado, cuando la variante alélica carece de actividad se encuentran dos fenotipos en el hombre (100% y 0% de actividad) y tres en las mujeres (100%; 50% y 0% que se corresponden con los genotipos + +; + - y - - para la glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa).

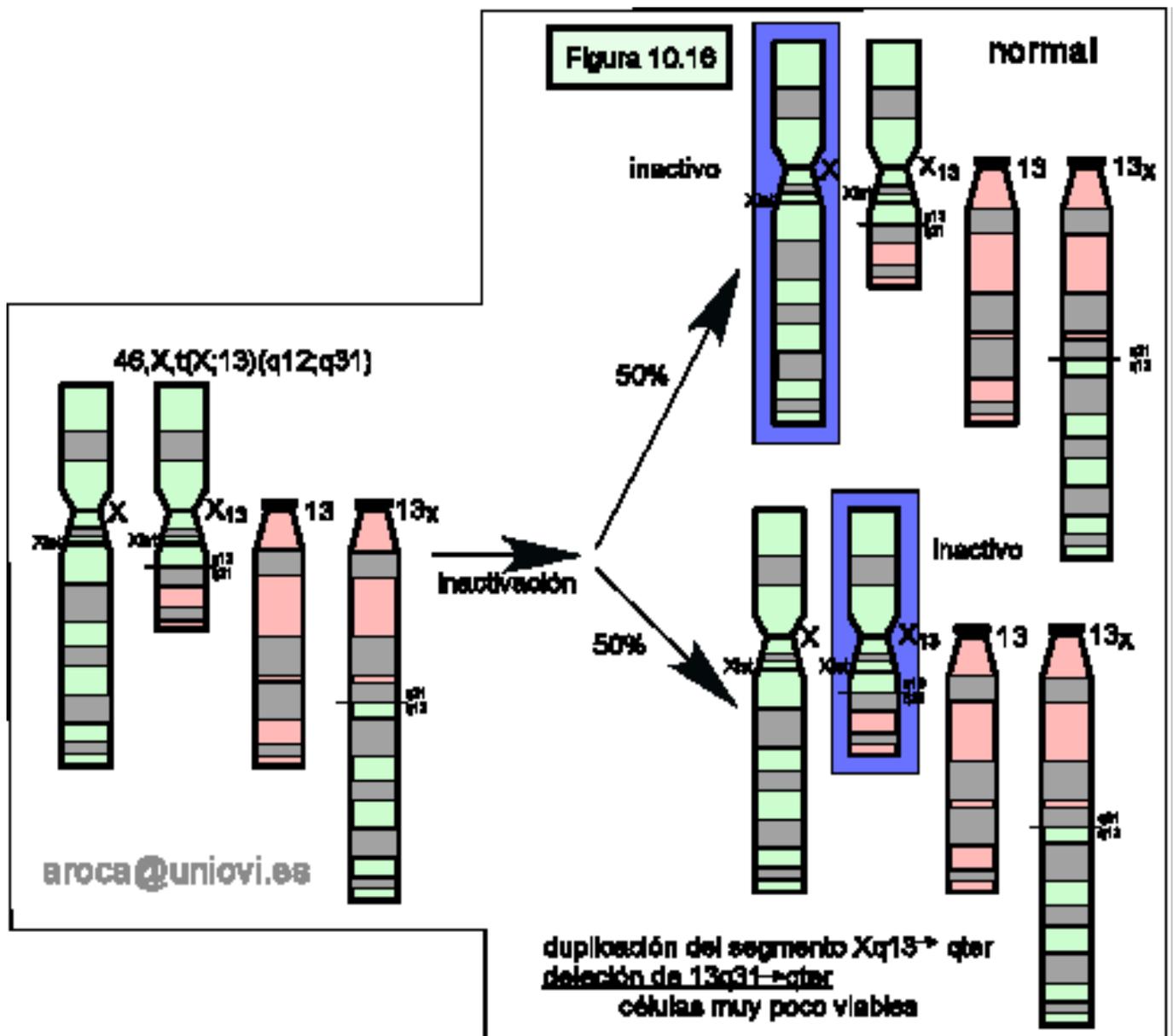
En cuanto al momento en que se produce la inactivación del cromosoma X, se ha demostrado que en el hombre es alrededor del decimosexto día de desarrollo, cuando el embrión cuenta con unas 5000 células. En la actualidad se acepta que el mecanismo de inactivación es la metilación del cromosoma.

Con este mismo tipo de experimentación, y apoyándose en datos genéticos sobre determinados caracteres, se ha podido determinar que la inactivación no alcanza a todo el cromosoma, un pequeño segmento del brazo corto donde se encuentran los genes Xg y sulfatasa de esteroides (produce la ictiosis) no se inactiva nunca.

Por último, aunque la inactivación del cromosoma X es siempre al azar para cada una de las células que originan los aproximadamente 5000 clones que se forman a partir del 16º día de desarrollo, en condiciones no normales (deleción o isocromosoma) de uno de los X éste **se encuentra inactivo preferentemente**. De la misma manera en los casos de translocación X/autosoma, **aparece inactivo más frecuentemente** el cromosoma X normal. Nótese que no es lo mismo “**se encuentra inactivo preferentemente**” que “**se inactiva preferentemente**” El fenómeno general parece ser el siguiente: El desarrollo embrionario es todo lo normal que la información genética lo permita hasta las aproximadamente 5000 células (Si es una deleción, suficientemente importante puede detenerse el desarrollo antes de llegar a las 5000 células pero en otros casos como el visto en prácticas (monotelodisómico) de ausencia del brazo corto en un cromosoma X de una mujer, el desarrollo no se detiene; el caso de un isocromosoma (v.g. monoisomonosómico = le falta un X y tiene un iso X q) puede llegar al momento de la inactivación. Si es una translocación recíproca no tiene que suceder nada anormal hasta ese día 16 del desarrollo).

Con la inactivación se forman dos líneas celulares, una que tiene un cromosoma X normal y otra que tienen el cromosoma X anómalo (el telo, el iso, o el translocado). En el caso de las deleciones o de los isocromosomas cuando se inactiva el X normal las células pueden ser inviables en algún tejido o momento del desarrollo embrionario y al morir son sustituidas por otras con el X normal activo sin que resulte especialmente problemático para el embrión. La consecuencia es, por eliminación de las del X normal inactivo, una gran mayoría de células con el cromosoma X normal activo.

En el caso de las translocaciones la eliminación sistemática es de las células con el cromosoma X normal, véase como ejemplo un caso real (Fig. 10.16):



La niña padece un síndrome inespecífico con retraso mental. Analizado el cariotipo se detectó una translocación recíproca entre los brazos largos de los cromosomas X y 13:
46,X,t(X;13)(q13;q31).

Si la inactivación se produce al azar el 50% de las células tienen el X sin translocación inactivo (son normales) y el 50% tienen inactivado el derX por lo que funcionalmente son monosómicos parciales para el 13 y trisómicos parciales para el X. Estas células son con toda probabilidad muy poco viables y la mayoría se eliminan poco después de la inactivación siendo sustituidas en el desarrollo por otras que tengan el X normal inactivo. Este fenómeno no resulta especialmente traumático para el embrión pues acaba por completar su desarrollo y presenta X normal inactivo en la mayoría de las células. [Orlov et.al. 1993 analizando el momento de replicación con bromodesoxiuridina (BrdU) en una translocación similar encuentra 100% de células sanguíneas con el X normal inactivo pero no fue así en todos los fibroblastos analizados]. Esas pocas células que persisten podrían justificar el síndrome presente en la niña del ejemplo.

En el caso de una delección o duplicación en el cromosoma X ocurre el mismo fenómeno; en principio se inactiva uno de los cromosomas X al azar pero las células que tengan inactivo el

normal llevarán la delección o duplicación del material cromosómico correspondiente por lo que serán descompensadas y sustituidas durante el desarrollo por células con el cromosoma X normal activo.

El sentido biológico de este fenómeno debe buscarse en la compensación de la dosis génica en hombres y mujeres. Con este mecanismo las mujeres quedan con una cantidad de información genética aproximadamente igual a la de los hombres en cuyo cromosoma Y no hay apenas información. La inactivación se produce en todos los cromosomas X menos uno, sea cual sea el sexo del portador.

En un análisis más detallado se observan que en mamíferos existen una serie de diferencias respecto a los casos estudiados anteriormente a nivel molecular; para empezar, la determinación del sexo no depende de la relación X/A sino de la existencia de cromosoma Y. Sin embargo la relación sí es importante en la compensación de la dosis génica.

La inactivación se produce por heterocromatinización.

Según Tartof (1980) la heterocromatinización se produciría por la unión de forma cooperativa a la cromatina de complejos proteínicos (a uno ya unido se une otro y otro más aumentando la condensación de la zona que se inactivaría). El fenómeno continuaría hasta que apareciese en el cromosoma alguna barrera que le impidiese continuar.

También se ha postulado la importancia de la metilación en el proceso de la heterocromatinización.

Se ha comprobado que al añadir radicales metilo CH3 en citosinas (en C5) como efecto inmediato se produce la modificación de la estructura tridimensional de la doble hélice llegando a impedir el acople de las enzimas necesarias para la transcripción; así los genes se inactivan. Tratamientos con 5-aza-citidina, sustituto de la citosina que no es posible metilar de la misma forma, han puesto de manifiesto entre otras cosas, que la diferenciación se produce por, o tiene como consecuencia la, metilación de diferentes zonas cromosómicas.

La heterocromatinización del cromosoma X parece que se produce de la siguiente forma:

En cada cromosoma X hay un centro de inactivación del cromosoma que se localizó físicamente y se identificó como tal en el tercio proximal del brazo largo del cromosoma (Xq13.2).

Willard identificó un gen (**Xist**) (transcrito específico de inactivación del **X**) que es clave en el proceso de inactivación del cromosoma X. Se encuentra localizado en el cromosoma X, en el centro de inactivación y el gen se encuentra activo en el cromosoma inactivo.

El Xist activo produce un transcrito largo que evolutivamente está muy conservado en mamíferos, lo que da idea de su importancia, y que no codifica para ninguna proteína. Mediante anticuerpos específicos fluorescentes se ha visto que el transcrito se asocia a la cromatina del X productor del transcrito y así en cis lo inactiva. La inactivación se produce por metilación y por la asociación de proteínas cooperativas al conjunto del cromosoma con el transcrito.

En este punto queda por dilucidar el mecanismo que determina que un cromosoma active Xist y otro no.

La evolución de las hipótesis de funcionamiento en los últimos años hace aconsejable una recopilación histórica de las distintas propuestas.

INACTIVACIÓN DEL CROMOSOMA X

1ª hipótesis (Fig. 10.17).
Xist produce un transcrito que se asocia al cromosoma X inactivándose.
 La producción de un solo cromosoma X no es suficiente para inactivar un cromosoma. Se necesita la producción de transcrito de los dos X para que se inactiven uno.
 El transcrito inactivo a través de la metilación que inactiva a inactiva y luego la inactivación se fija por metilación.
 Con un cromosoma X inactivo el otro no produce transcrito suficiente para inactivarse.
 En los hombres un solo cromosoma X no transcribe suficiente para inactivar.

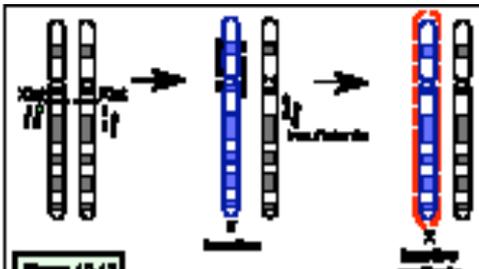
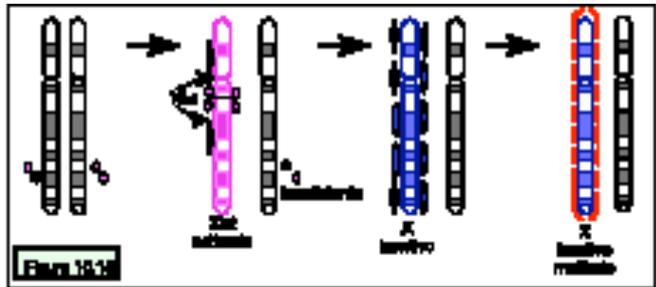


Figura 10.17

OBJECIÓN: El transcrito sólo en cis, el transcrito de un cromosoma no es suficiente a otro para inactivarlo, se queda asociado al cromosoma en que se sintetiza.

2ª hipótesis (Fig. 10.18).

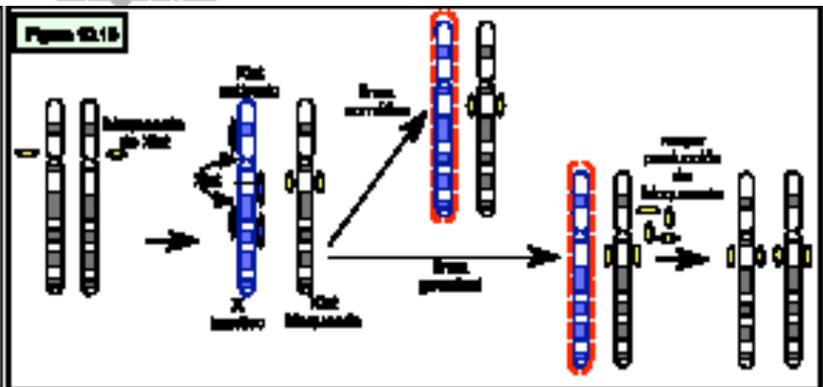
El cromosoma X produce un activador de Xist. Xist produce un silencioso que se cis inactiva X. El X inactivo se produce activador de Xist y la producción en el cromosoma X que permanece activo no es suficiente para activar. El transcrita de Xist inactiva o facilita la metilación que inactiva a inactiva y luego la inactivación se fija para las siguientes generaciones de células por metilación. En los hombres un solo X no genera activador suficiente para que Xist transcrita.



OBJECCIÓN: Se sabe que en la línea germinal los dos X están activos. La línea germinal tiene mayor actividad transcripcional que la somática. Con esta hipótesis mayor transcripción impulsa más la inactivación de los X, raras es una transcripción.

3ª hipótesis (Fig. 10.19):

Los cromosomas X producen en pequeña cantidad un bloqueante de Xist. La producción de bloqueante en dos cromosomas es suficiente para silenciar una región Xist. El cromosoma bloqueado permanecerá activo y en el homólogo Xist, que no está bloqueado, produce el transcrita que inactiva o facilita la inactivación del cromosoma. En la línea germinal la mayor actividad metabólica hace que un solo cromosoma X activo produzca suficiente actividad del bloqueante, suficiente para inactivar Xist en los dos cromosomas X y así, por progresiva desmetilación del cromosoma X inactivo, se vuelven los dos homólogos activos.



OBJECCIÓN: En hembras no habría bloqueante de Xist suficiente y se inactivaría el cromosoma X. Al menos en hembras el funcionamiento debe ser otro.

Trabajando con el **complejo de inactivación (Xic)** se postuló, se aisló y se secuenció la existencia de una **secuencia antisentido de Xist (Tsix)** capaz de transcribirse. Inmediatamente se pensó en la posibilidad de que regulase Xist pues los transcritos complementarios podrían aparear e inhibir su acción. Los dos transcritos tienen una secuencia común después de la maduración de aproximadamente 2kb. Sin embargo estas 2 kb son especialmente importantes para silenciar la actividad inactivadora de Xist.

Mediante el análisis de deleciones de la zona se determinó que la impronta parental era diferente para el complejo Xic en los primeros momentos del desarrollo.

En el cromosoma materno (Xm) Xist estaba inactivo mientras Tsix estaba activo.

En el cromosoma paterno (Xp) Xist estaba activo mientras Tsix estaba inactivo.

Esta situación se mantiene en las cubiertas extraembrionarias (Son necesarios los genes maternos del X para mantenerlas en un tamaño adecuado).

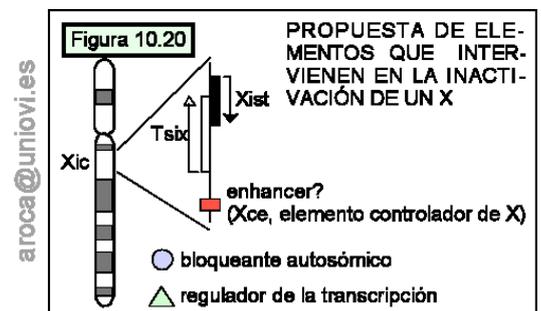
En este momento podría explicarse la no inactivación del cromosoma X de los hombres pues es de origen materno siempre.

En el embrión se borra la impronta de las islas CpG en Xic y están activos hasta el momento de la diferenciación tanto Xist como Tsix y en ambos cromosomas X.

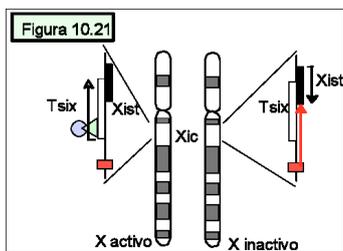
Los transcritos de Xist y de Tsix actúan de forma competencial y únicamente en cis.

Existen una serie de modelos para explicar la inactivación en el sexo homogamético de un cromosoma X que pasan sistemáticamente por la intervención de un factor bloqueante de origen autosómico, acompañado muy probablemente por un regulador de la transcripción que actúa en trans y por un elemento controlador de X que podría ser un enhancer (Fig. 10.20).

Bien podría ser que el regulador de la transcripción, coordinadamente con el bloqueante que se postula siempre sintetizado en pequeñas cantidades, inhibiese el represor de Tsix con lo que éste transcribiría activamente, su transcrito complementaría con el de Xist y éste no podría inactivar a sus vecinos por lo que el cromosoma X permanecería activo. Por otra parte, en el otro cromosoma el supuesto enhancer activaría la



transcripción masiva de Xist que inactivaría el cromosoma (Fig. 10.21).



Buscando variantes en el porcentaje de células con inactivación de los dos cromosomas X y comparando las secuencias nucleotídicas se encontró que hay mutantes que tienen diferencias en una zona de entre 20 y 32 Kb. situadas hacia abajo de la hebra de Xist. Esta zona que se denomina **Xite** bien podría ser el Xce (■) que activa Tsix y mantiene activo al cromosoma.

Se vio que Xite producía un transcrito que era el que actuaba directamente sobre el cromosoma sin importar que estuviese en una sola pieza o troceado. La pregunta siguiente es ¿cómo se regula Xite? Los datos apuntan a que está mediado por el apareamiento específico de los cromosomas X en el nivel de Xic, según se explica en *Science* 311: n^o 5764. pp. 1149-1152 (2006).....continuará.

Sea cual sea el modelo la inactivación de uno de los cromosomas X en el sexo homogamético se produce por la acción en cis del transcrito de Xist, seguida de la metilación que se extiende a la práctica totalidad del cromosoma y de esta manera la inactivación se estabiliza y se conserva en el mismo cromosoma a lo largo de los ciclos celulares.

Sin acabar el desarrollo, cuando la inactivación se ha estabilizado tanto Xist como Tsix cesan en su actividad transcripcional.

-Tsix transcribe en cantidades normales tanto en el X de ♂♂ como en el X activo de ♀♀ (es responsable de que no se inactiven los cromosomas en ♂♂).
 -Xist se hipetranscribe en el X inactivo (posiblemente por la acción de Xite que está como enhancer). Xite es dependiente del apareamiento cómitico de Xlo para actuar (sólo puede actuar cuando hay al menos 2 X).

All those moments will be lost
 in time,
 like tears
 in rain...
 Time to die.

Roy Batty