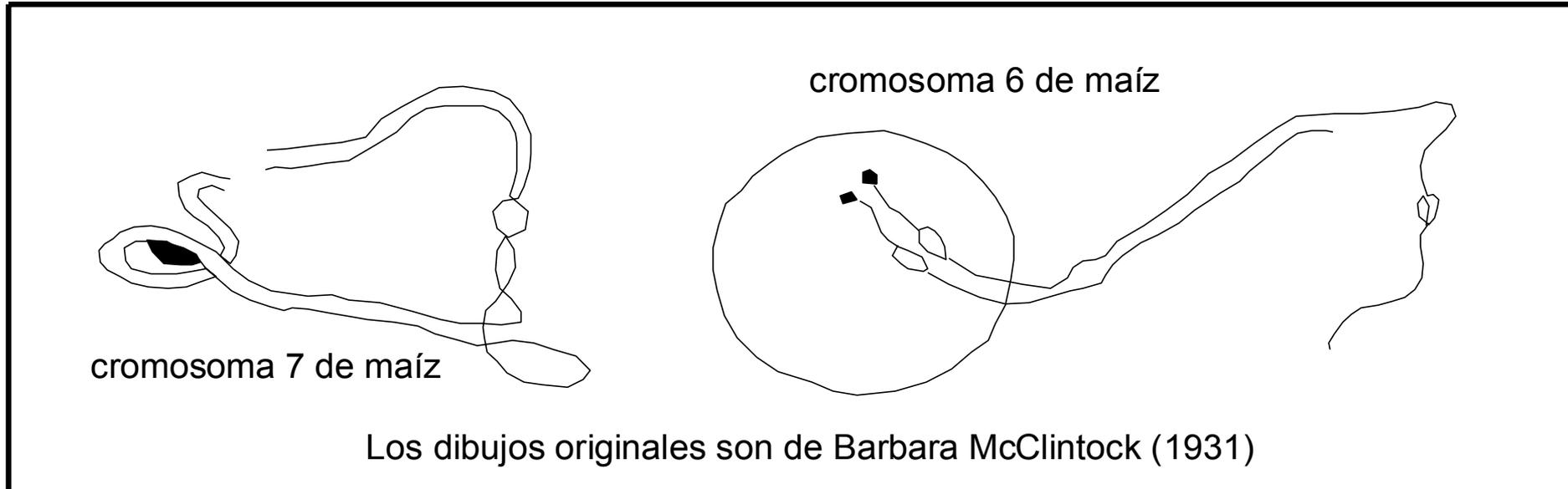


ALGUNAS COSAS DE VARIACIONES CROMOSÓMICAS

1.- LA DELECIÓN DE TELÓMEROS (deficiencia): ¿EXISTE?



(Las deleciones no tienen mucha importancia evolutiva porque perdiendo nunca se va a ningún sitio)

Cuando se obtiene un cromosoma con la seguridad de que le falta el telómero, es inestable. (conclusión de B.M. después de muchas observaciones en descendientes de desequilibrados para una inversión paracéntrica).

En algunas duplicaciones e inversiones, se forman puentes en anafase I.

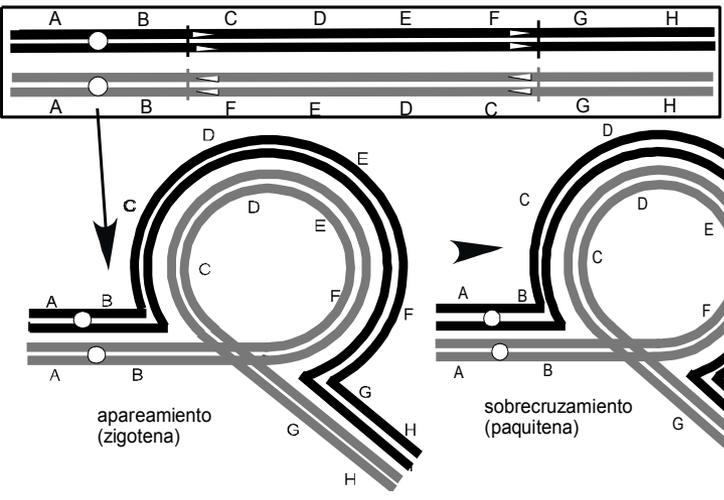
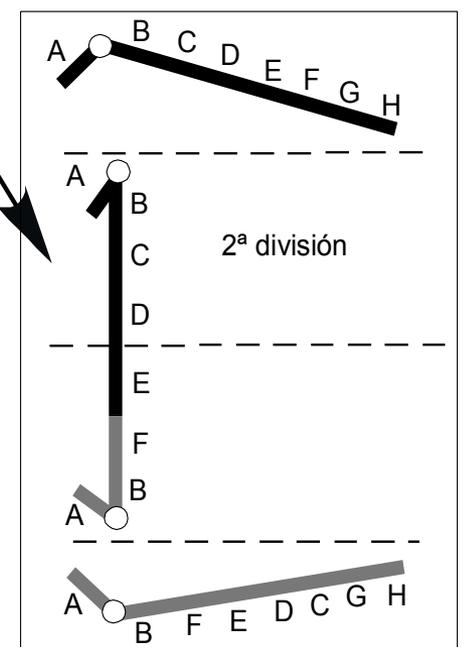
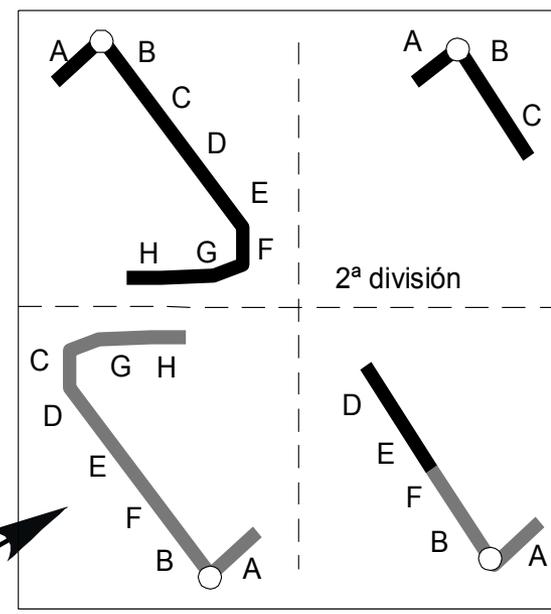
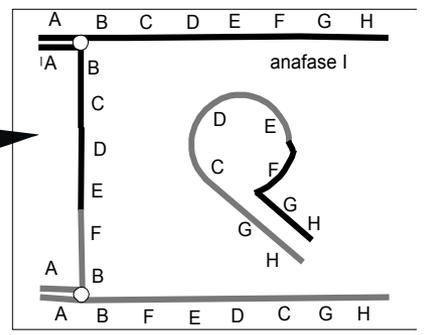


Figura 8.11



aroca@uniovi.es

A partir de un cigoto con un cromosoma sin telómero se analizan mitosis del desarrollo embrionario encontrándose que el cromosoma en cuestión forma puentes sistemáticamente

Parece ser que las deficiencias en realidad podrían ser deleciones intersticiales con un extremo muy próximo al telómero o podría ser que el punto de rotura de la deficiencia coincidiese con una zona capaz de comportarse como un neotelómero autoprotigiéndose.

El alumno debe llegar a sus propias conclusiones respecto a la 3RC

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)
2Lt.-	(22D;34A)	15 - 47 %
2RNS.-	(52A-B;56F)	12 - 24 %
3LP.-	(63C;72E)	7 - 24 %
3RP.-	(89C;96A)	3 - 23 %
3RC.-	(92D;100F)	7 - 25 %



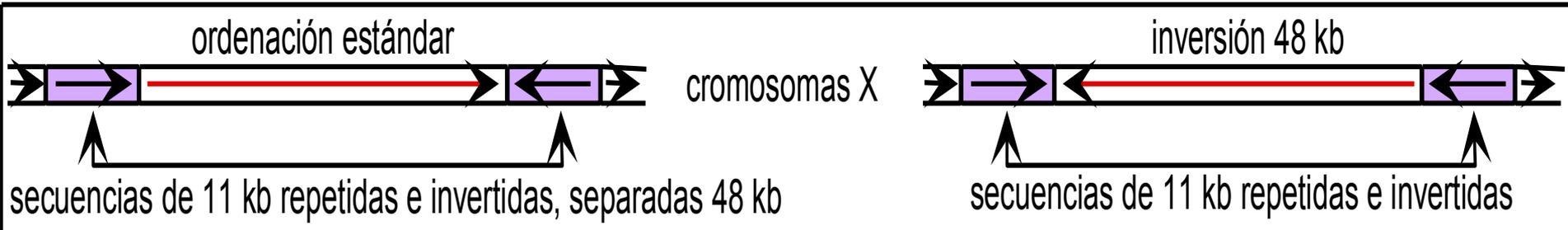
2.-INVERSIONES

Hablando de inversiones, en *Drosophila melanogaster* las cosmopolotas comunes se encuentran con frecuencias muy altas y, por supuesto en homocigosis pero en humanos las frecuencias son más bajas y nunca se han descrito en homocigosis salvo algunas submicroscópicas.

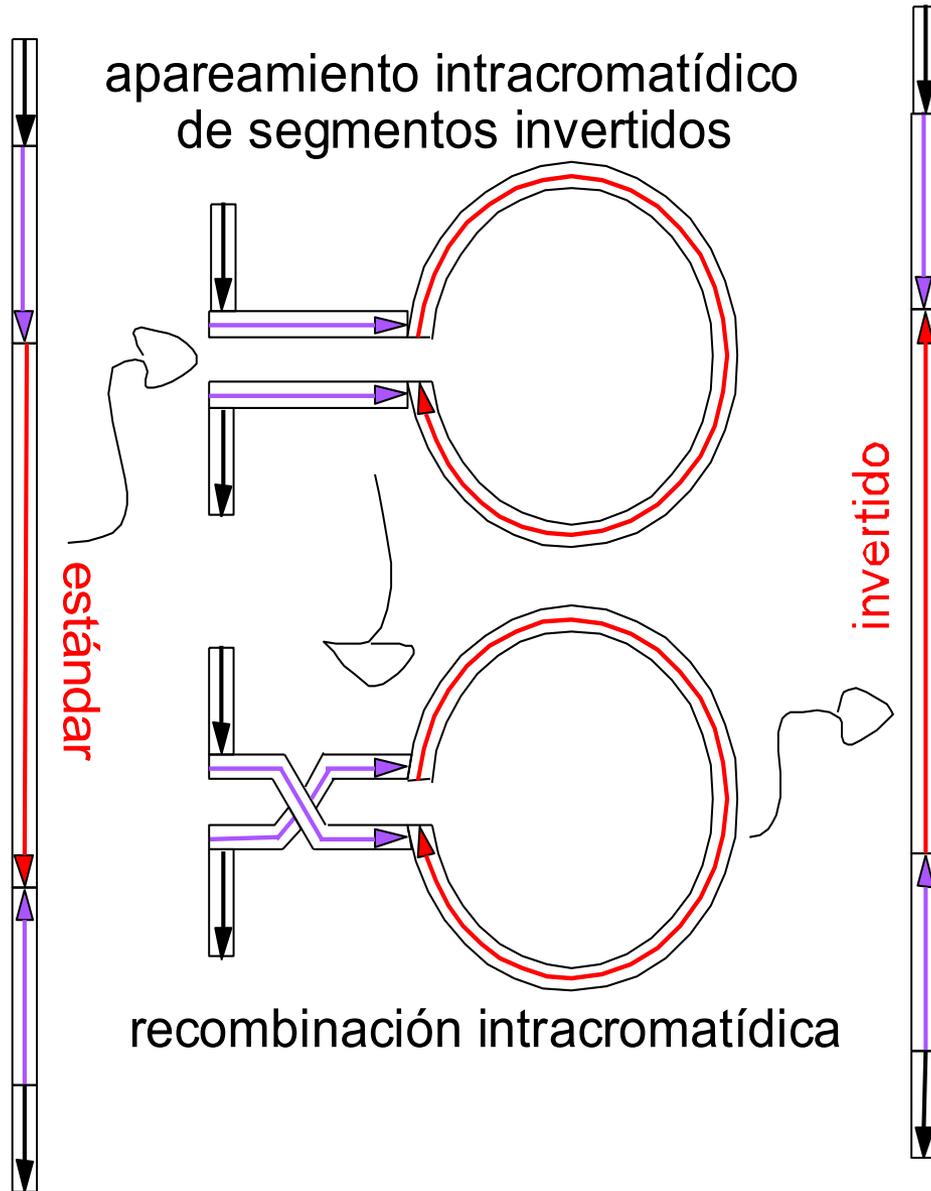
Sabido que parece que distan bastante de ser neutrales:

La explicación que se ha dado a las altas frecuencias de estas inversiones en las poblaciones naturales es que se producen más.

La explicación a la explicación es la existencia de duplicaciones invertidas separadas entre sí como en el caso del 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 de la inversión en Europa del 18%.



GENERACIÓN DE UN SEGMENTO INVERTIDO



De las inversiones se puede hablar largo y tendido en cuanto a su importancia evolutiva de la que, como ya es sabido, son piezas fundamentales la transmisión conjunta de grupos de genes y la semiesterilidad en los heterocigotos.

Además al estudiar las pequeñas inversiones se puede empezar a descubrir la importancia de las duplicaciones de las que también es sabido que pueden multiplicarse y mientras más se multipliquen más posibilidades tendrá de multiplicarse.

La pregunta es ¿Cómo se produce la primera duplicación?

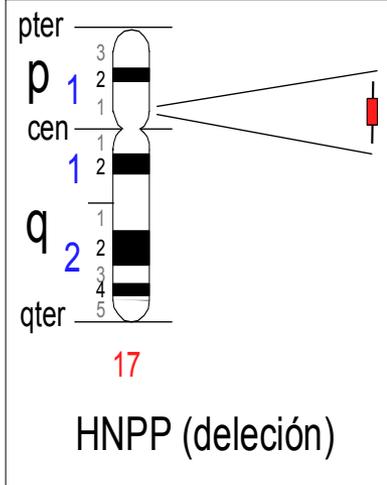
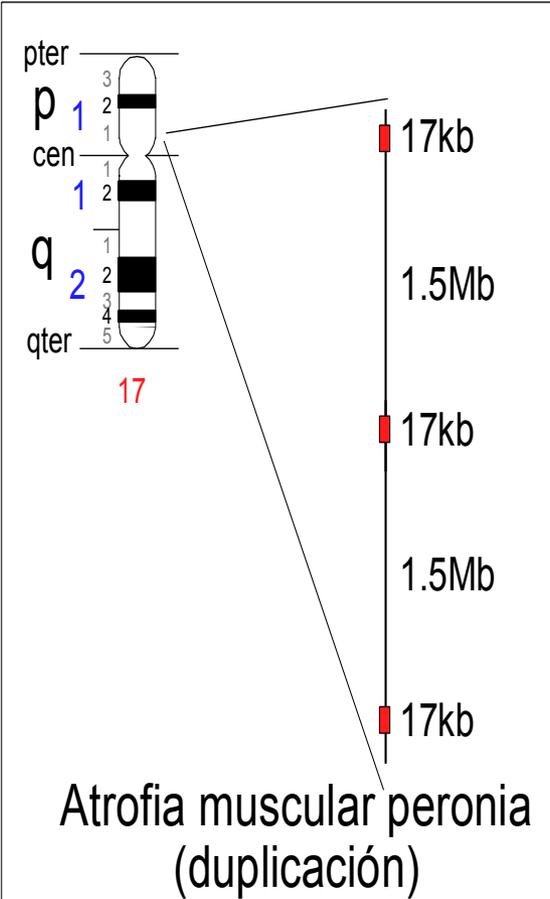
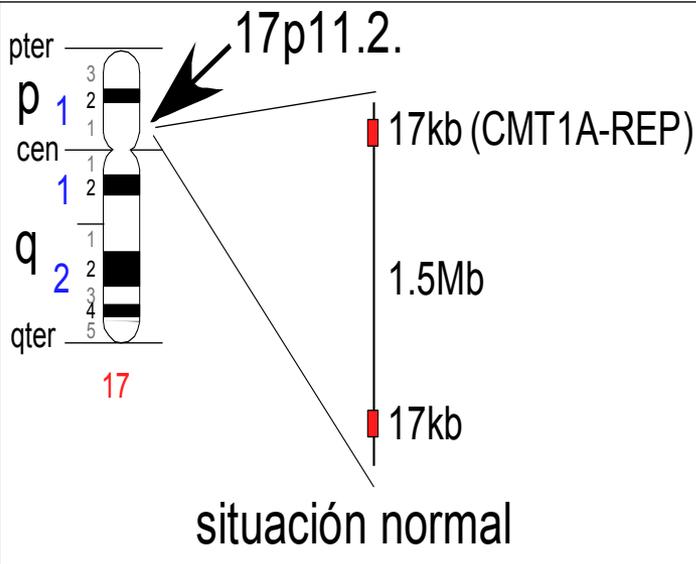
3.- “Atrofia muscular peronia”:

También conocida con el nombre de “Charcot-Marie-Tooth” es una enfermedad corriente con frecuencia de 1 de cada 2500 nacidos vivos.

La pervivencia de los afectados permitió su estudio genético y su localización en 17p11.2-p12. con una duplicación en uno de los cromosomas 17 de una secuencia de 1.5Mb., que por su tamaño no modifica la morfología del cromosoma ni su patrón de bandas.

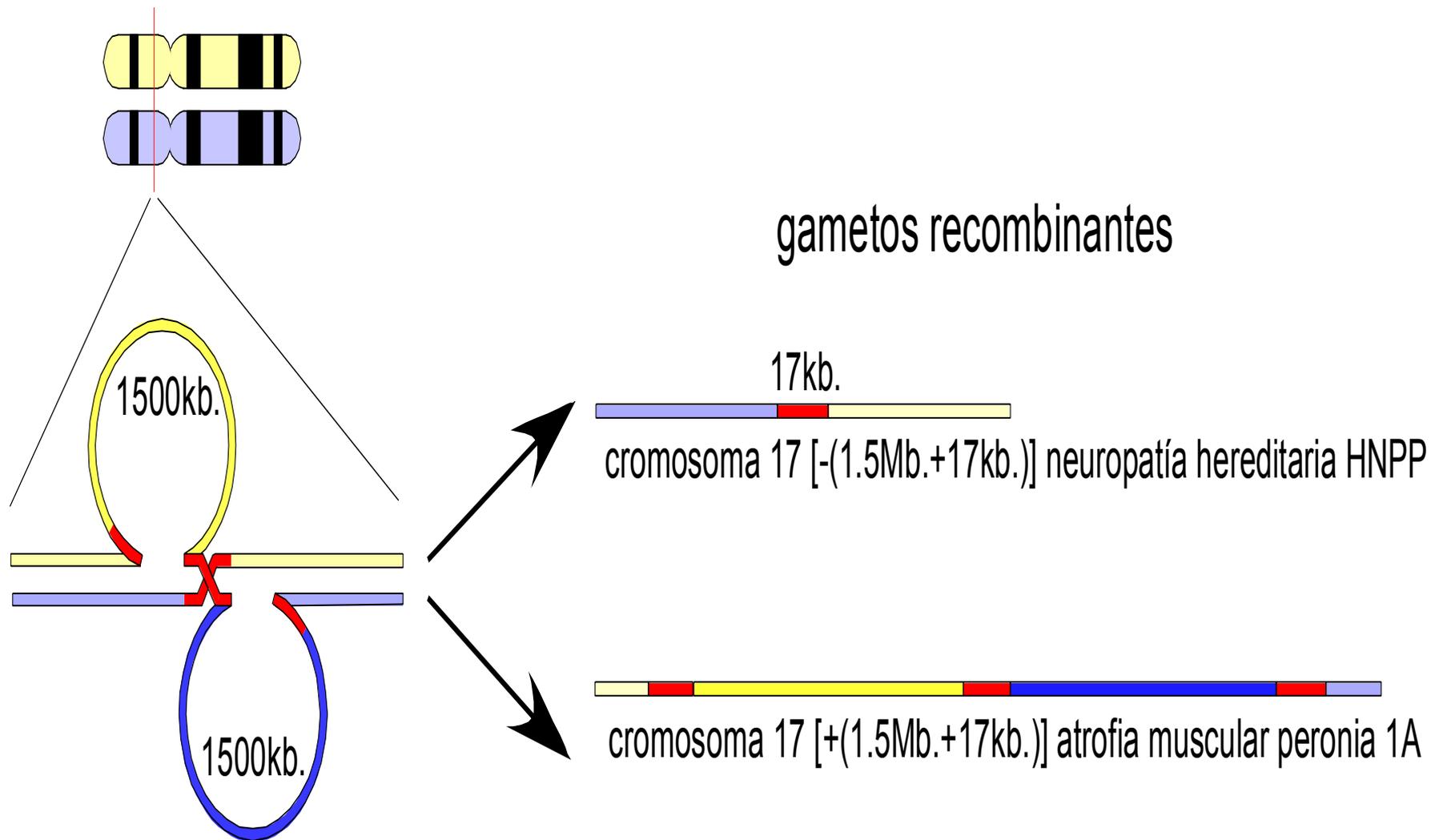
En el cromosoma 17 normal existen las dos secuencias repetidas con 1.5 Mb. entre ellas y cuando aparece la duplicación de 1.5 Mb. está situada en tándem directo y en su nuevo extremo hay otra secuencia de 24Kb. (en total 3).

figura 17-18



El estudio de la “neuropatía hereditaria” da la pista de cómo se puede producir esta duplicación y la delección.

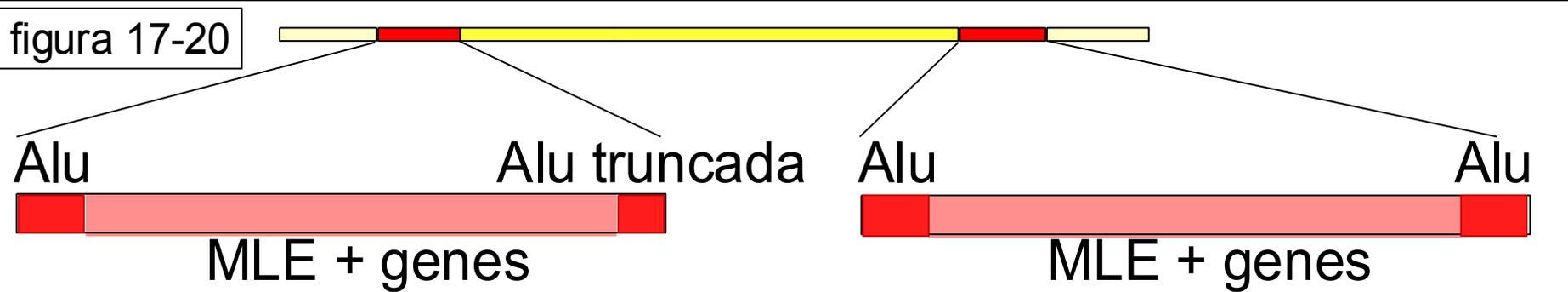
dos homólogos de situación normal
con recombinación regular ilegítima



(se representan sólo las cromátidas que intervienen en la recombinación y los gametos recombinantes)

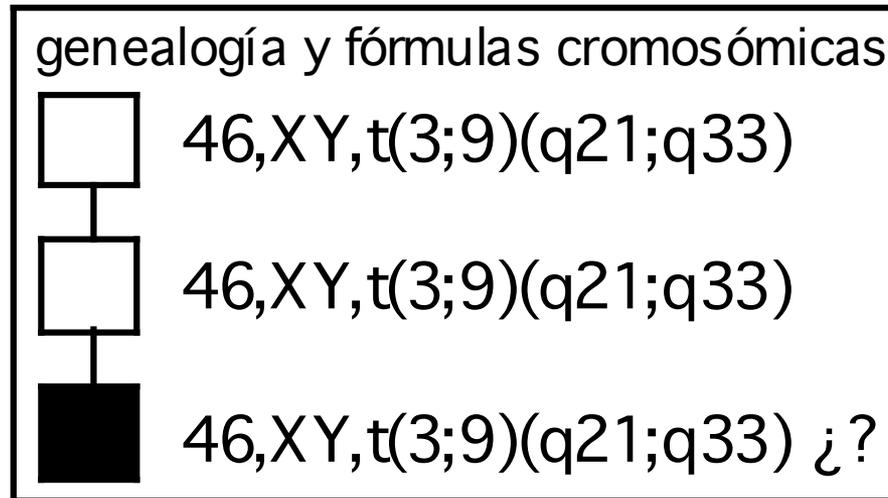
La duplicación pequeña es responsable de la duplicación grande y.....

Al analizar las secuencias nucleotídicas de CMT1A-REP aparecen secuencias Alu en los extremos (fig. 7-20) (las completas con aproximadamente 200pb.) y entre las secuencias Alu hay, al menos una MLE (mariner-like element) y genes o parte de genes de proteínas musculares.



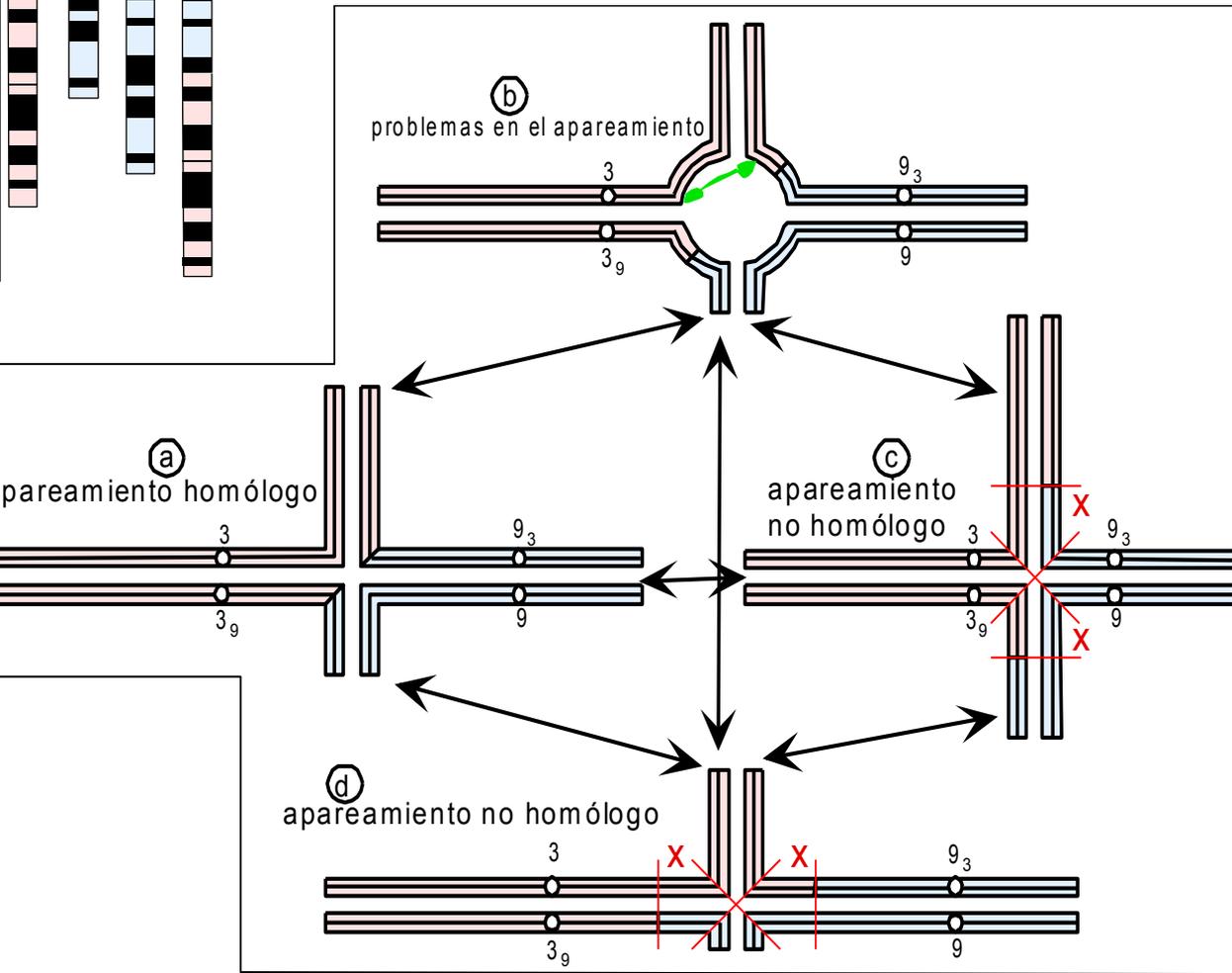
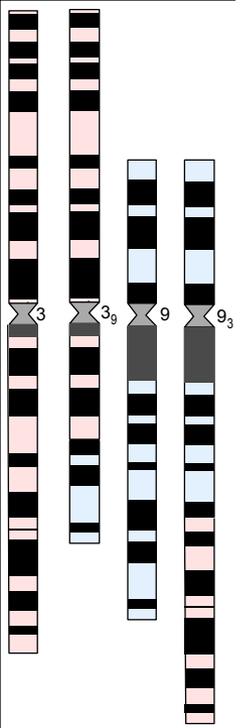
4.- Llegados a este punto de las translocaciones sólo vamos a considerar un par de cosas concretas, asociadas a casos prácticos reales en humanos.

Es frecuente que ante un síndrome inespecífico que por los caracteres que presenta se puede asociar y una determinada zona cromosómica, se estudie el cariotipo del sujeto y de los antecedentes familiares.



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).

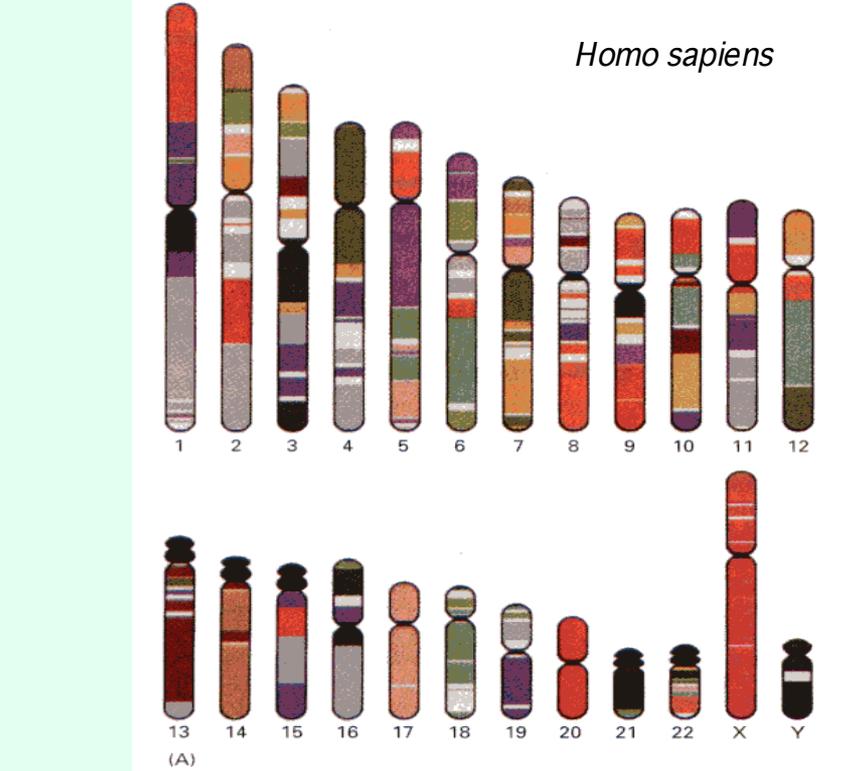
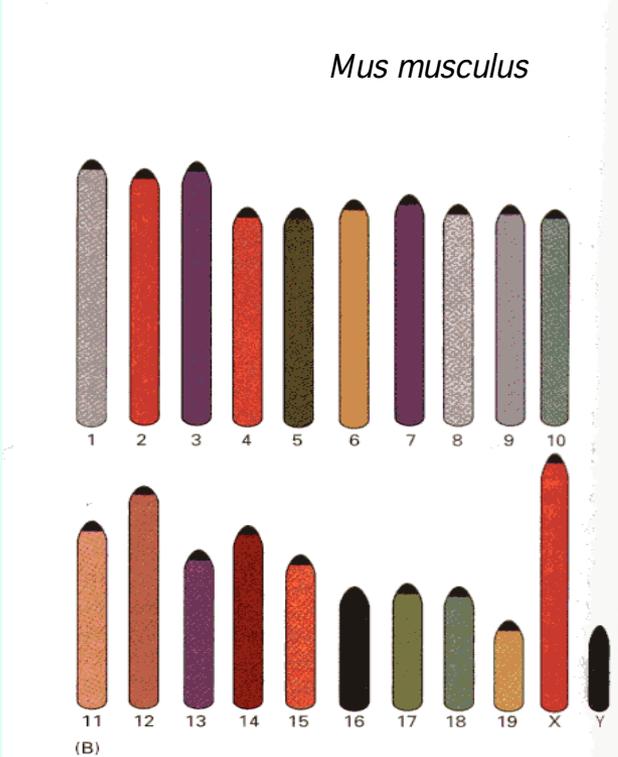
Los problemas en el apareamiento pueden producir faltas de apareamiento más o menos amplias **b**, o progresiones del apareamiento desde los extremos al centro de la cruz paquiténica resultando apareamientos no homólogos **c** y **d**, e incluso apareamientos entre segmentos no homólogos de cromosomas 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 **y los de translocación**.

La importancia evolutiva de las translocaciones puede apreciarse visualmente:

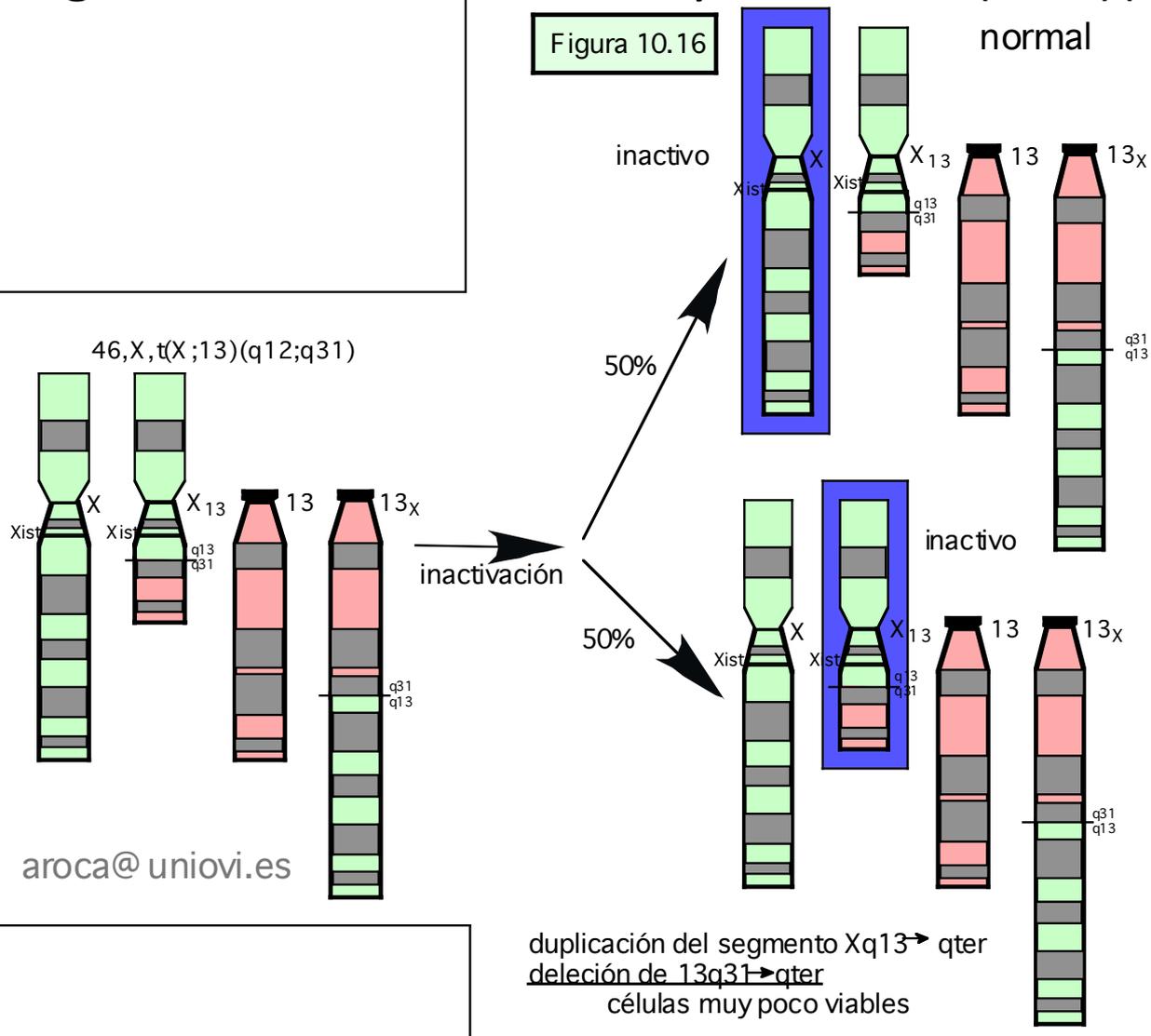
La originalidad del comportamiento del cromosoma X está relacionada con la inactivación pero tiene algunas consecuencias que trascienden más allá de la especie, como es el mantenimiento de la integridad a lo largo de la evolución. Para ilustrar este aserto se presenta un estudio comparativo de la localización de regiones homeólogas de ratón (*Mus musculus*) en los cromosomas del hombre (*Homo sapiens*).



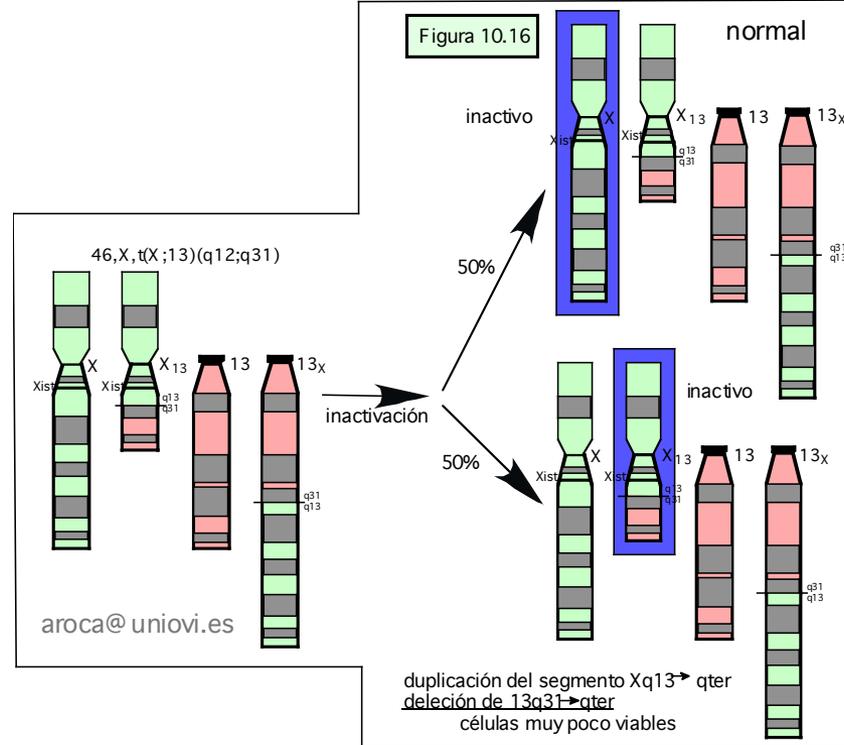
Las hibridaciones “in situ” han permitido el comparativo entre especies de la localización de genes. Uno de los primeros y más completos hasta el momento es el de ratón-hombre en el que se observa una dispersión casi absoluta de la información genética (la de cualquier cromosoma de ratón se encuentra muy repartida en varios cromosomas humanos). Sin embargo cuando se analiza el cromosoma X se encuentra una homeología prácticamente total entre los cromosomas X de las dos especies. Siendo fusiones céntricas y translocaciones los mecanismos que más podrían cambiar esta ordenación (las inversiones no cambian los grupos de ligamiento), es seguro que existe algún mecanismo que impida la formación o el mantenimiento de estas anomalías. Los determinantes sexuales reunidos en el X podrían explicar el mantenimiento de los segmentos, pero parece más probable que la inactivación sea el fenómeno que explique el mantenimiento por aparición de fenotipos anómalos en portadores (heterocigotos) de una translocación recíproca. Al hablar de la inactivación del cromosoma X en mamíferos (pag. 10.18) se presenta un caso que ilustra cómo las translocaciones recíprocas que implican al cromosoma X, aunque no suponen pérdida ni ganancia de material cromosómico, resultan muy traumáticas para el heterocigoto y como consecuencia no se transmiten.

5.- ¿Es el cromosoma X “intocable”?

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).



Las células de abajo 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.



[Orlov et.al. 1993 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.

Para cerrar el círculo de las variaciones estructurales, el alumno tratará de analizar qué sucedería con la inactivación en el caso de un individuo 46,X,del(X)(q10).

Por cierto, ¿Por qué a las mutaciones, anomalías o variaciones en un cromosoma se llaman estructurales?