

## VARIACIONES CROMOSÓMICAS:

Una vez definida la constancia en el número y la morfología de los cromosomas de una especie, los casos en los que se modifica esta constancia se agrupan bajo el nombre de variaciones cromosómicas o anomalías cromosómicas o mutaciones cromosómicas o cromosomopatías, en humanos.

Como ejemplo para poner de manifiesto la importancia de las anomalías cromosómicas, las estadísticas en humanos indican que una de cada 2 concepciones (no nacimientos sino cigotos) pueden tener algún cromosoma de más o de menos; el 70% de las muertes precoces del embrión y de los abortos espontáneos se deben a alteraciones en el número de cromosomas; 1 de cada 170 nacidos vivos tiene los mismos problemas (si bien pueden ser mosaicos) y producen del 5 al 7% de las muertes en los primeros años de la niñez. Los datos están aportados por Cummings pero lo más impactante es que los humanos tienen una tasa de cambios en el número de cromosomas 10 veces menor que la de otros mamíferos, incluidos primates.

Históricamente cuando se empezaron a estudiar los cromosomas, su morfología y su contenido se distinguió perfectamente entre las mutaciones génicas y las cromosómicas. Las primeras provocan cambios fenotípicos en el individuo y no van acompañadas de modificaciones en la morfología de los cromosomas. Las mutaciones cromosómicas suponen cambios en los cromosomas y no tienen que ir asociadas en todos los casos a cambios fenotípicos..

**DEFINICIÓN:** Se considera variación cromosómica a cualquier cambio que afecte a la disposición lineal de los genes sobre los cromosomas o al número de éstos.

**CLASIFICACIÓN:**Atendiendo a la definición dada, las anomalías cromosómicas se clasifican en: **VARIACIONES ESTRUCTURALES y VARIACIONES NUMÉRICAS.**

Las variaciones numéricas suponen, respecto al número de cromosomas de la especie, un cambio en el número de cromosomas del individuo analizado.

En cuanto a las variaciones estructurales, antes de definir las se debe considerar que en este programa con anterioridad se habló de la estructura del cromosoma refiriéndose a la composición molecular y a los cambios habidos a lo largo del ciclo celular, pero al hablar de anomalías el término estructural nada tiene que ver con la composición y sólo se justifica desde el punto de vista histórico: En el año 1929 Darlington definió la estructura de los cromosomas como **el orden potencialmente lineal de partículas, cromómeros o genes en los cromosomas**. Teniendo presente este concepto darlingtoniano, las variaciones estructurales se definen como **CUALQUIER CAMBIO EN LA DISPOSICIÓN DE LOS GENES O FRAGMENTOS CROMOSÓMICOS.**

**TIPOS DE VARIACIONES ESTRUCTURALES:** Para establecer una clasificación de las anomalías estructurales se atiende normalmente a la combinación de dos criterios diferentes: Número de cromosomas implicados y existencia de pérdida o ganancia de material cromatínico.

Las variaciones estructurales que suponen pérdida de material cromosómico (y afectan por supuesto solamente a un cromosoma) son las **deleciones**.

Las variaciones estructurales que implican ganancia de material cromatínico por multiplicación de un segmento cromosómico son las **duplicaciones** y suelen afectar a un solo cromosoma. (Cuando el segmento duplicado se encuentra en otro cromosoma se supone que además de la duplicación ha ocurrido otro cambio cromosómico).

En otros casos no hay ni pérdida ni ganancia de material, el cambio consiste en una alteración en el orden o disposición de los genes en los cromosomas.

Cuando ocurre un cambio en el orden de genes o segmentos cromosómicos sin desplazamiento a otro lugar de cromosomas o a otro cromosoma se trata de una **inversión** que, por tanto, afecta a un solo cromosoma.

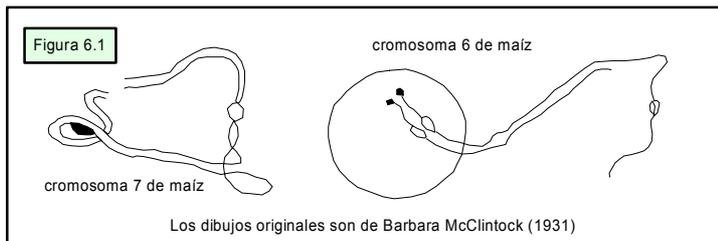
Por último, aquellos casos en los que lo que cambia es, por desplazamiento, la posición de los genes o segmentos cromosómicos, se trata de una **translocación** que puede implicar a un solo cromosoma (si el desplazamiento es de una zona a otra del mismo cromosoma) o a dos cromosomas si hay paso de un segmento de un cromosoma a otro o se intercambian dos segmentos de diferentes cromosomas.

## DELECIÓN:

Este término fue acuñado por Painter y Muller en 1929 que definieron la deleción como: **Cambio estructural que tiene como resultado la pérdida de una parte del material hereditario y de la información genética contenida en un cromosoma de eucariotas o procariotas.**

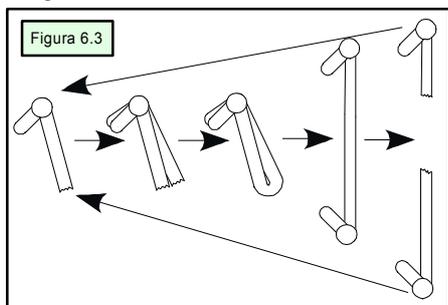
La primera descripción de una deleción se debe a Bridges en 1917 que trabajando con moscas con reducción de ojos le aparecen unas de ojos blancos y en proporciones tales que se explican por pérdida de un segmento cromosómico.

Las observaciones citológicas primeras se deben a Painter en cromosomas politénicos y a McClintock en maíz (Fig. 6.1).



En eucariotas cuando el segmento que se pierde es terminal se llaman DEFICIENCIAS (Bridges 1917) y cuando es intersticial se llaman DELECCIONES. (Dibujos originales de Bridges en Fig. 6.2).

Se ha discutido la estabilidad de las deficiencias al carecer de telómero; concretamente McClintock en 1941 propone los ciclos fusión - puente - rotura en los casos de ausencia de telómero (Fig. 6.3). El fenómeno observado en el maíz es que al replicarse los cromosomas que han perdido un telómero fusionan las dos cromátidas por lo que en la anafase siguiente se formará un puente que se romperá de manera prácticamente aleatoria y así sucesivamente por lo que estos cromosomas con deficiencia a la larga no son viables.



La consecuencia lógica de la ausencia de recombinación es la modificación de las distancias genéticas pero además en estudios de *Drosophila* se ha comprobado que disminuye la frecuencia de sobrecruzamientos en las zonas próximas a los puntos de rotura, que se explicarían seguramente por problemas en el apareamiento.

Las deficiencias pueden ser útiles en la localización de genes en los cromosomas, y en la elaboración de mapas genéticos así como en la integración de éstos con mapas físicos.

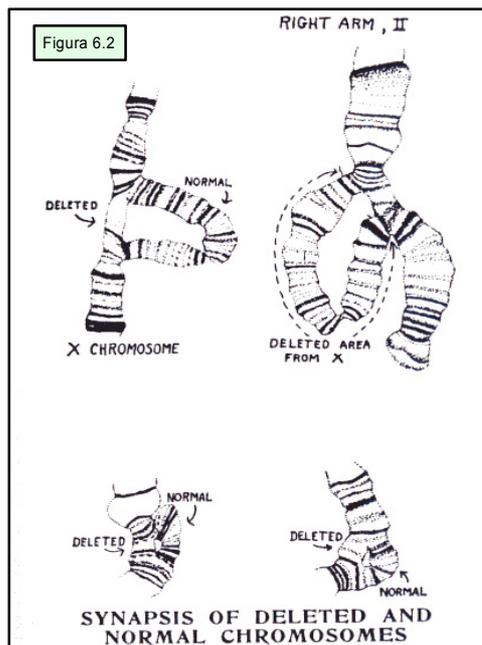
En algunas ocasiones las deficiencias son letales en homocigosis y en algunos de estos casos además los heterocigotos presentan un fenotipo anómalo, es decir, las deficiencias se comportan como caracteres dominantes y letales en homocigosis.

Como ejemplo ilustrativo del comportamiento genético de las deficiencias, se presenta el caso de Notch, carácter de *Drosophila melanogaster* estudiado por Bridges en 1917, y que, siendo dominante y letal en homocigosis produce una escotadura en el ala de la mosca. Además es un carácter ligado al sexo por lo que los machos nunca lo presentan.

El análisis citogenético de los cromosomas politénicos demostró que las hembras Notch eran portadoras de una deficiencia en el cromosoma X que se localiza en el segmento 3 de los politénicos (Fig. 6.4). Se llegó a la conclusión que el fenotipo ala escotada (Notch) era producido por una sola dosis de la deficiencia y en homocigosis la deficiencia resultaba letal para la mosca.

Notch  $X^N > X^+$  normal;  $X^N Y = RIP$

Se encontraron otros mutantes Notch de distinto origen y otros se indujeron estudiándose en profundidad su conjunto por Welshous en 1974 (Fig. 6.5; página siguiente).

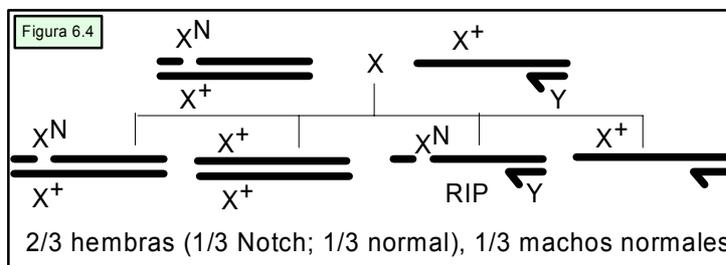


**CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS:** Al ser una pérdida de material la deficiencia presenta características muy específicas y que resultan obvias.

La deficiencia no sufre retromutación.

La deficiencia no tiene recombinación.

Los heterocigotos para la deficiencia resultan hemocigotos para los genes del segmento perdido por lo que se manifiestan los alelos recesivos. Esto tiene especial interés en los casos de funciones génicas sometidas a procesos de imprinting.



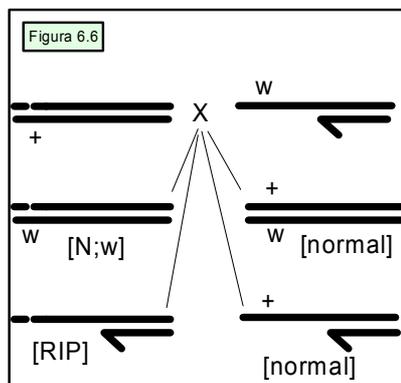
2/3 hembras (1/3 Notch; 1/3 normal), 1/3 machos normales

Figura 6.05		2D	2E	2F	3A	3B	3C	3D	3E
mutante	extremos								
258-11	3A2 - 3C3-4				█	█	█		
258-14	3A3 - 3C1-2				█	█	█		
N - 8	3B4 - 3D6					█	█	█	
264-38	2D3 - 3E2	█	█	█	█	█	█	█	
264-36	3A3 - 3D2				█	█	█		
264-30	3A4 - 3C6-7				█	█	█		
264-31	3B4 - 3D2					█	█	█	
264-32	3C3-4 - 3C7						█	█	
264-33	3C6 - 3C7						█	█	
264-37	3C6 - 3C7						█	█	
264-39	3C6 - 3C7						█	█	
264- 2	3C6 - 3C7						█	█	
264-19	3C6 - 3C7						█	█	

El segmento mínimo para producir Notch es el 3C6-7. Parece suficiente la delección de algún segmento de la región 3C para que se produzca la escotadura del ala.

Con algunos mutantes de Notch se ha puesto de manifiesto la existencia de la delección por medios estrictamente genéticos; son los trabajos de Slizynska en 1939 que se aprovechan a la vez para ilustrar cómo se puede mediante el empleo de delecciones establecer un mapa físico de determinados loci (localizar físicamente en el cromosoma el lugar ocupado por un locus concreto).

Se representa Notch ; la ausencia de Notch ; el alelo para ojo blanco (recesivo ligado al sexo) **w** y el alelo normal **+**.



Una hembra Notch (N-8) cruzada con un macho white produce una descendencia 1/3 de machos normales; 2/3 de hembras (1/3 normales y 1/3 Notch y además de ojo blanco) (Fig. 6.6). La aparición del fenotipo white con un solo gen que proviene del padre tiene que ser debido a la hemicigosis del segmento cromosómico donde se localiza el locus **w**; por tanto ese segmento cromosómico no se recibe en las hembras que heredan el cromosoma Notch de su madre. Notch es una delección.

Por otra parte analizando los cromosomas politénicos se puede determinar qué segmento falta en Notch (en el caso de la cepa N-8 es 3B4 - 3D6), en ese segmento tiene que estar incluido el locus white pues al coincidir un cromosoma con N-8 y otro con **w**, este último se manifiesta aunque es recesivo. Con distintas cepas portadoras de distintas delecciones en la zona, productoras de Notch se puede llegar a determinar que white se encuentra localizado en el segmento 3C2.

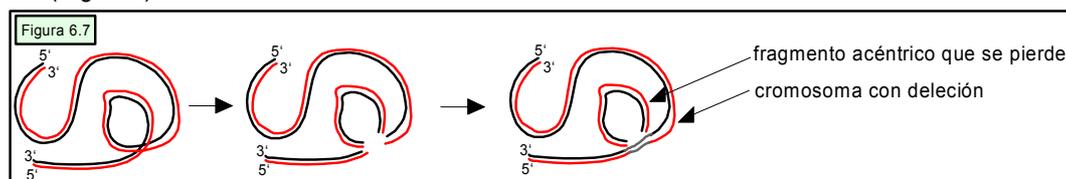
Este método de elaboración de mapas se ha utilizado con éxito en numerosos organismos siendo quizás los trabajos más conocidos los de la región rII del fago T4 de *E. coli*.

Como consecuencia genética de las delecciones debe citarse que cuando el fragmento perdido es suficientemente grande se produce la muerte del portador. Concretamente en *Drosophila* se ha establecido que las delecciones de menos de 50 bandas en heterocigosis no son deletéreas para los portadores. Se trata sin duda de un tamaño medio ya que no todo el genoma es uniforme.

**MITOSIS:** Salvo en el ya mencionado caso de las deficiencias, la mitosis de los portadores de una delección suele ser normal sin más problemas que los que se deriven de la información que se encuentra ausente.

**MEIOSIS:** En los heterocigotos tampoco presentan las delecciones problemas produciéndose 1/2 de gametos normales y 1/2 portadores de la delección. Los homocigotos, si son viables no presentan ningún tipo de problema y todos sus gametos serán portadores de la delección.

**FORMACIÓN DE DELECCIONES:** Al igual que en otras anomalías estructurales las delecciones pueden producirse sin excesivas dificultades si se considera una sola doble hélice (una cromátida) que puede plegarse sobre sí misma (Fig. 6.7).



De la misma manera se pueden perder zonas muy próximas al telómero y dar apariencia de deficiencia sin pérdida de la capacidad telomérica del extremo del cromosoma. De no ser así las deficiencias deben ir acompañadas de la telomerización del extremo del cromosoma para evitar ciclos fusión - puente - rotura.

**IDENTIFICACIÓN:** Además de por sus características genéticas las deleciones pueden detectarse e identificarse por métodos fundamentalmente citogenéticos. La alteración en la morfología de los cromosomas o de sus patrones de bandas en mitosis permiten identificar la existencia de deleciones e incluso en los casos favorables la determinación del fragmento perdido.

En cromosomas meióticos es relativamente sencillo identificar deleciones en heterocigosis en las etapas en que los cromosomas se encuentran apareados homológamente; en paquitena pueden con tinciones tradicionales seguirse las secuencias de cromómeros e identificar las faltas de éstos (también podrían así detectarse los homocigotos) pero además suelen quedar bien patentes los problemas de apareamiento en la zona de la deleción pues se forma un bucle del segmento que se encuentra en una sola dosis. Para este tipo de análisis es especialmente apropiada la técnica de "spreading" de células en paquitena y observación al microscopio electrónico de los elementos laterales de los complejos sinaptinémicos, donde las diferencias morfológicas entre los homólogos se ponen de manifiesto por la falta de apareamiento de los elementos laterales. En los casos en los que las deleciones son suficientemente grandes pueden detectarse en etapas posteriores de las meiosis, cuando los cromosomas están más espiralizados, si los marcadores morfológicos lo permiten.

Sin duda el mejor material para el estudio de deleciones, igual que en otras anomalías son los cromosomas politénicos (por supuesto sólo es posible en las especies que los presentan) en los que tal como se presenta en las reproducciones de los dibujos de cámara lúcida de Painter pueden determinarse las zonas perdidas con mucha precisión por las típicas figuras que se forman.

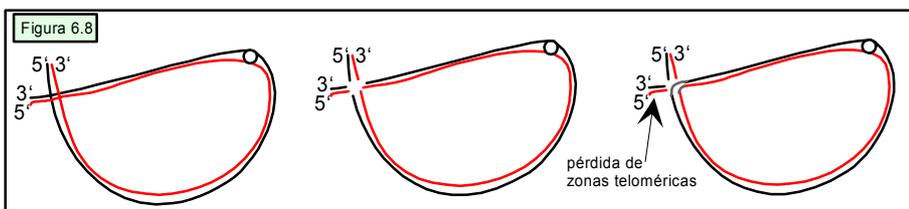
Sin embargo con estas técnicas no se pondrían de manifiesto las microdeleciones. Para su identificación debe recurrirse a técnicas de hibridación "in situ" (si se dispone de la sonda adecuada) para localizar la falta de marca en un cromosoma o bien la hibridación en un "blot" si la homocigosis lo permite.

**DELECIONES EN EL HOMBRE:** Las pérdidas de material cromosómico son peor soportadas por los seres vivos que las ganancias, las deleciones en especies como la humana que permiten detectar no solo cambios físicos sino también los psíquicos, se ve que producen efectos dramáticos en cuanto su tamaño es algo grande, se pone como ejemplo el caso del maullido de gato, síndrome provocado por la deleción p15 del cromosoma 5. Son especialmente interesantes algunos casos de microdeleciones como la que produce los síndromes de "angelman" y de "Prader -Willi"; ambos síndromes se producen por la misma deleción en heterocigosis (15q11-q13), si el cromosoma portador de la deleción es el paterno se desarrolla el "Prader Willi" y si es el materno se detecta el "angelman". Estas diferencias debidas a la metilación diferencial de los cromosomas según su origen se verá con más detalle posteriormente.

**IMPORTANCIA EVOLUTIVA DE LAS DELECIONES:** No parece que las deleciones tengan un papel evolutivo importante ya que las pérdidas no se pueden explicar como beneficiosas al menos en principio.

**CROMOSOMAS EN ANILLO:** Un caso especial de doble deficiencia es el que produce los cromosomas circulares o en anillo. Al perder los extremos teloméricos los extremos de los cromosomas se tornan cohesivos cerrando el cromosoma sobre sí mismo (Fig. 6.8).

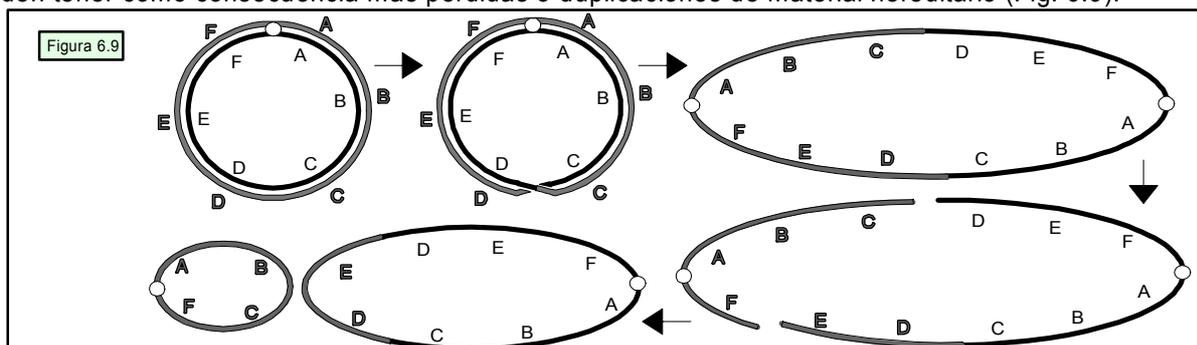
Dependiendo de la cantidad de material hereditario que se pierda con los telómeros los cromosomas anulares son más o menos viables. En algunas plantas pasan desapercibidos fenotípicamente y en el hombre suelen tener efectos negativos en muchas ocasiones.



Al final del capítulo se presenta un caso de cromosoma en anillo en el hombre sin consecuencias fenotípicas.

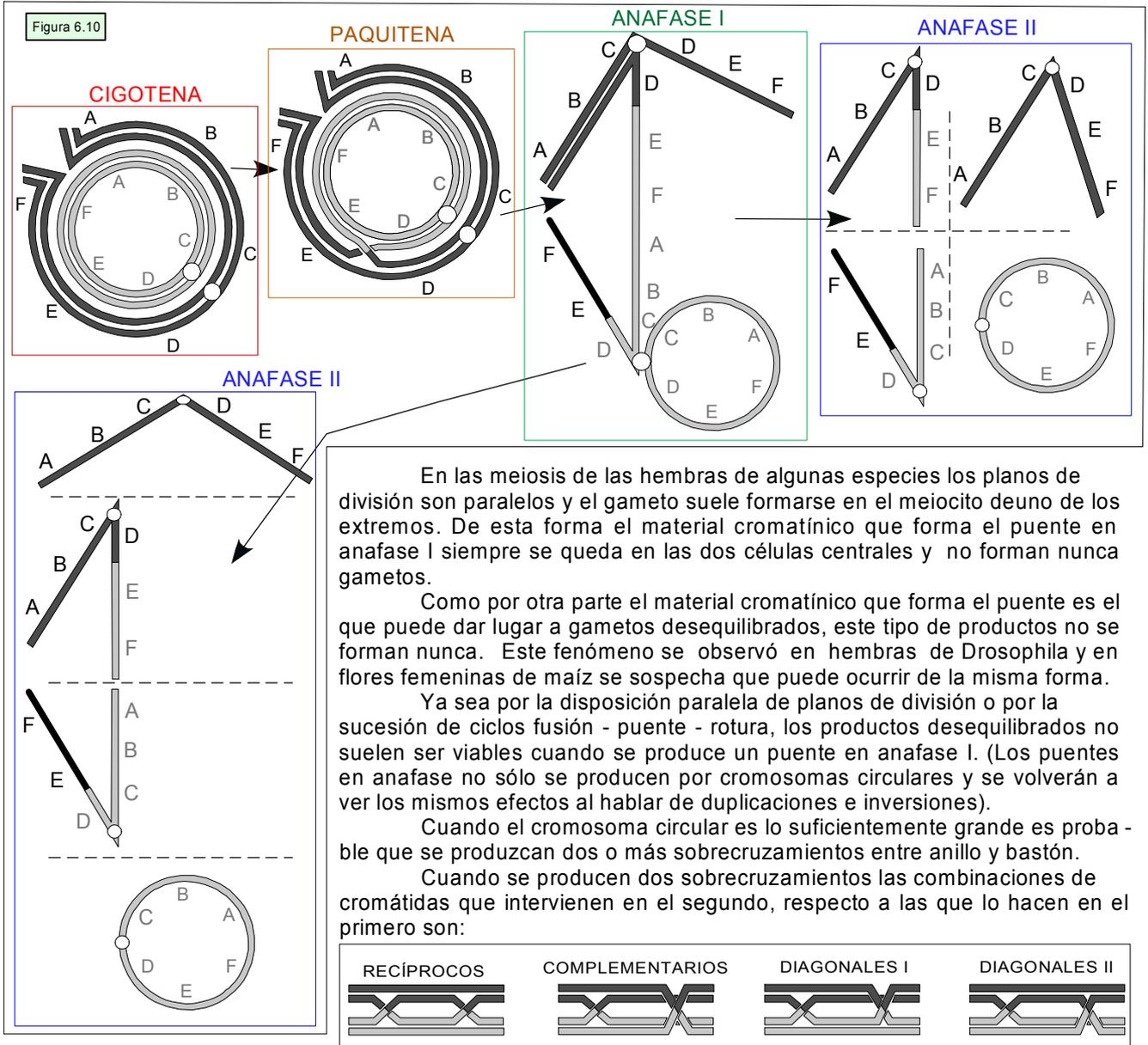
Para un mismo cromosoma circular no siempre se producen los mismos fenotipos pues pueden tener problemas en el desarrollo embrionario.

**MITOSIS:** Son cromosomas normalmente estables en la mitosis, sin problemas en la separación de sus cromátidas circulares a los polos, pero en los casos en que se produce algún sobrecruzamiento somático pueden tener como consecuencia más pérdidas o duplicaciones de material hereditario (Fig. 6.9).



En la anafase mitótica se produce un doble puente por lo que muy probablemente el cromosoma circular doble se romperá por cualquier sitio dando lugar a dos nuevos cromosomas anulares, uno en cada célula hija, que no tienen por qué ser equilibrados en su dotación genética. Estos procesos quizás podrían justificar que cromosomas anulares prácticamente iguales, en distintos individuos den lugar a mosaicos con síndromes diferentes en algunos casos.

**MEIOSIS:** Normalmente se consideran casos de heterocigosis por lo que el anillo debe aparearse por homología con un cromosoma lineal o en bastón. Si no se producen sobrecruzamientos entre los dos cromosomas y emigra uno a cada polo (Fig. 6.10), se formarán 1/2 de gametos con el cromosoma bastón y 1/2 de gametos con el anillo. Si se produce un sobrecruzamiento se formará un puente en anafase I y, si se forman 4 productos meióticos, la mitad de los gametos serán muy probablemente desequilibrados (y en todo caso bastones carentes de un telómero por lo que entrarán en ciclos fusión - puente - rotura), 1/4 bastones y 1/4 anillos.



aroca@uniovi.es

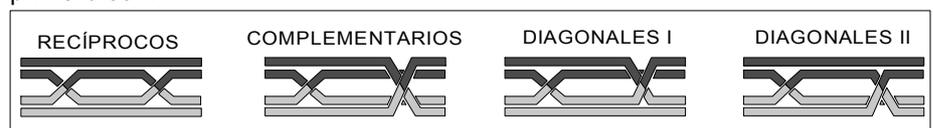
En las meiosis de las hembras de algunas especies los planos de división son paralelos y el gameto suele formarse en el meiocito de uno de los extremos. De esta forma el material cromatínico que forma el puente en anafase I siempre se queda en las dos células centrales y no forman nunca gametos.

Como por otra parte el material cromatínico que forma el puente es el que puede dar lugar a gametos desequilibrados, este tipo de productos no se forman nunca. Este fenómeno se observó en hembras de *Drosophila* y en flores femeninas de maíz se sospecha que puede ocurrir de la misma forma.

Ya sea por la disposición paralela de planos de división o por la sucesión de ciclos fusión - puente - rotura, los productos desequilibrados no suelen ser viables cuando se produce un puente en anafase I. (Los puentes en anafase no sólo se producen por cromosomas circulares y se volverán a ver los mismos efectos al hablar de duplicaciones e inversiones).

Cuando el cromosoma circular es lo suficientemente grande es probable que se produzcan dos o más sobrecruzamientos entre anillo y bastón.

Cuando se producen dos sobrecruzamientos las combinaciones de cromátidas que intervienen en el segundo, respecto a las que lo hacen en el primero son:



Se dicen **recíprocos** cuando en el 2º sobrecruzamiento intervienen las mismas cromátidas que en el 1º. Son **complementarios** cuando en el 2º intervienen las dos cromátidas que no lo hacen en el 1º. En los casos en que intervienen tres cromátidas pueden distinguirse dos tipos si se diferencia entre homólogos, numerando las cromátidas de 1 a 4 (1 y 2 pertenecen a un homólogo y 3 y 4 al otro) serán **diagonales I** cuando la cromátida 3 interviene en los dos sobrecruzamientos y la 4 en ninguno (una cromátida en anillo no interviene en los sobrecruzamientos) y por último **diagonales II** serán los casos en que la cromátida 1 no interviene en ningún sobrecruzamiento y la 2 en los dos (una cromátida en bastón no interviene en los sobrecruzamientos).



Esto unido a la existencia de puentes dobles en anafase II lleva a postular la existencia de sobrecruzamientos meióticos entre cromátidas hermanas (Fig. 6.12).

(El 35% de los puentes sencillos en anafase II lo compondrán los diagonales II y los casos de un sobrecruzamiento entre cromátidas hermanas del anillo más otro sobrecruzamiento entre homólogos).

Considerando esta hipótesis de trabajo se pueden explicar todos los resultados sin interferencia cromatídica y sin que exista ninguna objeción.

Con la intención de estudiar la posibilidad de existencia de interferencia cromatídica se demuestra la existencia de sobrecruzamientos entre cromátidas hermanas.

aroca@uniovi.es

### EJEMPLO DE UN ANILLO (Detectado en el Servicio de Genética del Hospital Central de Asturias)

Se describe el caso de un paciente normal al nacimiento y con problemas de pigmentación en extremidades a los 18 meses. En su cariotipo se detectó un cromosoma 19 en anillo en el que no se apreciaba pérdida de bandas.

En principio se concluye que el anillo se formó por pérdida de los extremos sin arrastrar información genética de importancia.

Para tratar de determinar la pérdida submicroscópica que se produjo en la formación del anillo se extrae DNA de linfocitos y se hibrida con clones de sondas de fragmentos de DNA del cromosoma 19 (se cubre con estas sondas todo el cromosoma hasta las regiones subtelo méricas inclusive).

Los niveles de hibridación (cantidad de sonda hibridada) serán aproximadamente 1/2 para los fragmentos que faltan en el homólogo en anillo. Sorprendentemente no se detectó nivel bajo alguno por lo que se concluye que las deleciones terminales del cromosoma que circulariza no incluyen ni las regiones subtelo méricas.

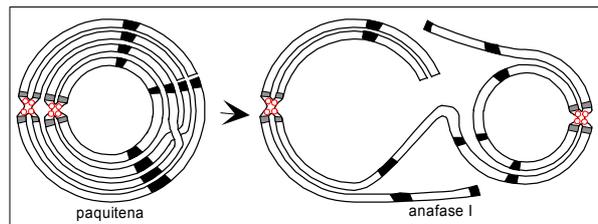
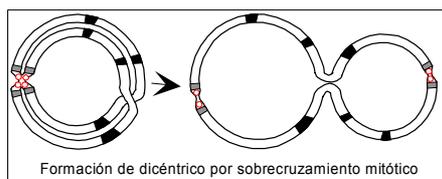
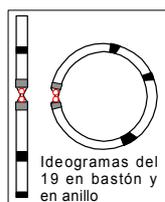
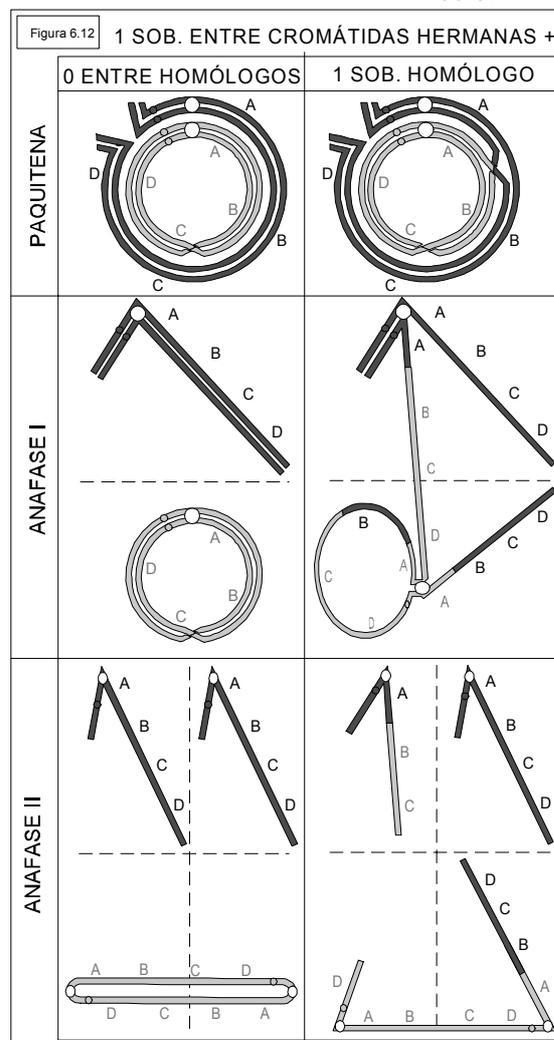
A continuación por cariotipado de los padres se concluye que se trata de una anomalía estructural producida "de novo".

Como un cromosoma en anillo, al igual que cualquier otro cromosoma, durante las mitosis del desarrollo embrionario puede sufrir intercambios entre cromátidas hermanas que tendrían como consecuencia normalmente dicéntricos inestables, en condiciones normales se esperaría que los nuevos cromosomas en anillo llevaran deleciones y/o duplicaciones con lo que el portador debería mostrar algún tipo de síndrome inespecífico (las deleciones y/o duplicaciones se esperan distintas en las diferentes células con sobrecruzamiento entre cromátidas hermanas). Sin embargo en este caso el fenotipo es normal. Para explicarlo deben buscarse mecanismos que impidan las células desequilibradas, bien porque eviten que se produzcan, bien porque eliminen las células implicadas. En todo caso deben ser procesos sistemáticos, que ocurran siempre.

Con ánimo especulativo podría pensarse que las regiones subtelo méricas son más frágiles que el resto del cromosoma y el dicéntrico, cuando se forma, se escinde siempre por el mismo sitio produciendo células equilibradas.

Como otra especulación podría pensarse que el pequeño tamaño y el plegamiento sobre sí mismo del cromosoma dificulta hasta impedir de modo sistemático la coorientación anfitélica de los centrómeros de las cromátidas por lo que se formarán células  $2n+19$  y otras  $2n-19$  en ambos casos inviables, que serían sustituidas por otras en el desarrollo embrionario.

Especial interés tiene en este caso el análisis de la meiosis por la posibilidad de formación de gametos descompensados. A los datos ya conocidos debe añadirse que el bivalente 19, metacéntrico pequeño, probablemente tiene en la inmensa mayoría de las meiosis un solo sobrecruzamiento.



Problemas nº 2, 4 y 5.

**DUPLICACIÓN:**

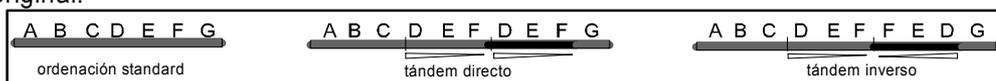
Bridges en 1919 definió más o menos la duplicación como un cambio cromosómico estructural que produce la duplicación o repetición de una sección del genoma de los procariotas o eucariotas. Es en resumen una ganancia de un segmento cromosómico.

**CLASIFICACIÓN:**

Para definir las duplicaciones se tiene en cuenta en primer lugar la posición relativa de los segmentos repetidos entre sí (el original y la copia).

La primera clasificación distingue entre duplicaciones **en tándem** y duplicaciones **desplazadas**.

Una duplicación **EN TÁNDEM** es aquella en la que el segmento repetido se coloca adyacente con el segmento del que se originó. Dentro de ellas hay dos tipos **EN TÁNDEM DIRECTO** en las que el segmento duplicado conserva el mismo orden de los genes que el segmento original, **EN TÁNDEM INVERSO** cuando en el segmento duplicado los genes presentan en su orden una imagen especular del segmento original.



En cuanto a las **duplicaciones desplazadas**, debe hacerse referencia a otros puntos de los cromosomas, empezando por el centrómero:

**DESPLAZADA HOMOBRAQUIAL:** La duplicación, separada del segmento original, está en el mismo brazo que éste.

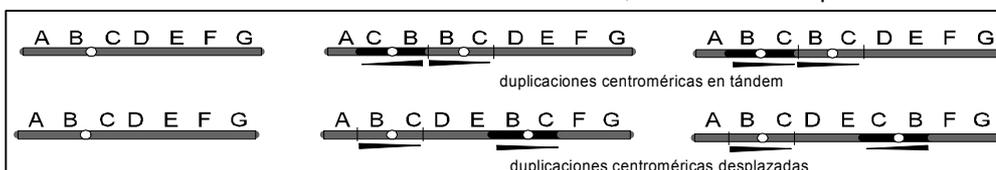


**DESPLAZADA HETEROBRAQUIAL:** La duplicación, separada del segmento original, está en el otro brazo cromosómico.



Ser directa o inversa depende del orden de los genes de la duplicación y del segmento original respecto al centrómero; si están colocados en el mismo orden respecto al centrómero la duplicación es directa, si están en otro orden respecto al centrómero la duplicación es inversa.

En la práctica se han encontrado algunos tipos de duplicaciones que resultan difícilmente clasificables en los tipos anteriores. En primer lugar están las que duplican un segmento que incluye al centrómero, son las **DUPLICACIONES CENTROMÉRICAS** y las hay **en tándem** y **desplazadas**. En algunos de estos casos no es fácil hablar de directas o inversas, ni de homobraquiales o heterobraquiales.



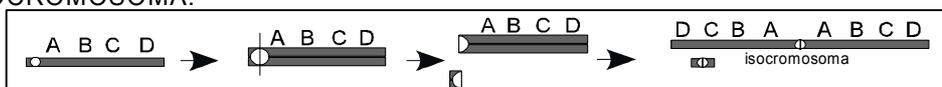
Otros casos de duplicaciones no pueden incluirse dentro de las anomalías que afectan a un solo cromosoma; son los casos en que el segmento duplicado se encuentra localizado en otro cromosoma diferente (no homólogo) del segmento original. Estas duplicaciones son denominadas por algunos autores como "transposiciones" si bien en la mayoría de los textos se les llama **duplicaciones intercromosómicas** y se reserva el término transposición para el caso de translocación no recíproca o para el cambio de posición de un segmento dentro del mismo cromosoma.



También deben considerarse los casos en que se duplica un segmento que incluye el centrómero y se independiza constituyendo un cromosoma anular si no duplicó telómeros o un nuevo cromosoma si hay telomerización.



Por último no deben olvidarse los casos de duplicación por misdivisión de un acrocéntrico dando lugar a un **ISOCROMOSOMA**.



En este proceso de misdivisión (división transversal del centómero) se puede formar un cromosoma especular y por tanto con la información del brazo largo duplicada, que será estrictamente metacéntrico y normalmente el hemicentrómero con el brazo corto se pierde rápidamente. (También se puede explicar por duplicación centromérica de un telocéntrico que da lugar a un dicéntrico).

EFFECTOS GENÉTICOS:

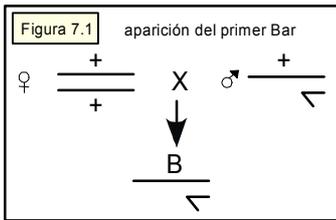
Así como las deleciones producen efectos drásticos y en muchos casos deletéreos para los portadores, las duplicaciones pasan más desapercibidas, se soportan mucho mejor en todos los organismos, son más estables y tienen más posibilidades a nivel evolutivo.

Sin embargo en algunas ocasiones pueden producir distorsiones en los análisis genéticos formales e incluso a veces presentan herencia de tipo poligénico.

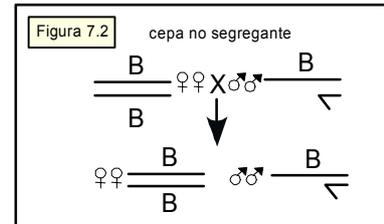
Como ejemplo del comportamiento genético de las duplicaciones tradicionalmente se presenta el caso de "Bar".

El gen Bar fue descrito como mutante de *Drosophila melanogaster* por Tice en 1914 como productor de fenotipo con ojo estrecho y alargado, ligado al sexo y dominante, y localizado genéticamente en el punto 57.0 del cromosoma X (Fig. 7.1).

Se describe además que el mutante apareció como descendiente de padres normales y, a partir de este individuo se consiguió una cepa mutante y no segregante (Fig. 7.2).

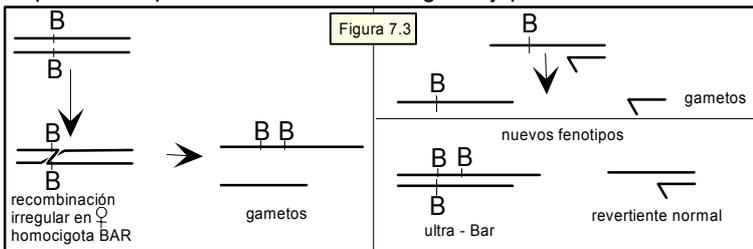


En 1917 May describe la aparición de los primeros revertientes a normales y en 1920 Zelany cuantifica la frecuencia de reversión desde "Bar" a normal estableciendo que 1 de cada 1600 es revertiente, pero además describe que hay otros segregantes que tienen el ojo todavía más reducido que los mutantes Bar.



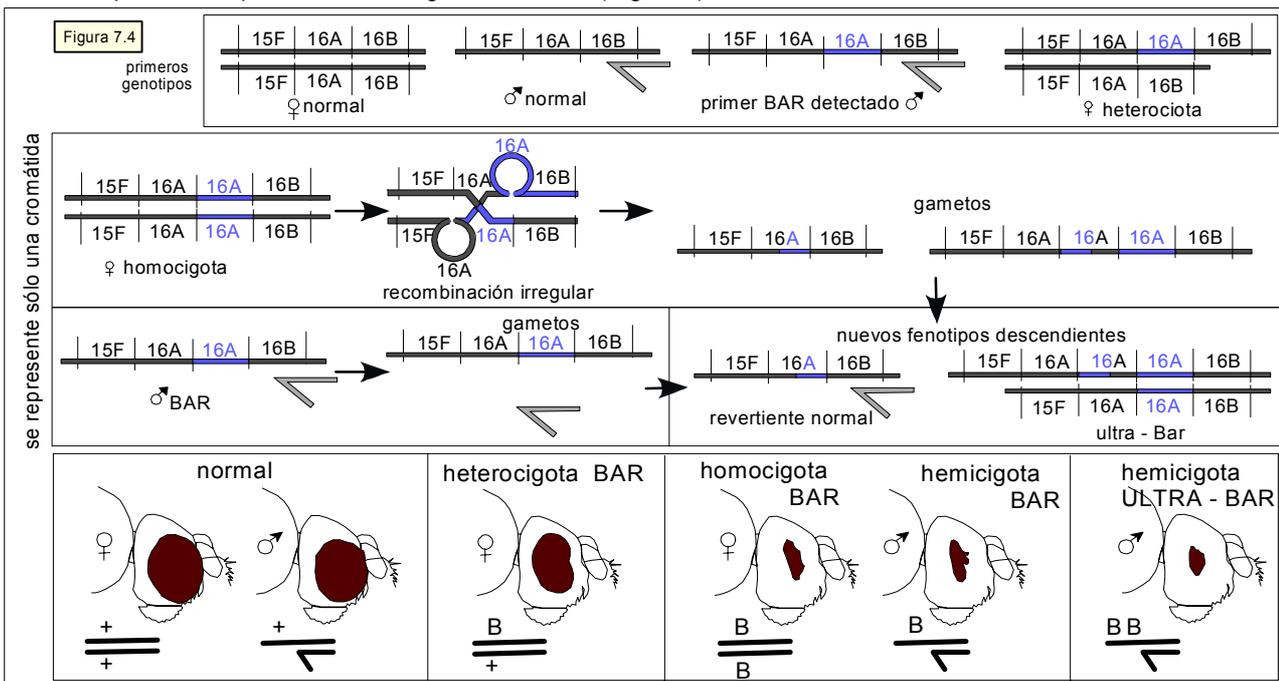
A este mutante con mayor reducción del número de facetas lo denominó ULTRA - BAR.

Tres años más tarde Sturtevant y Morgan y luego Sturtevant en 1925, abordan el tema y para explicar por una parte la alta frecuencia de revertientes, sin duda superior a cualquier tasa de mutación razonable y por otra pero paralelamente la aparición de mutaciones potenciadas en su fenotipo anómalo (ultrabar), proponen que ultra - Bar es una duplicación y los revertientes una deleción del gen Bar pero que se producen por recombinación irregular y por tanto con frecuencias muy altas (Fig. 7.3).



En la actualidad es difícil explicar que una deleción de una mutación que no es una duplicación produzca una reversión a fenotipo normal

En 1935 y después de la puesta a punto de la técnica de cromosomas politénicos, Bridges retoma el problema y citológicamente determina que asociado al fenotipo Bar se encuentra sistemáticamente la duplicación del segmento de cromosomas politénicos 16A. Así los resultados obtenidos por los diferentes autores podrían explicarse de la siguiente forma (Fig. 7.4).

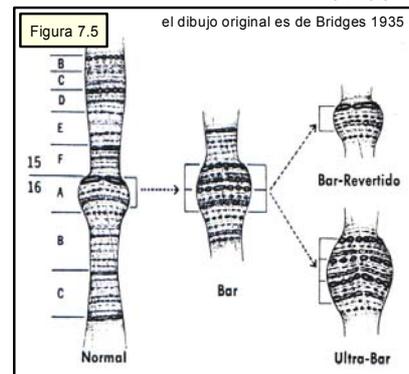


aroca@uniovi.es

“Bar”, asociado con la duplicación del segmento 16A (concretamente con 3 bandas sencillas y 2 dobles) (Fig. 7.5), lo que produce es un retraso del primordio del ojo durante la división celular. Al aumentar las dosis de Bar aumenta el retraso y disminuye el número de facetas que constituyen el ojo.

En este sentido Sturtevant en 1925 contabilizó el número medio de facetas que tenían las ♀ con distintas constituciones cromosómicas (Fig. 7.6):

Figura 7.6	CONSTITUCIÓN CROMOSÓMICA	GENOTIPO	Nº MEDIO FACETAS
		normal	776
		heterocigota BAR	358
		homocigota BAR	68
		heterocigota ULTRA - BAR	45
		homocigota ULTRA - BAR	25



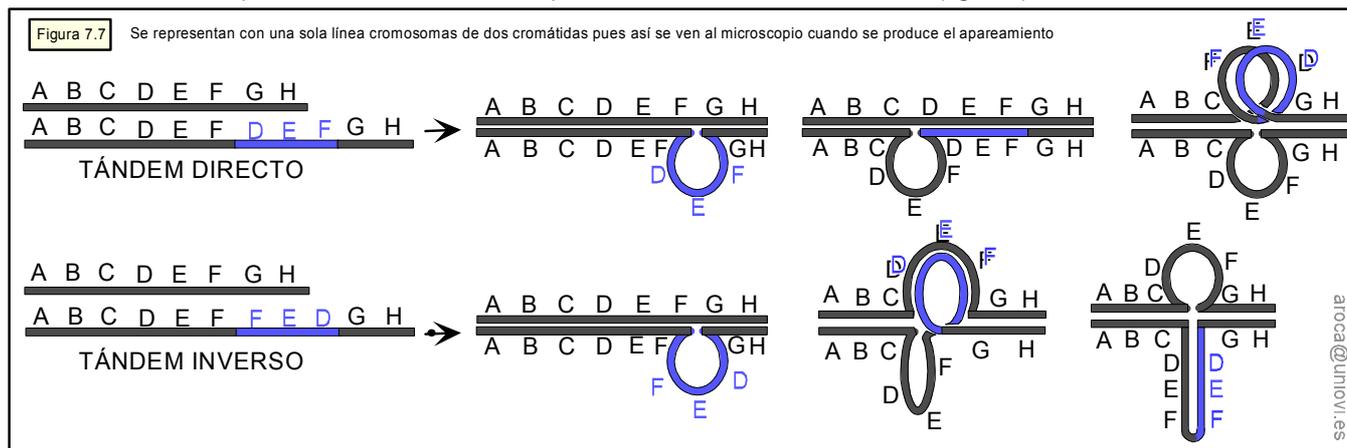
Llama la atención que las homocigotas Bar y las heterocigotas ultra - Bar, que tienen el mismo número de dosis del segmento 16A (4), no presentan el mismo número de facetas (68 y 45 respectivamente).

A este fenómeno se le llamó “efecto de posición estable” (en contraposición con el efecto de posición variegado). Este efecto también llamado “cis - trans” implica que cuando dos segmentos extra están en el mismo cromosoma tienen un efecto mayor que cuando están en distinto cromosoma, relacionándose esto con la inestabilidad que se produce cuando hay más de un segmento cromosómico duplicado por cromosoma.

MITOSIS: Al igual que ocurre en otras anomalías estructurales, las mitosis de portadores de duplicaciones no suelen tener problemas por lo que el desarrollo embrionario no se ve alterado por el comportamiento cromosómico.

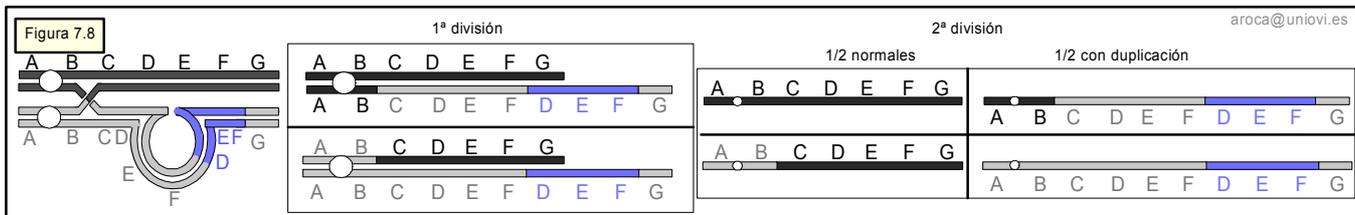
MEIOSIS: La tendencia de los cromosomas homólogos a aparear en la mayor longitud posible determina que durante la zigotena se formen figuras espaciales complejas en los individuos portadores de duplicaciones, con la consiguiente formación de sobrecruzamientos irregulares y gametos anómalos (como se ha visto en Bar la recombinación irregular produce alteración del número de dosis, pudiendo éstas multiplicarse o reducirse). Por otra parte las repeticiones de fragmentos permiten que aún con la intervención de unos mismos cromosomas no siempre los apareamientos sean iguales por lo que prever sus consecuencias es mucho más complicado que en los estudios de otras anomalías cromosómicas. Además del número de dosis es importante la homocigosis en que se encuentren y su longitud. La variabilidad en el comportamiento puede ser muy grande por lo que nos limitaremos a ver algunos ejemplos.

En las duplicaciones en tándem los apareamientos más frecuentes son (fig. 7.7):

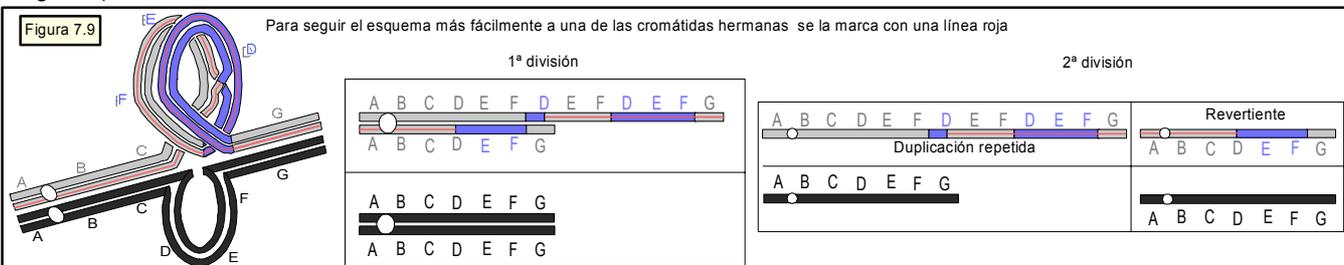


Para analizar los sobrecruzamientos deben representarse las dos cromátidas en cada cromosoma y considerar la posibilidad de recombinación entre cromátidas hermanas.

En un heterocigoto para una duplicación en tándem directo lo normal es un apareamiento de los cromosomas homólogos con un bucle del tamaño de la duplicación que no tiene que ser forzosamente coincidente con ésta. Los sobrecruzamientos, no importa donde se den, no alteran la formación de gametos que siempre serán 1/2 normales y 1/2 portadores de la duplicación (Fig. 7.8).

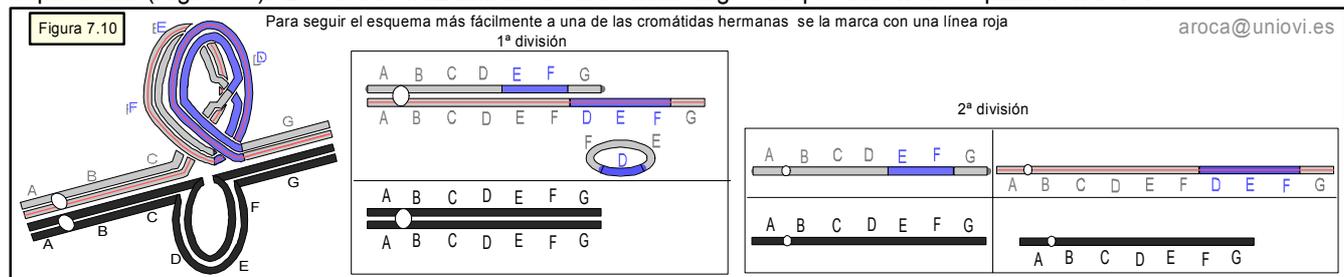


Cuando el apareamiento no es completo y se complica como se indica en el esquema siguiente, los sobrecruzamientos pueden producirse en la zona duplicada entre cromátidas hermanas o en la misma cromátida (Fig. 7.9).



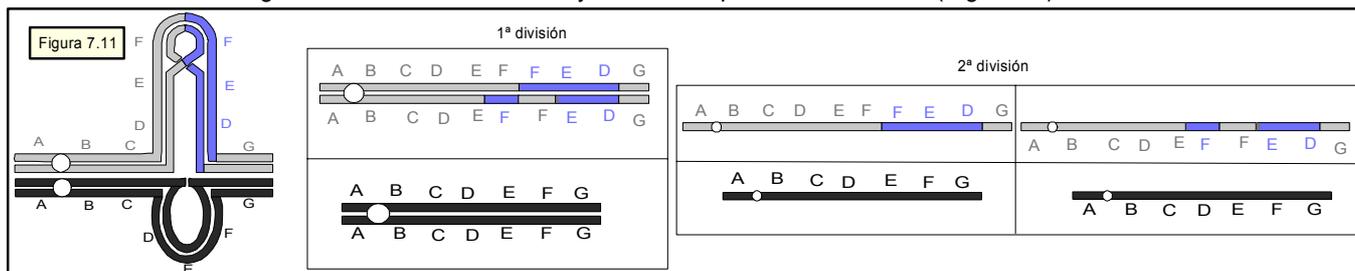
El sobrecruzamiento entre cromátidas hermanas tiene como consecuencia la aparición de un revertiente y una cromátida en la que se repite la duplicación. Si se recuerda el comportamiento de la duplicación Bar se podría explicar la aparición de ultra - Bar y de los revertientes mediante un modelo como éste a partir de un heterocigoto .

Cuando el sobrecruzamiento se produce entre dos zonas de la misma cromátida se forma un anillo del tamaño de la duplicación que se pierde. Los gametos que se forman serán 3/4 normales, 1/4 portadores de la duplicación (Fig. 7.10). Los sobrecruzamientos entre homólogos no producen desequilibrio nuevo.

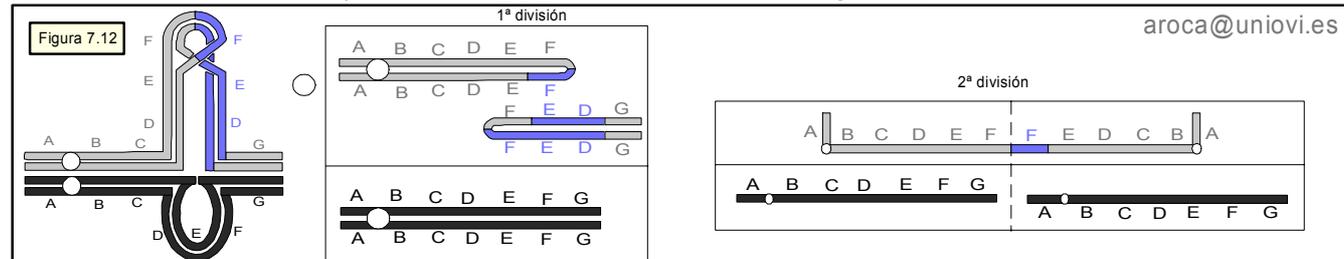


En las duplicaciones en tándem inverso, al igual que se ha visto en las directas, si hay un buen apareamiento y sólo el segmento duplicado queda como un bucle sin aparear, sean cuales sean los sobrecruzamientos que se produzcan, se forman 1/2 de gametos normales y 1/2 con la duplicación invertida. Pero además se pueden dar otros apareamientos:

En los apareamientos tipo "fold back" cuando se produce un sobrecruzamiento entre dos segmentos de la misma cromátida los gametos son 1/2 normales y 1/2 con duplicación invertida (Fig. 7.11).

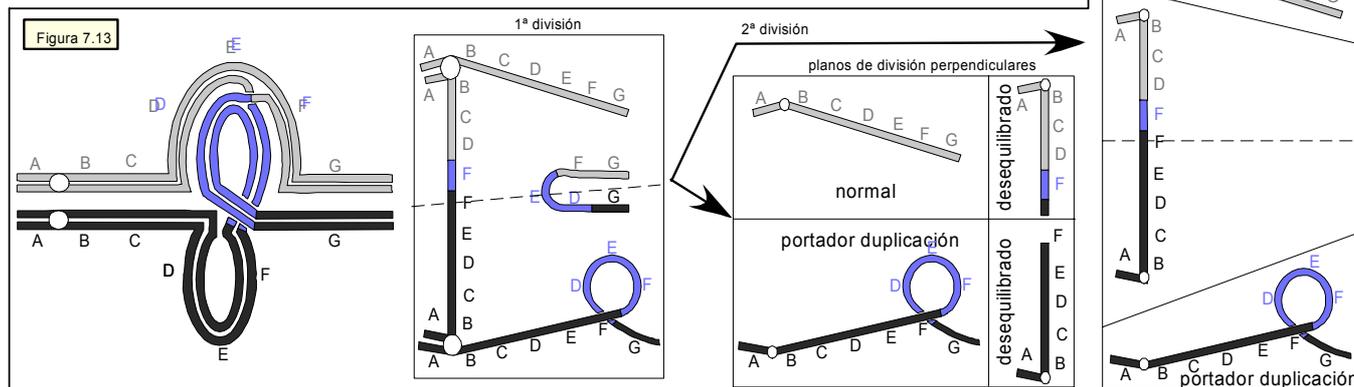


Un sobrecruzamiento en el "fold back" entre cromátidas hermanas produce un dicéntrico y un acéntrico (que se pierde) en anafase I y un dicéntrico en puente en anafase II (Fig. 7.12).



La mitad de los gametos abortarán, son desequilibrados e inestables por ciclos puente - rotura - fusión, y los viables son todos normales.

Si siguiendo con las duplicaciones en tándem inverso y en heterocigosis, cuando la región duplicada invertida apareia con el cromosoma normal, un sobrecruzamiento en esta zona provoca un puente en anafase I y pérdida de un fragmento acéntrico (Fig. 7.13).



Si se forman 4 productos meióticos 1/2 serán desequilibrados, 1/4 normales y 1/4 portadores de la duplicación.

Los desequilibrados tendrán un cromosoma sin uno de los telómeros que entrará en las divisiones siguientes en ciclos fusión - puente - rotura, su desequilibrio se irá acentuando y terminarán por perderse.

En las meiosis femeninas el gameto suele formarse en uno de los extremos del conjunto de los meiocitos y si las placas de división son paralelas nunca el meiocito que se diferencia como gameto va a ser portador de cromosomas desequilibrados pues los que intervienen en el puente quedan en una posición central.

Cuando la duplicación se encuentra en homocigosis el apareamiento puede ser continuo a lo largo de todo el par de homólogos y si se forman bucles los sobrecruzamientos pueden producir revertientes y multiplicación de la duplicación tal como se ha visto en el ejemplo Bar.

**IDENTIFICACIÓN:**

En mitosis puede detectarse una duplicación, tanto en homocigosis como en heterocigosis si se modifica sensiblemente el tamaño del cromosoma o cuando se vean alterados los patrones de bandas.

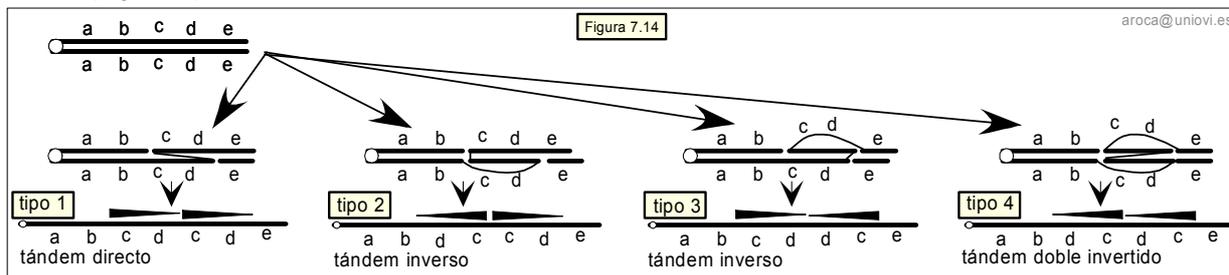
En cromosomas politénicos, siempre que el organismo los presente, la identificación resulta fácil normalmente pues se conjuga la existencia de apareamiento entre cromosomas homólogos que pone de manifiesto cualquier irregularidad con los detallados patrones de bandas que permiten identificar segmentos concretos tanto en hetero como en homocigosis.

En las primeras etapas de la meiosis ya sea por la secuencia de cromómeros ya por el apareamiento de homólogos, son identificables las duplicaciones. Conforme se van espiralizando los cromosomas cuanto menor es la duplicación resulta más difícil identificarlas.

No debe olvidarse que las consecuencias genéticas de las duplicaciones pueden permitir su identificación. En los heterocigotos los problemas de apareamiento producen una bajada en la frecuencia de sobrecruzamientos que se reflejará en las frecuencias de recombinantes. Los homocigotos tienen un comportamiento diferente ya que su apareamiento tiende a normalizarse y al ser los cromosomas más largos las distancias genéticas entre los genes serán mayores que en los individuos normales.

**FORMACIÓN DE LAS DUPLICACIONES.**

La producción artificial de duplicaciones fue estudiada detenidamente en *D. melanogaster* por Slizynska en 1957 y 1963. Partiendo de cromosomas con dos cromátidas (replicados) se pueden producir 4 tipos de roturas y re uniones (Fig. 7.14).



Los datos obtenidos fueron: tipo 1: 29; tipo 2: 9; tipo 3: 4; tipo 4: 1.

En la naturaleza deben producirse duplicaciones como éstas pero no pueden descartarse otros modelos como los ocurridos durante la replicación, por tartamudeo de las polimerasas (después se hablará de las repeticiones de tripletes) o cambiando de hebra y volviendo hacia atrás.

Por último debe indicarse que también se pueden generar duplicaciones a partir de otras anomalías estructurales como se verá en su momento.

IMPORTANCIA EVOLUTIVA DE LAS DUPLICACIONES:

Aunque suponen una carga genética extra y producen desequilibrios, las duplicaciones son sin duda un fenómeno evolutivo de primer orden como se pone de manifiesto por la gran cantidad de ellas que se encuentran en la naturaleza. Como ejemplos basta citar algunas de las familias génicas fijadas en mamíferos (v.g. las hemoglobinas) que sin duda provienen de una única secuencia original.

Las duplicaciones permiten el mantenimiento de más variabilidad sin resultar letal e incluso sostener la variabilidad sin que la información original segregue.

En otros casos las duplicaciones generan directamente nuevas variantes alélicas por recombinación irregular ilegítima. Algunos ejemplos están ampliamente documentados como el caso de las haptoglobinas que son proteínas sintetizadas en el hígado cuya función es unirse fuertemente a la hemoglobina formando complejos solubles que no precipitan. Por electroforesis de almidón, en la que se separan las proteínas por su tamaño, se detectaron 3 tipos de individuos con haptoglobinas diferentes,

Hp 1-1	Con una frecuencia en poblaciones europeas del 16%
Hp 1-2	Con una frecuencia del 48%
Hp 2-2	Con una frecuencia del 36%

Se pensó que los genes que controlan la formación de estas proteínas se llamaron **Hp<sup>1</sup>** y **Hp<sup>2</sup>** y en Europa sus frecuencias génicas debían ser 0.4 y 0.6 respectivamente.

A los 3 fenotipos se correspondían los genotipos: **Hp<sup>1</sup> Hp<sup>1</sup> [Hp 1-1]; Hp<sup>1</sup> Hp<sup>2</sup> [Hp 1-2]; [Hp 2-2]**

Del análisis bioquímico de las haptoglobinas se desprende que cada una en realidad es un dímero, está formada por dos cadenas polipeptídicas llamadas  $\alpha$  y  $\beta$ . Todas las haptoglobinas tienen una cadena  $\beta$  idéntica (sin variabilidad). Sin embargo en las cadenas  $\alpha$  hay 2 tipos diferentes,  $1\alpha$  y  $2\alpha$ . La  $1\alpha$  tiene un peso molecular de aproximadamente 9000 mientras que la  $2\alpha$  tiene un peso molecular de 12000.

Analizando estas variantes electroforéticamente (corren en un gel más o menos dependiendo de su carga eléctrica, no se encuentra variabilidad ni en  $\beta$  ni en  $2\alpha$  pero sí hay dos variantes en  $1\alpha$ :  $1F\alpha$  que durante la electroforesis se desplaza más en el gel (rápida) y  $1S\alpha$  que se desplaza menos (lenta). Sin tener en cuenta la cadena  $\beta$  pues no tiene variabilidad, los genotipos para las haptoglobinas serían:

**[Hp 1-1].- Hp<sup>1F</sup> Hp<sup>1F</sup> Hp<sup>1F</sup> Hp<sup>1S</sup> Hp<sup>1S</sup> Hp<sup>1S</sup>; [Hp 1-2].- ;Hp<sup>1F</sup> Hp<sup>2</sup> Hp<sup>1S</sup> Hp<sup>2</sup>; [Hp 2-2].- Hp<sup>2</sup> Hp<sup>2</sup>**

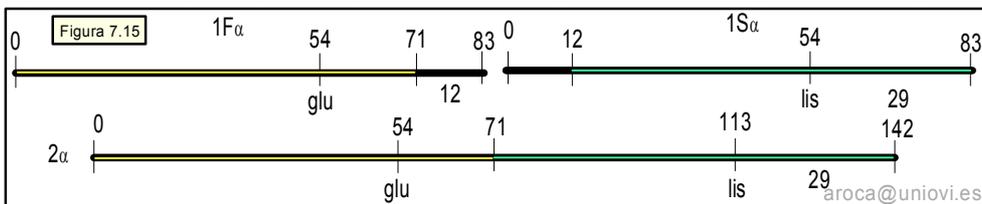
FENOTIPO	[Hp 1-1]			[Hp 1-2]		[Hp 2-2].
GENOTIPO	Hp <sup>1F</sup> Hp <sup>1F</sup>	Hp <sup>1F</sup> Hp <sup>1S</sup>	Hp <sup>1S</sup> Hp <sup>1S</sup>	Hp <sup>1F</sup> Hp <sup>2</sup>	Hp <sup>1S</sup> Hp <sup>2</sup>	Hp <sup>2</sup> Hp <sup>2</sup>
POLIPÉPTIDO $\alpha$	1F	1F y 1S	1S	1F y 2	1S y 2	2
POLIPÉPTIDO $\beta$	SIN VARIABILIDAD					

Al analizar las secuencias aminoacídicas de los polipéptidos a se encuentra:

$1\alpha F$  tiene 83 aminoácidos con glutámico en la posición 54 (a 29 del final)

$1\alpha S$  tiene 83 aminoácidos con lisina en la posición 54 (a 29 del final);  $2\alpha$  tiene 142 aminoácidos con glutámico en la posición 54 y lisina en la 113 (a 29 del final). Tal parece que  $2\alpha$  es una duplicación no completa de  $1\alpha F$  y  $1\alpha S$  (Fig. 7.15).

Por las secuencias aminoacídicas se puede interpretar que el alelo Hp<sup>2</sup> se formó por recombinación desigual en un individuo heterocigoto Hp<sup>1F</sup> Hp<sup>1S</sup>.



Como se ve la diversidad se genera en un caso por mutación (glutámico - lisina) y en otro por duplicación (de  $1\alpha$  a  $2\alpha$ ) aunque es una duplicación incompleta.

EJEMPLO DE UNA DUPLICACIÓN DESPLAZADA (Detectada en el servicio de Genética del Hospital Central De Asturias).



En el cariotipo de un paciente con un síndrome inespecífico en principio, se detectó un aumento de material en el extremo del brazo corto del cromosoma 2.

Al hacer una hibridación con fragmentos de DNA clonados se identifica duplicación del segmento 2q35-37 sin pérdida de fragmentos distales. (Esta duplicación resulta congruente con las características fenotípicas del paciente y con las referencias bibliográficas).

Si los padres presentan cariotipo normal, la formación de la duplicación podría explicarse por recombinación irregular entre cromátidas hermanas en mitosis premeiótica de alguno de los padres, con puntos de intercambio p25.3 y q35. El paciente si no tiene alterada su fertilidad, formará 1/2 de gametos con cromosoma 2 normal y 1/2 portadores de la duplicación sea cual sea el apareamiento de los segmentos en triple dosis y los sobrecruzamientos que allí se produzcan sin importar que intervengan cromátidas hermanas, homólogas o una sola cromátida.

(Como se verá en su momento es posible explicar la formación de la duplicación si uno de los padres es portador de una inversión con los mismos puntos de rotura y reunión).

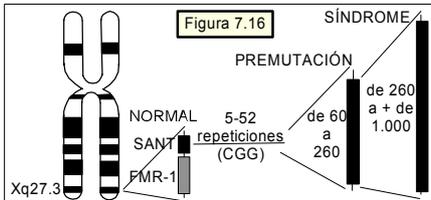
A medio camino entre las mutaciones puntuales y las cromosómicas se encuentran las **“expansiones de repeticiones de trinucleótidos”** que dan lugar a síndromes como la corea de Huntington o el X-frágil.

La historia común de todas ellas es que en un punto de un cromosoma, codificante (corea) o no codificante (X-frágil), existe en los individuos normales un triplete repetido un número moderado de veces.

En algún momento de la vida del individuo normal y en células de la línea germinal, los tripletes se multiplican anormalmente por lo que el descendiente formado a partir de ese gameto desarrolla la patología correspondiente.

No se trata de una multiplicación por recombinaciones tras apareamientos irregulares, parece más bien que es un problema de la polimerasa sobre las secuencias repetidas (se le llamó deslizamiento), pero hay más cosas alrededor que hacen de cada síndrome un fenómeno específico.

**Síndrome de X-frágil (Fig. 7.16):** En la región q27.3 del cromosoma X se encuentra el gen FMR-1 que codifica para un complejo de proteínas relacionadas con la transcripción. Justamente antes del primer exón de FMR-1 se encuentra una secuencia denominada SANT (Secuencia Anterior No Traducida) constituida por el triplete **CGG** repetido entre 5 y 52 veces en los individuos normales.



Los problemas comienzan cuando la zona SANT sufre lo que se conoce con el nombre de “premutación” y multiplica el número de tripletes pasando de entre 5 y 52 a tener entre 60 y 260.

El individuo con un cromosoma X premutado tiene un fenotipo normal sea hombre o mujer pero en la formación de gametos no se comportan de la misma manera.

Si el portador de la premutación es un hombre en su gametogénesis no se produce multiplicación de secuencias por lo que sus hijas (sus hijos no reciben el X de él) tendrán un cromosoma X con el mismo número de tripletes que su padre.

Si el portador de la premutación es una mujer resulta que los óvulos con premutación tienen un patrón de metilación (imprinting) tal que en la zona de SANT se produce **“deslizamiento”** multiplicándose los tripletes hasta niveles patológicos (más de 260).

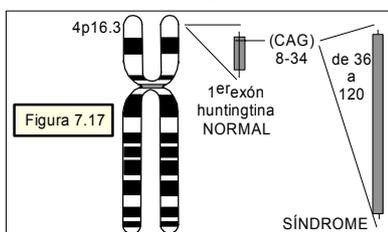
En resumen, si un varón tiene la premutación es de fenotipo normal y en la formación de los espermatozoides el patrón de metilación del cromosoma X es tal que impide el deslizamiento. Sus hijas reciben el cromosoma X del padre con el mismo número de tripletes en SANT de su padre y serán de fenotipo normal igual que él, pero en la ovogénesis el cromosoma X premutado sufre deslizamiento y los óvulos serán 1/2 portadores de un X con más de 260 tripletes repetidos y 1/2 llevarán el otro cromosoma X que se supone normal.

El siguiente paso es explicar qué pasa con los individuos portadores de un cromosoma X con más de 260 tripletes CGG en la zona SANT de FMR-1, es decir, en qué consiste el síndrome X-frágil.

Cuando se alcanzan niveles de multiplicación patológicos (más de 260) la región SANT se metila en las citosinas de los tripletes y esta metilación se extiende a las islas CpG del regulador de FMR-1 por lo que este gen deja de transcribirse y esto acaba por producir retraso mental, etc. Esto ocurre en los hombres (sólo tienen un cromosoma X) pero las mujeres presentan síntomas más atenuados ya que por la inactivación al azar de los cromosomas X resulta un mosaico con al menos 1/2 de células normales.

Por último es especialmente interesante que los cromosomas X, igual en hombres que en mujeres, cuando tienen más de 260 tripletes CGG en SANT alteran su estructura en Xq27.3 de tal manera que al cultivarlos en medios pobres en ácido fólico se rompen sistemáticamente por Xq27.3. Por esta fragilidad encontrada en el cariotipo de individuos con retraso mental empezó a estudiarse todo esto y de ahí el nombre del síndrome.

En el caso de la **enfermedad de Huntington**, (Fig. 7.17) (degeneración nerviosa que es dominante y se manifiesta tardíamente), el cromosoma implicado es el 4, el triplete es CAG y es parte del primer exón de la huntingtina (codificante) que se encuentra en 4p16.3.



En un individuo normal el gen de la huntingtina tiene en su principio, justamente después del triplete de iniciación entre 8 y 35 tripletes CAG por lo que la proteína resulta polimórfica para glutamina en el extremo NH<sub>2</sub>. A partir de esta situación puede producirse la elongación del número de tripletes, entre 36 y 120, que resulta patológica.

La huntingtina es una proteína funcionante en las terminaciones nerviosas y la mutación es dominante pues no pierde su función sino que se modifica haciendo que las células neuronales espinosas medias con el paso del tiempo se alteran y mueren **“mientras más tripletes CAG hay, más precozmente se manifiesta la enfermedad”**. Por otro lado se sabe que la expansión de tripletes en este caso se produce en los espermatozoides, no en las meiosis femeninas (debe tratarse también de un fenómeno de imprinting). Transmitida a través de la madre se espera que la enfermedad se manifieste aproximadamente a la misma edad en los hijos que la hereden pero si es a través del padre los hijos que la hereden tendrán muy probablemente ampliado en número de tripletes por lo que manifestarán la enfermedad más precozmente. Este fenómeno se conoce con el nombre de **“anticipación”**.

**DUPLICACIONES PEQUEÑAS CON EFECTOS FENOTÍPICOS EN EL HOMBRE.**

La atrofia muscular peronia, también conocida con el nombre de “Charcot-Marie-Thooth” 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.

Desde 1993 se ha detectado una relación directa con la duplicación en uno de los cromosomas 17 de una duplicación de 1.5Mb., que por su tamaño no modifica la morfología del cromosoma ni su patrón de banda pero que se puede poner de manifiesto con otras técnicas como la hibridación “in situ” con fluorescencia (FISH).

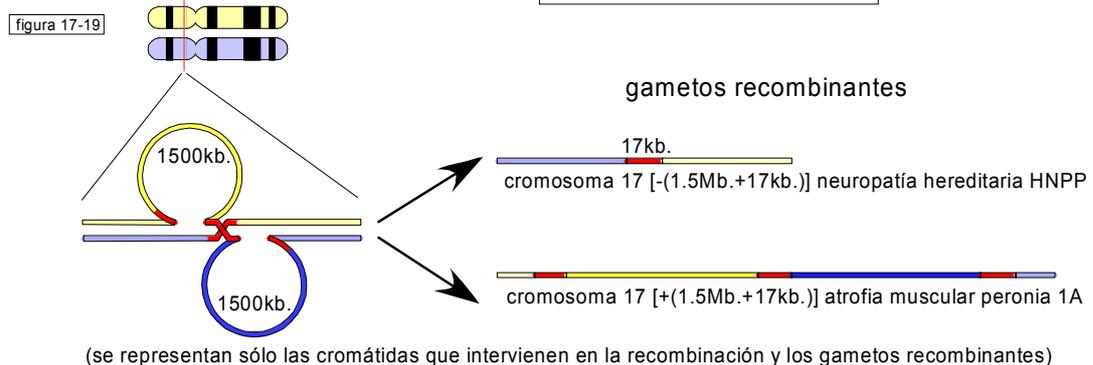
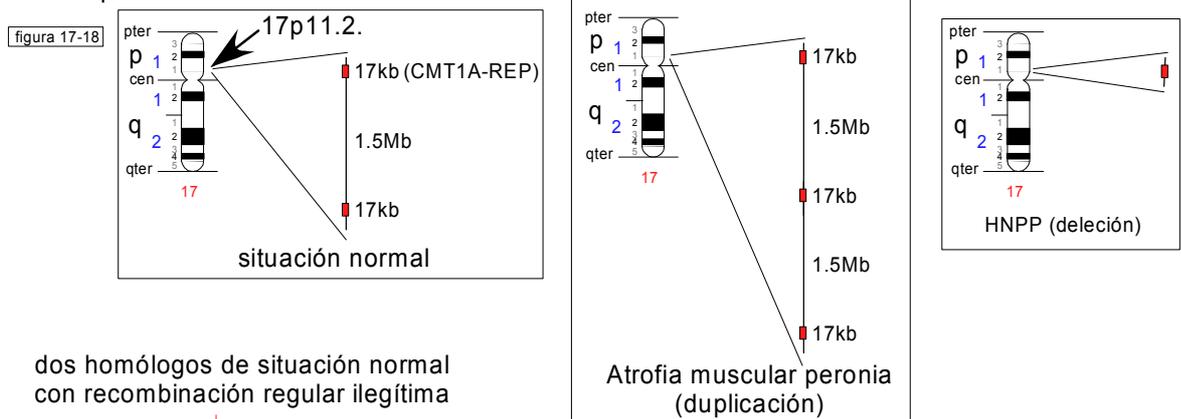
La formación de la duplicación (aparición “de novo”) parece que está relacionada con la existencia en el cromosoma 17 normal de una secuencia de 24 Kb. repetida y separadas ente sí por 1.5 Mb. Se le ha llamado CMT1A-REP.

Lo que se ha podido detectar es que 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).

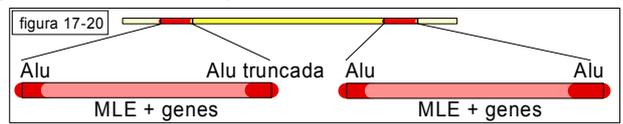
Se piensa que se puede formar la duplicación por recombinación regular ilegítima durante la meiosis.

La duplicación se encontró también en homocigosis lo cual da una idea de la alta frecuencia con que está en las poblaciones.

atroca@uniovi.es



Así, partiendo de una duplicación se generan otros desequilibrios como delección o multiplicación incluso de un fragmento mayor. Pero es de interés determinar en lo posible cómo se generó la primera duplicación. 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. De esta forma desde una duplicación por transposición se puede llegar a duplicaciones muchísimo mayores, en algunos casos como este de dos escalones (duplicación de 24 Kb. y luego duplicación de 1.5Mb.).



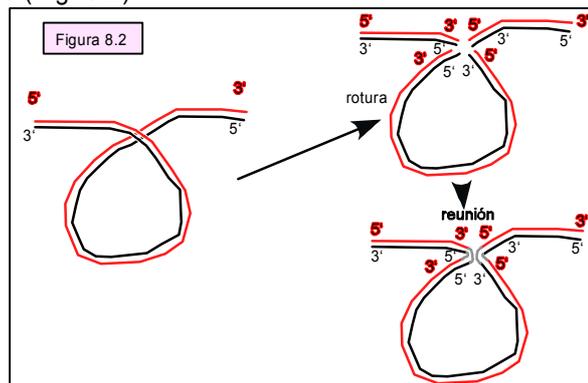
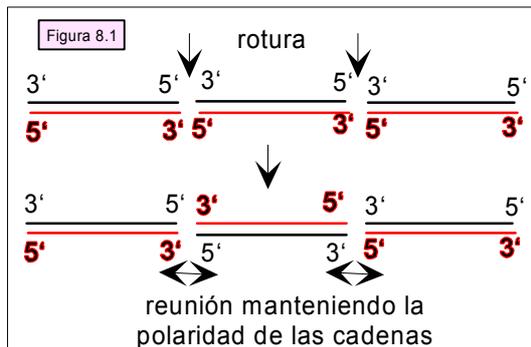
Las delecciones y las duplicaciones suponen una alteración de la cantidad de ADN. En los casos en que la pérdida de ADN supone una pérdida de información genética, la viabilidad del portador dependerá de la importancia de la información pero en todo caso supone un grave problema. Sin embargo en las duplicaciones, sobre todo si son pequeñas, no suponen un gran problema para la supervivencia del individuo ni para su capacidad reproductora. En muchos casos, sobre todo si no contienen información genética pueden comportarse en principio de manera inocua hasta llegar a tener tal frecuencia en la población que la homocigosis sea factible.

A partir de este momento la duplicación puede multiplicarse por recombinación y si se desplaza abre la posibilidad de duplicar todo el segmento entre las duplicaciones, ya sean éstas inversas o directas como se ve en este último ejemplo

**INVERSIONES:** (Definición de Sturtevant en 1926)

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

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



En un esquema general, la inversión sería:



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

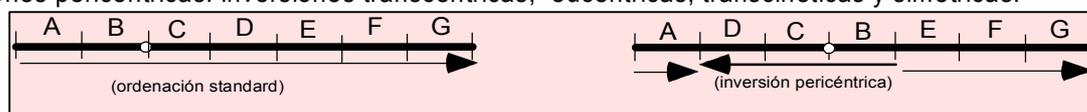
**Clasificación:** Atendiendo al número de inversiones que se presenten en un cromosoma se clasifican en:

**SIMPLES:** Sólo se invierte un segmento de un cromosoma.

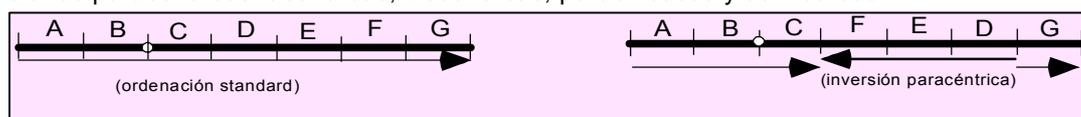
**COMPLEJAS:** Se invierten varios segmentos de un cromosoma. (En una compleja hay varias simples).

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

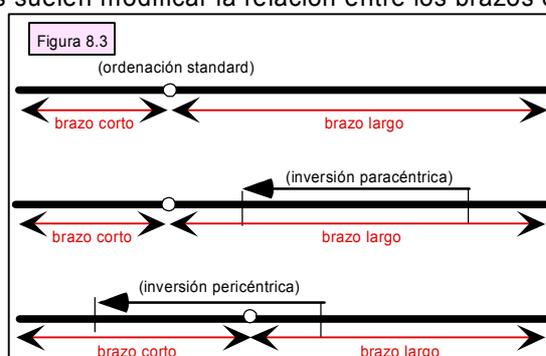
**PERICÉNTRICAS:** (Fueron descritas por primera vez por Sturtevant y Beadle en 1936 y el nombre de pericéntricas se lo dió Muller dos años más tarde). Ambos puntos de inversión (puntos de rotura y reunión) están en brazos cromosómicos diferentes. También se pueden definir como aquellas en las que el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



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



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



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

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



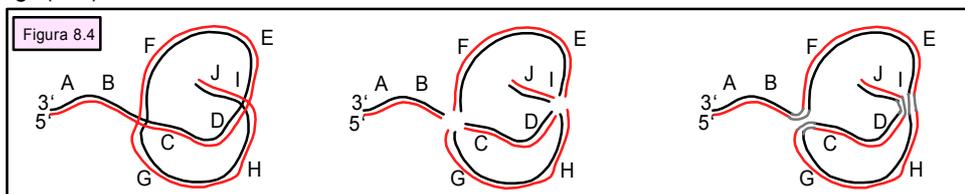
**INVERSIONES EN TÁNDEM:** Los segmentos invertidos están adyacentes.



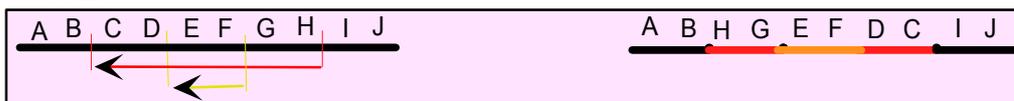
**INVERSIONES SOLAPANTES:** Parte de una inversión está incluida en otra que además tiene otra parte no común con la primera.



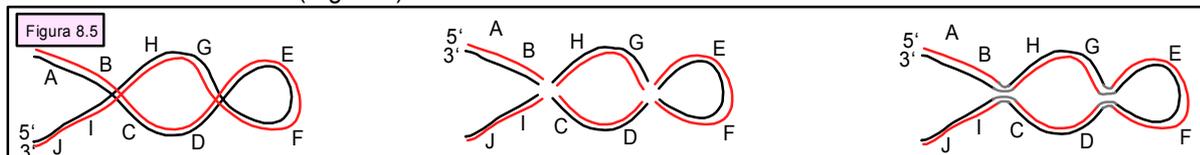
Esta definición parece indicar que las dos inversiones se suceden en el tiempo, una se dio antes que la otra; aunque esto es lo que ocurre normalmente, también se pueden producir dos inversiones solapantes simultáneamente pero tienen que producirse a la vez dos procesos de rotura y reunión dobles (4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



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



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



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

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

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

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

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

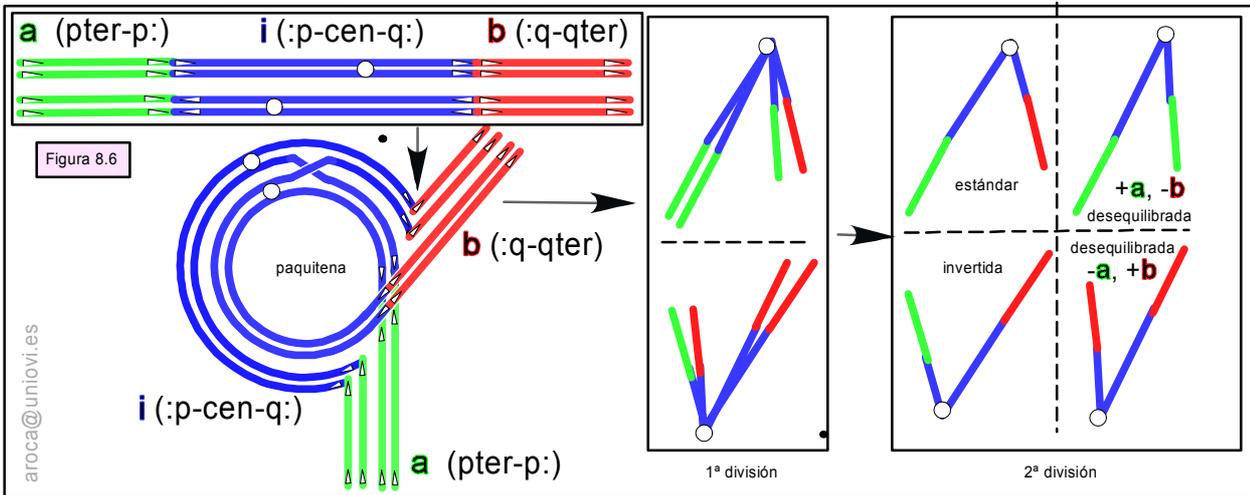
Sin embargo, en los **heterocigotos**, al tender los cromosomas homólogos al máximo de apareamiento, se forma un bucle y los sobrecruzamientos en la zona invertida pueden producir desequilibrios génicos en los gametos.

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

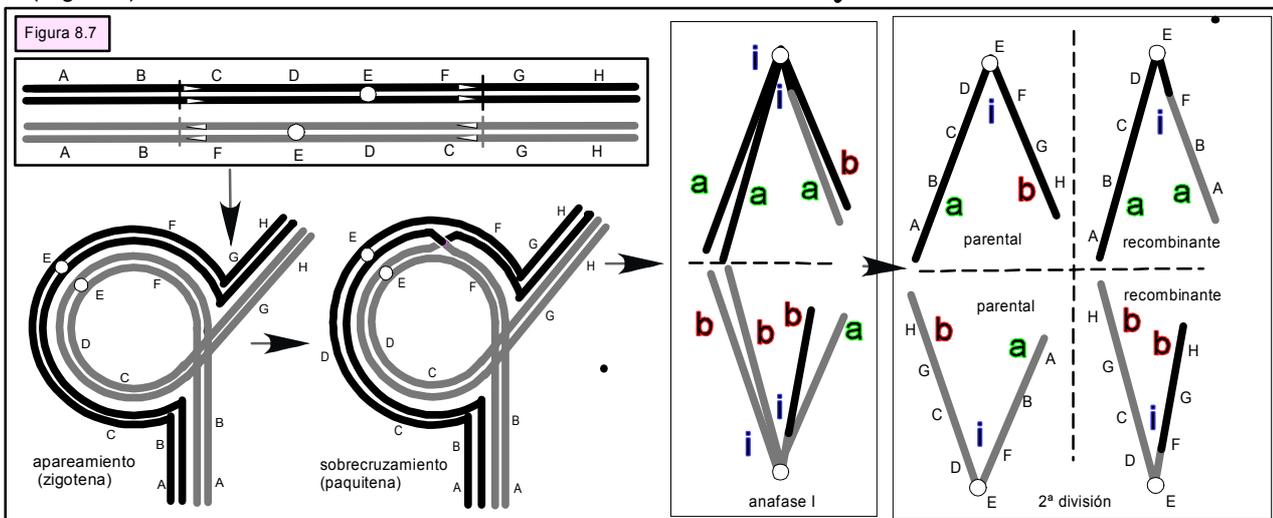
**INVERSIONES PERICÉNTRICAS EN HETEROCIGOSIS:** (Fueron descritas por primera vez por Sturtevant y Beadle en 1936 y el nombre de pericéntricas se lo dió Muller dos años más tarde). Si la inversión es pequeña puede ocurrir que no se forme bucle, no haya apareamiento en esa zona y la meiosis es regular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

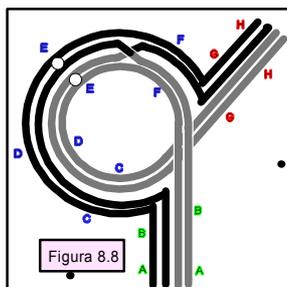
Con una inversión suficientemente grande como para aparear los homólogos formando bucle, el comportamiento es el siguiente: Si no se producen sobrecruzamientos en la zona invertida (no importa los que se den fuera) los gametos serán todos normales, 1/2 portadores de la inversión y 1/2 con la ordenación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

Cuando se produce un sobrecruzamiento en la inversión, no importa el punto exacto, los gametos resultantes serán: 1/4 ordenación estándar; 1/4 portadores de la inversión; 1/4 desequilibrados (1/4 **+a, -b**; y 1/4 **-a, +b**) (Fig. 8.6).

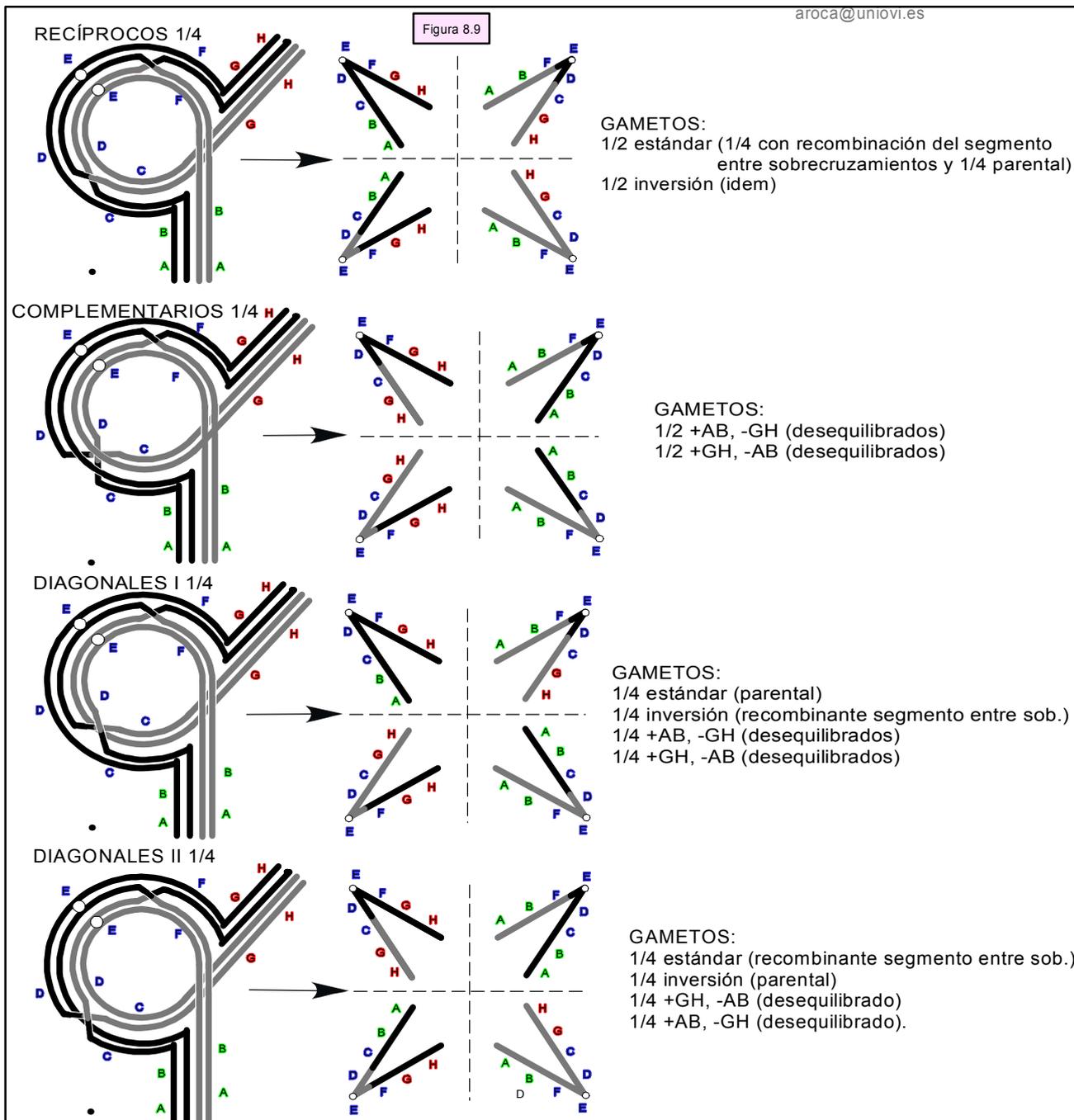


Representando los homólogos de diferente color para distinguir los cromosomas con ordenación parental de los recombinantes, se observa que éstos son los portadores de desequilibrio (Fig. 8.7).





Si se supone un sobrecruzamiento en la zona invertida entre dos cromátidas cualesquiera (Fig. 8.8), y si en la zona invertida se produce un segundo sobrecruzamiento, interesa considerar las cromátidas que intervienen en el segundo respecto al primero. Se supone que la intervención de una cromátida en un sobrecruzamiento no favorece ni desfavorece que esa misma cromátida intervenga en el otro sobrecruzamiento (no hay interferencia de cromátidas). Los dos sobrecruzamientos pueden ser: RECÍPROCOS (mismas cromátidas en 1º y 2º sobrecruzamiento). COMPLEMENTARIOS (distintas cromátidas en 1º y 2º). DIAGONALES I (en 2º interviene sólo una cromátida (estándar) del 1º). DIAGONALES II (idem con cromátida portadora de inversión). A cada uno se le supone probabilidad 1/4 (Fig. 8.9).



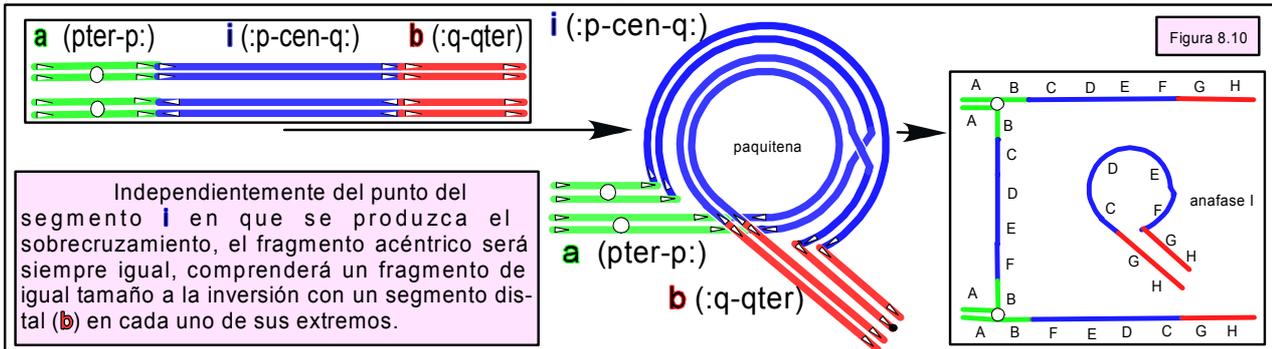
En resumen: GAMETOS: DESEQUILIBRADOS  $(1/4 \times 0) + (1/4 \times 1) + (1/2 \times 1/4) + (1/2 \times 1/4) = 1/2$   
 +AB, -GH:  $(1/2 \times 1/4) + (1/4 \times 1/4) + (1/4 \times 1/4) = 1/4$ ; +GH, -AB:  $(1/2 \times 1/4) + (1/4 \times 1/4) + (1/4 \times 1/4) = 1/4$   
 ESTÁNDAR:  $(1/2 \times 1/4) + (1/4 \times 0) + (1/4 \times 1/4) + (1/4 \times 1/4) = 1/4$ ; INVERSIÓN:  $(1/2 \times 1/4) + (1/4 \times 0) + (1/4 \times 1/4) + (1/4 \times 1/4) = 1/4$

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

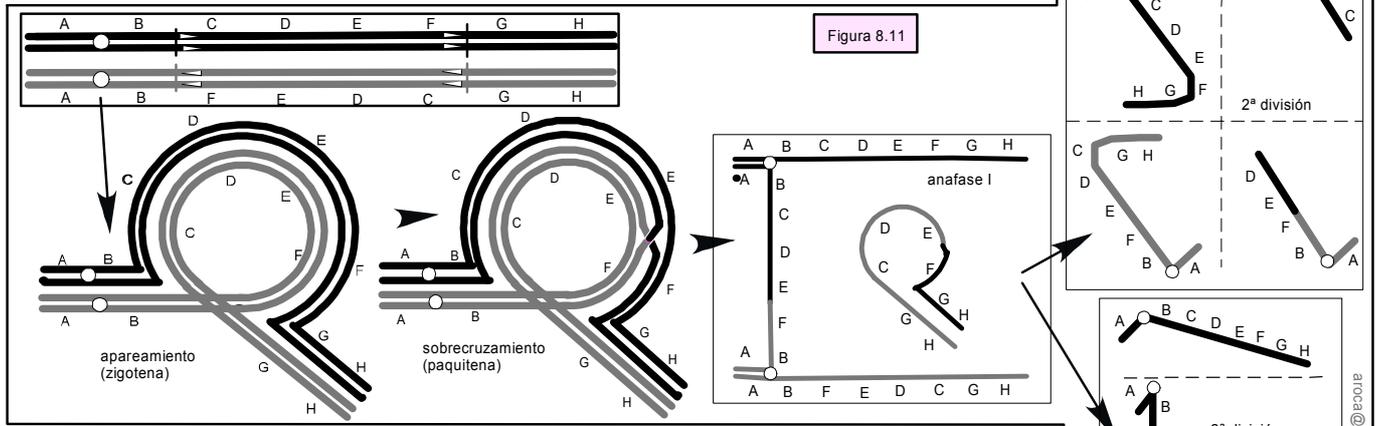
En este caso no importa la disposición de los planos de división (perpendiculares o paralelos), todos los productos meióticos tienen la misma probabilidad de acabar convertidos en gametos.

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

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

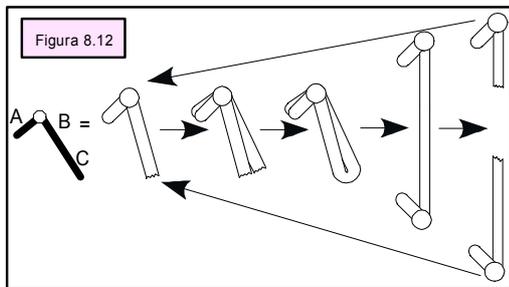


Representando los homólogos de diferente color se pueden identificar combinaciones parentales y recombinantes (Fig. 8.11).

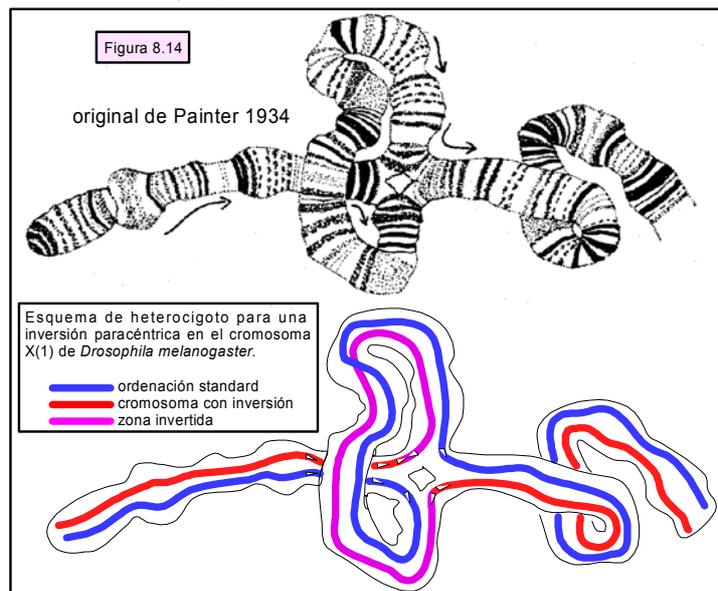
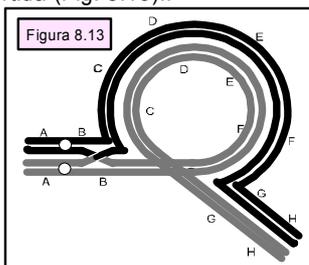


Si se forman 4 productos meióticos dos serán desequilibrados, uno equilibrado con ordenación estándar y otro equilibrado con ordenación invertida. Los desequilibrados, que siempre lo son por defecto, en las mitosis siguientes entrarán en ciclos de fusión-puente-rotura, su desequilibrio se irá acentuando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

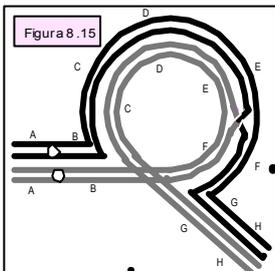
En algunas meiosis femeninas los planos de división son paralelos de tal manera que el puente de anafase I queda en la zona central y los cromosomas equilibrados en los extremos. Como los gametos se forman en uno de los extremos, nunca serán desequilibrados.



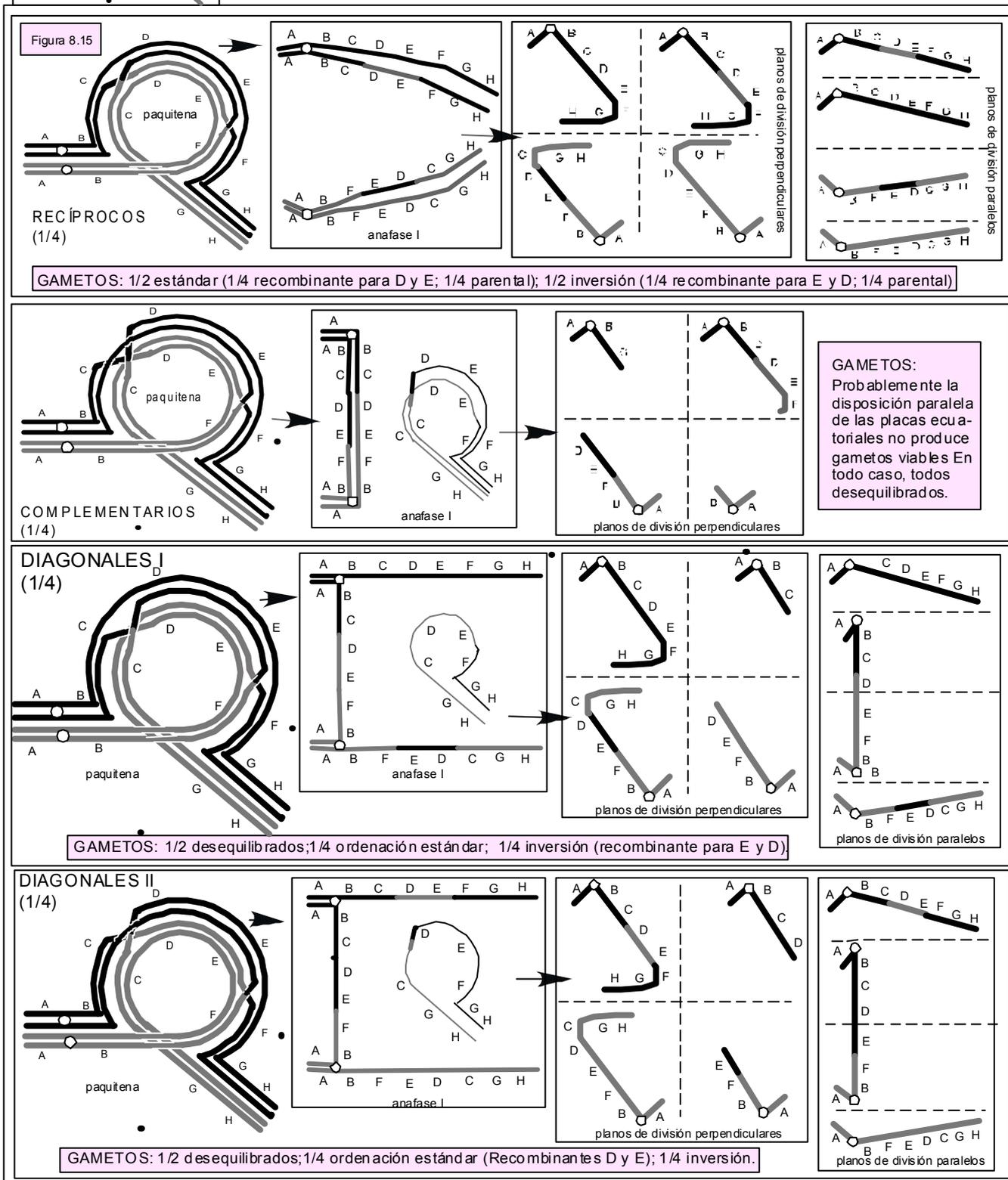
Los sobrecruzamientos en el segmento intersticial (entre el centrómero y el punto de inversión) suelen ser poco frecuentes. Por sí solos no alteran las proporciones de los tipos de gametos (1/2 standard y 1/2 invertidos) la única modificación que producen es que cada centrómero en anafase I arrastra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



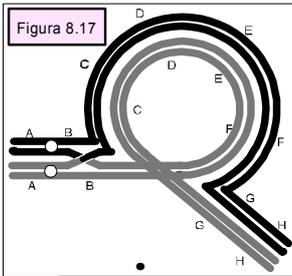
aroca@uniovi.es



Si se supone un sobrecruzamiento en la inversión entre dos cromátidas cualesquiera (Fig. 8.15) y si en la zona de la inversión se produce un segundo sobrecruzamiento, interesa considerar las cromátidas que intervienen en el segundo respecto al primero. Aceptando que no existe interferencia de cromátidas (las cromátidas intervienen al azar) se dan 4 combinaciones diferentes, cada una con probabilidad (1/4). SOBRECRUZAMIENTOS: RECÍPROCOS (intervienen las mismas cromátidas en los dos sobrecruzamientos). COMPLEMENTARIOS (en el 2º intervienen las dos que no intervienen en el 1º). DIAGONALES I (una cromátida estándar no interviene en sobrecruzamientos y una invertida en cada sobrecruzamiento). DIAGONALES II (una invertida en cada sob. y una estándar en cada sobrecruzamiento). Los gametos son (Fig. 8.16):



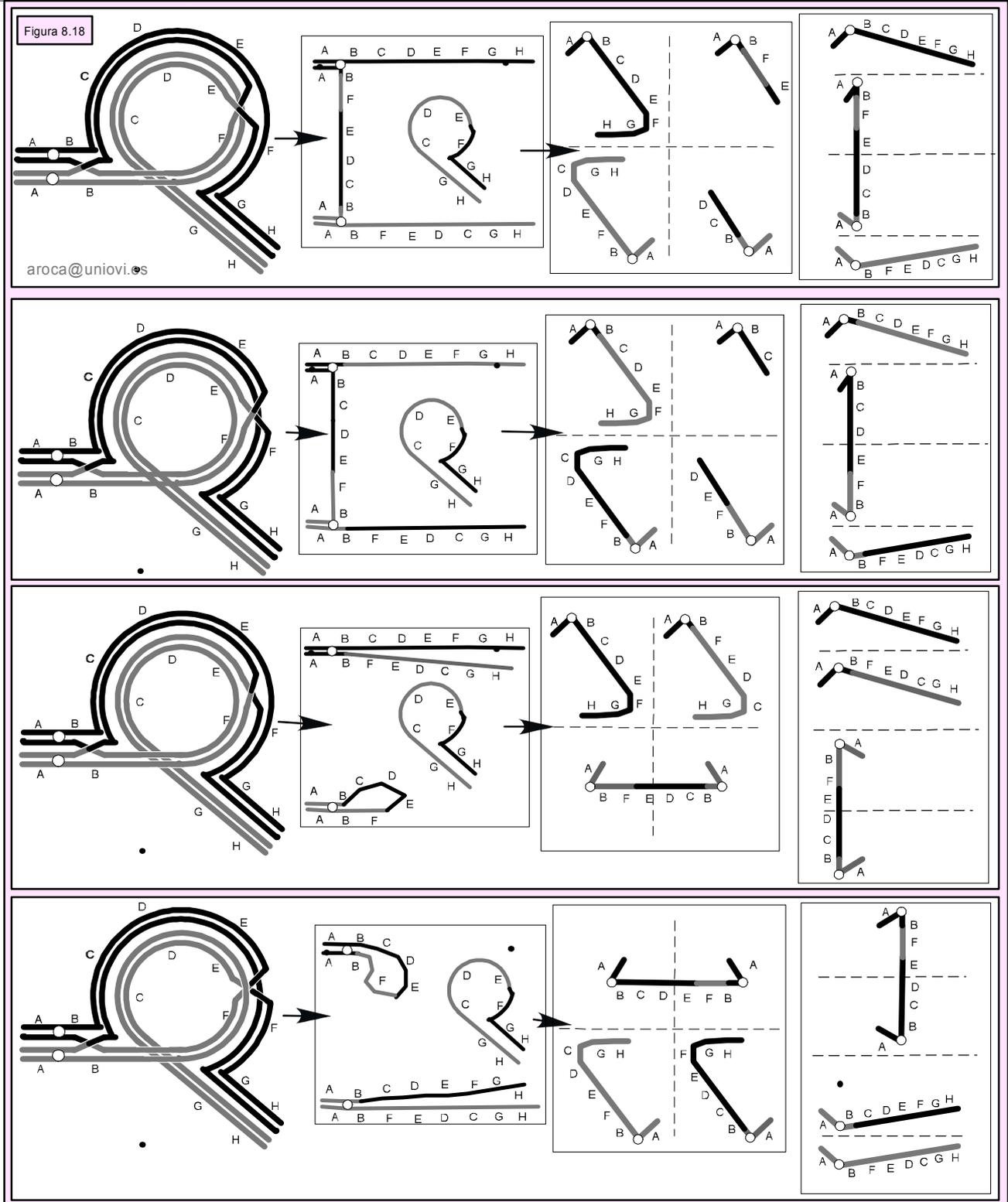
En resumen, GAMETOS: de desequilibrados:  $(1/4 \times 0) + (1/4 \times 1) + (1/4 \times 1/2) + (1/4 \times 1/2) = 1/2$ ;  
 Ordenación estándar:  $(1/4 \times 1/2) + (1/4 \times 0) + (1/4 \times 1/4) + (1/4 \times 1/4) = 1/4$ ; Inversión:  $(1/4 \times 1/2) + (1/4 \times 0) + (1/4 \times 1/4) + (1/4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



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

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

Cuando son complementarios, los equilibrados son recombinantes y es de interés la formación de puentes anafásicos en la 2ª división meiótica de los diagonales.



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

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

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

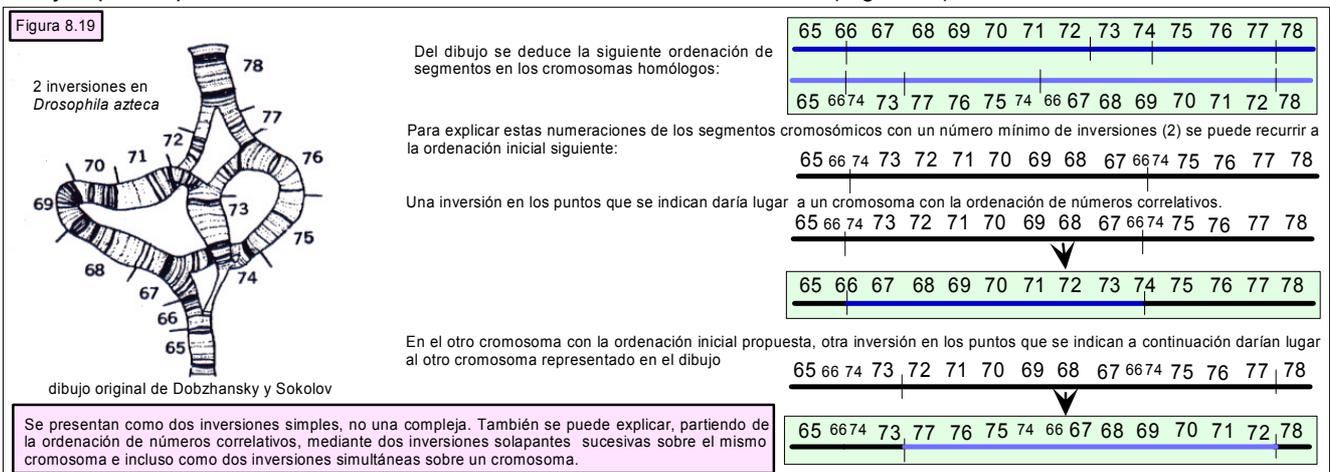
Citogenéticamente las inversiones pueden detectarse cuando modifican la morfología de los cromosomas y alteran su patrón de bandas. En cualquier caso, mediante la hibridación "in situ" pueden establecerse desplazamientos de secuencias por inversión. Los cromosomas politénicos son, sin duda, el material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

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

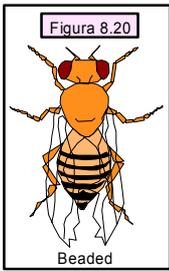
Por último los puentes anafásicos permiten identificar los heterocigotos para inversiones paracéntricas. **IMPORTANCIA EVOLUTIVA DE LAS INVERSIONES.** Al igual que se verá en las translocaciones las inversiones no tienen en sí desventaja fenotípica para sus portadores, pero pueden conllevar una semiesterilidad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

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

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



aroca@uniovi.es

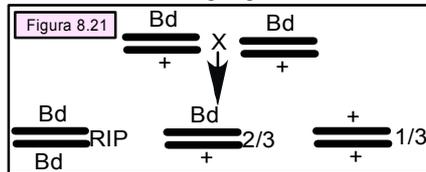


**LETALES EQUILIBRADOS:** La eliminación de recombinantes en los segmentos invertidos permite conservar grupos de genes juntos, pudiendo hacer unos de marcadores de otros.

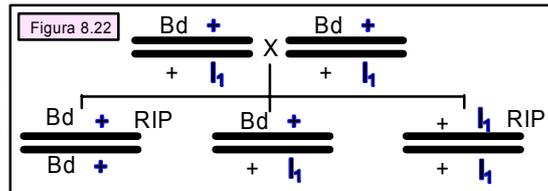
Especial interés presentan las inversiones en la conservación de los genes letales ya que por su condición heterocigota son normalmente segregantes.

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

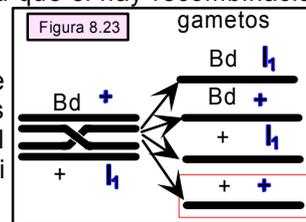
En principio para un gen dominante letal en homocigosis se espera en la descendencia de dos afectados segregación de individuos normales en proporción 1/3 (Fig. 8.21).



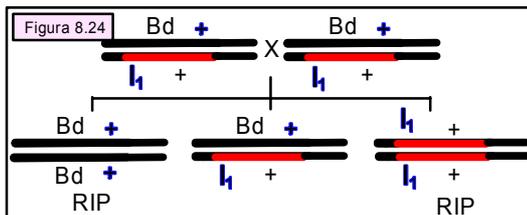
Se explica que en la cepa encontrada por Muller no aparezcan individuos normales si en el cromosoma portador del gen normal para Beaded se encuentra asociado otro letal recesivo, en este caso sin manifestación fenotípica en heterocigosis (Fig. 8.22).



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



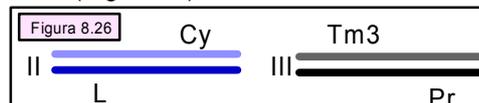
Para evitar los recombinantes en el caso de que los loci no estuvieran estrechamente ligados se puede recurrir a la introducción de alguna inversión en el sistema que aunque no evite los sobrecruzamientos haga inviables los productos recombinantes (Fig. 8.24). El marcador y el punto de inversión mientras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



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

<p><b>Figura 8.25</b></p> <p><b>Cy.</b>-Curly; Dominante y letal en homocigosis; localizado en el cromosoma II. Presenta las alas curvadas según se muestra en el esquema.</p>	<p><b>L.</b>-Lobe; Dominante y letal en homocigosis localizado en el cromosoma II. Presentan ojos reducidos.</p>	<p><b>Pr.</b>-Prickly, dominante y letal en homocigosis localizado en el cromosoma III. Presenta macroquetas muy cortas.</p>
<p><b>Tm3.</b>-Tropomiosina 3; dominante y letal en homocigosis localizado en el cromosoma III. Presenta problemas musculares que le impiden saltar y volar.</p>		

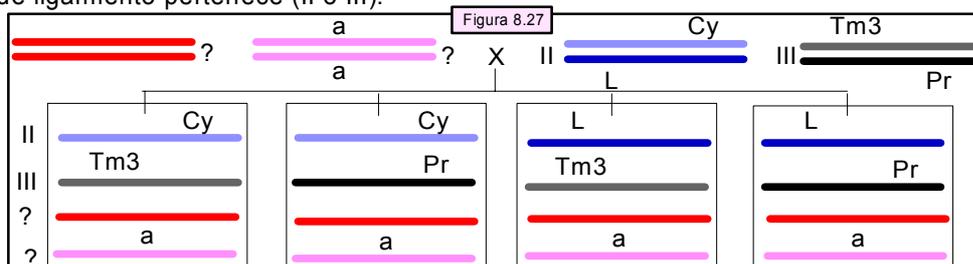
La cepa balanceada para los cromosomas II y III de *Drosophila* tiene los mutantes en repulsi3n y lleva asociadas inversiones que impiden el sobrecruzamiento entre la práctica totalidad de la longitud de los cromosomas homólogos. La cepa balanceada será (Fig. 8.26):



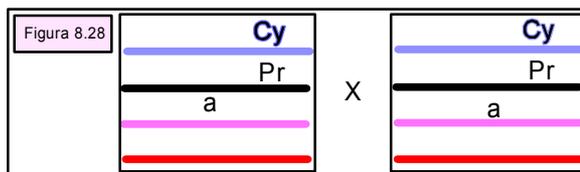
La presencia de **Curly** asegura la del cromosoma II azul claro; la de **Lobe** asegura que está el cromosoma II azul oscuro; la de **Tm3** el III gris y **Pr** la del III negro. Sin recombinantes entre ellos por las inversiones asociadas.

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

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



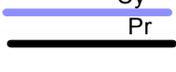
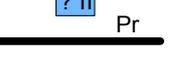
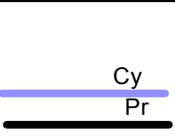
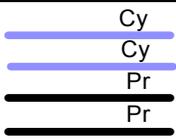
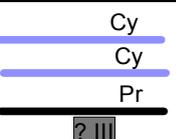
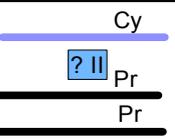
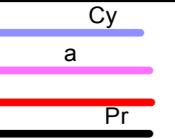
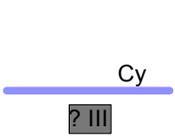
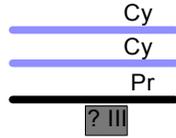
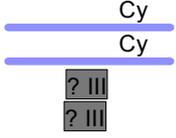
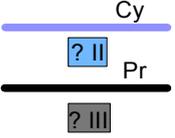
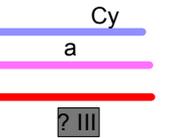
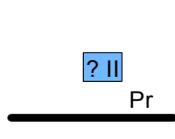
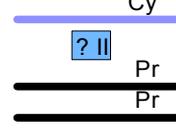
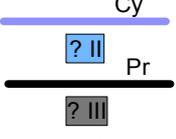
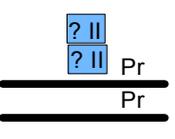
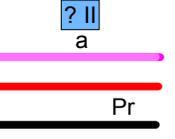
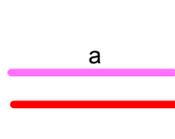
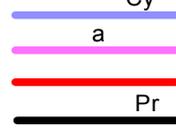
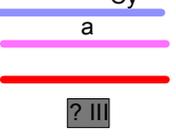
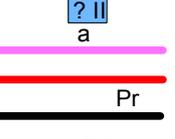
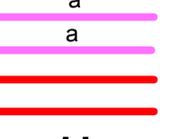
El paso siguiente en la resolución del problema es seleccionar como padres de la siguiente generación individuos con el mismo fenotipo (Fig. 8.28).



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

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

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

gametos gametos	 Cy Pr	 Cy ? III	 ? II Pr	 a Pr
 Cy Pr	 Cy Pr RIP	 Cy Pr ? III RIP	 Cy Pr ? II Pr RIP	 Cy a Pr [Cy Pr]
 Cy ? III	 Cy Pr ? III RIP	 Cy Pr ? III ? III RIP	 Cy Pr ? II Pr ? III [Cy Pr]	 Cy a Pr ? III [1]
 ? II Pr	 Cy Pr ? II Pr RIP	 Cy Pr ? II Pr ? III [Cy Pr]	 ? II Pr ? II Pr RIP	 ? II a Pr [2]
 a Pr	 Cy a Pr [Cy Pr]	 Cy a Pr ? III [3]	 ? II a Pr [4]	 a a Pr [a]

aroca@uniovi.es

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

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

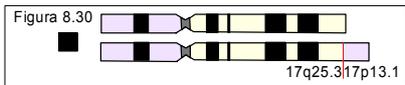
El mismo razonamiento puede hacerse con los descendientes de tipo [**2**] y [**4**] que son de fenotipo **Prickly** y además si el gen **a** está en el cromosoma II serán de fenotipo [**a**] pero si el gen **a** está en el cromosoma III el [**?II**] será **rojo** y no habrá fenotipo [**a**] o lo que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

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

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

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

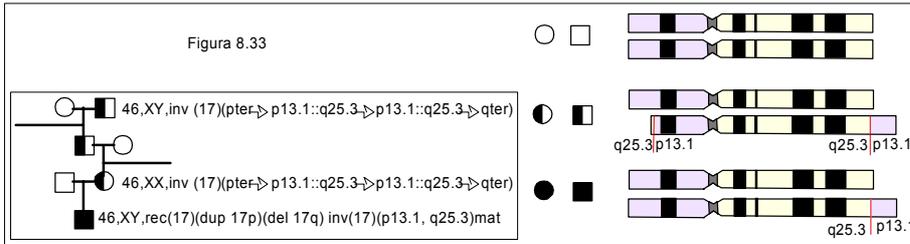
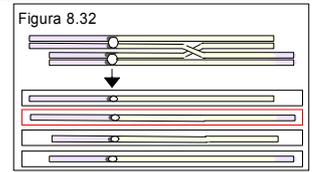
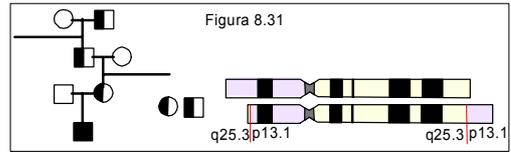
A partir de un paciente con un síndrome coherente con una duplicación del segmento distal del brazo corto del cromosoma 17 que el cariotipo muestra desplazada al extremo del brazo largo del mismo cromosoma (Fig.8.30), se detecta una inversión pericéntrica heredada a través de la madre, el abuelo y el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



Teniendo en cuenta el antecedente de la inversión en heterocigosis y la situación muy distal, casi terminal, del punto de inversión en q, es muy probable que el paciente tenga un cromosoma portador de duplicación y deleción formado por un sobrecruzamiento en el segmento de la inversión en un heterocigoto para la inversión (Fig. 8.32).

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

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



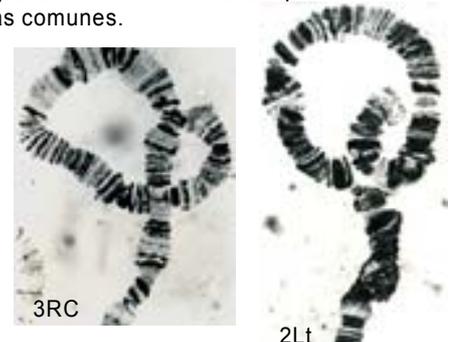
aroaca@uniovi.es

**POLIMORFISMOS PARA INVERSIONES EN LA NATURALEZA.**

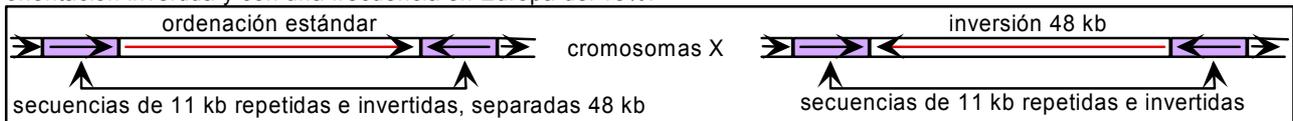
Cuando se estudia en poblaciones naturales de diferentes especies el polimorfismo cromosómico es habitual que aparezcan casos de inversiones o translocaciones incluso con frecuencias importantes.

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

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 <i>Drosophila melanogaster</i> :		
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 %



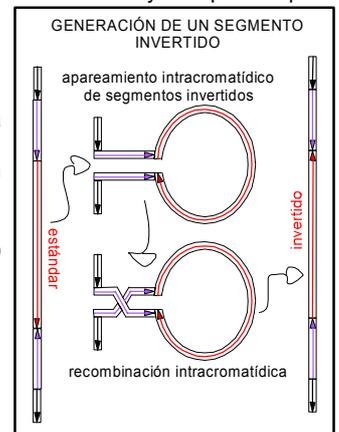
En la especie humana no se han descrito casos de grandes inversiones que estén ampliamente distribuidas en las poblaciones, sin embargo existen otras no detectables por análisis citogenéticos estándar (sub-microscópicas) que sí se encuentran sistemáticamente. De entre éstas tal vez la mejor caracterizada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



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

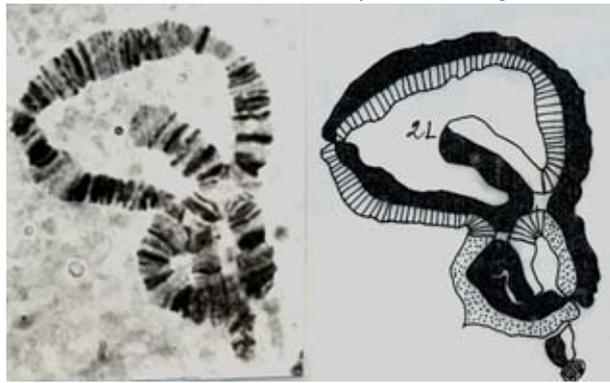
Últimamente se ha descrito en el cromosoma 8 (8p23.1 - 8p22) polimorfismo para una inversión de 2.5 Mb con una frecuencia del 21% en Europa y en equilibrio H-W con varias variantes que indican que, o es muy antigua o sus orígenes son varios o se producen en esa zona recombinaciones irregulares (las regulares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

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

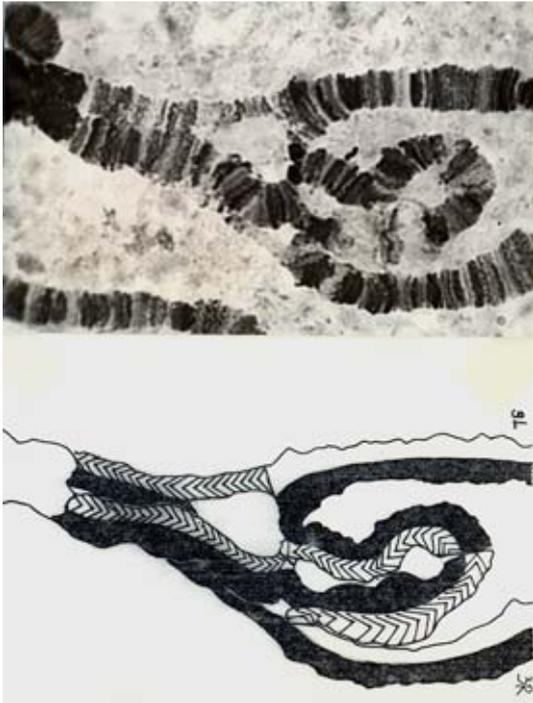




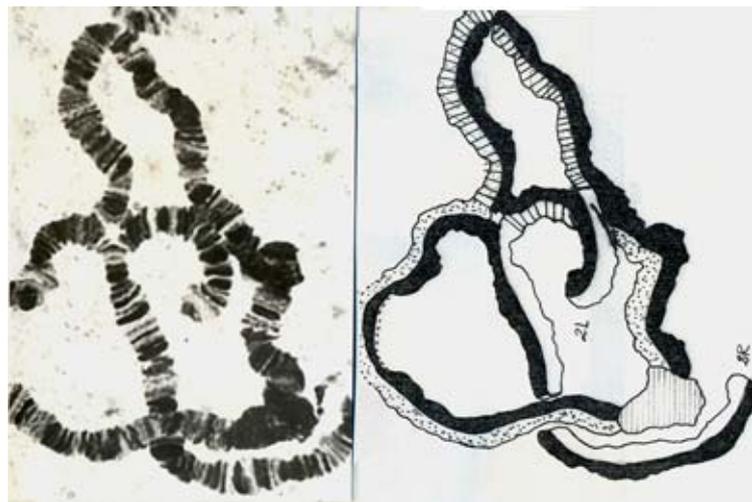
pequeña inversión sin aparear 2L 33A;34C



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



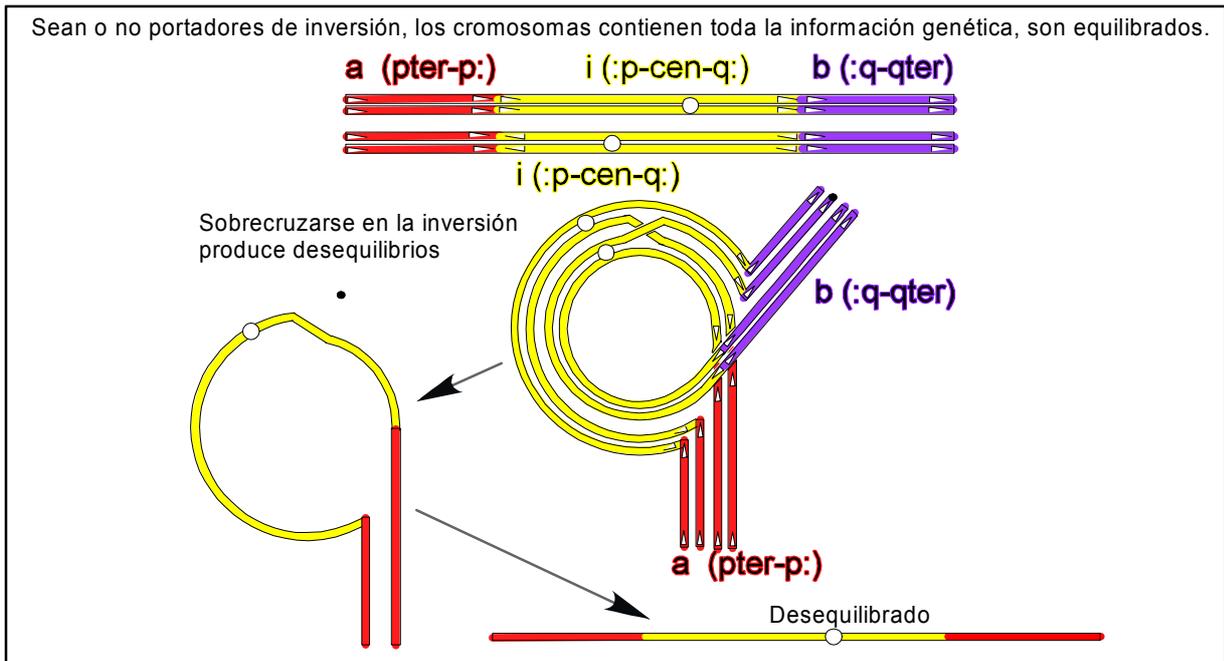
inversiones casi coincidentes en un extremo



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

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

aroca@uniovi.es



**TRANSLOCACIONES**

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

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

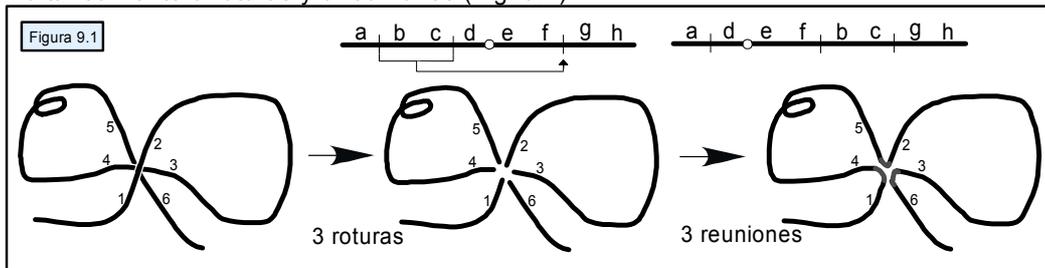
*Clasificación:* Atendiendo al número de cromosomas afectados, las translocaciones se clasifican en **intracromosómicas e intercromosómicas**.

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

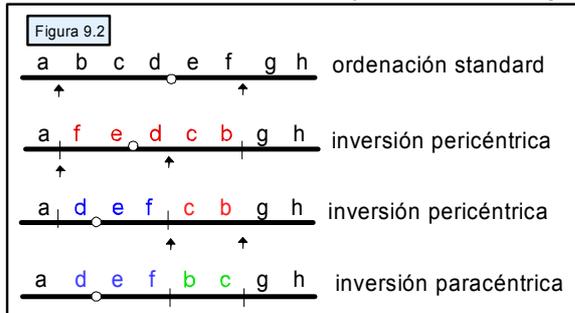
En la actualidad se tiende a llamarlas **inserciones** (en citogenética humana se consideran inserciones las translocaciones no recíprocas, tanto las intracromosómicas como las intercromosómicas, reservando el término "translocaciones" para las recíprocas). En todos los textos se distingue entre inserciones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



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



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

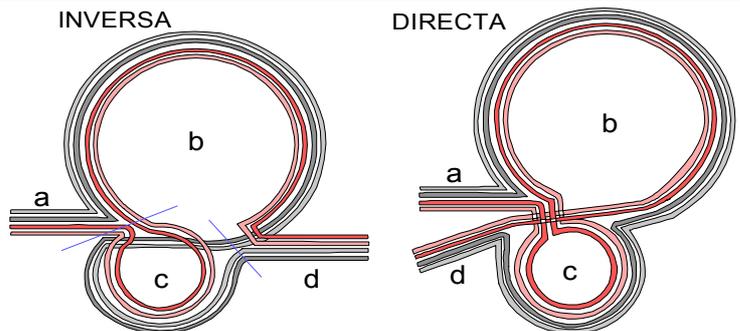


Esta interpretación aunque mantiene el número total de roturas y reuiones es más probable porque las inversiones se pueden espaciar en el tiempo. El principal inconveniente que plantea es que parece complicado que los puntos de inversión coincidan exactamente en algunas de las sucesivas inversiones. Para sortear este inconveniente se recurre a postular la existencia de puntos calientes en los cromosomas (se entiende por puntos calientes los que sufren roturas y reuiones más frecuentemente de lo que les correspondería si se supone una distribución aleatoria a lo largo de todo el cromosoma).

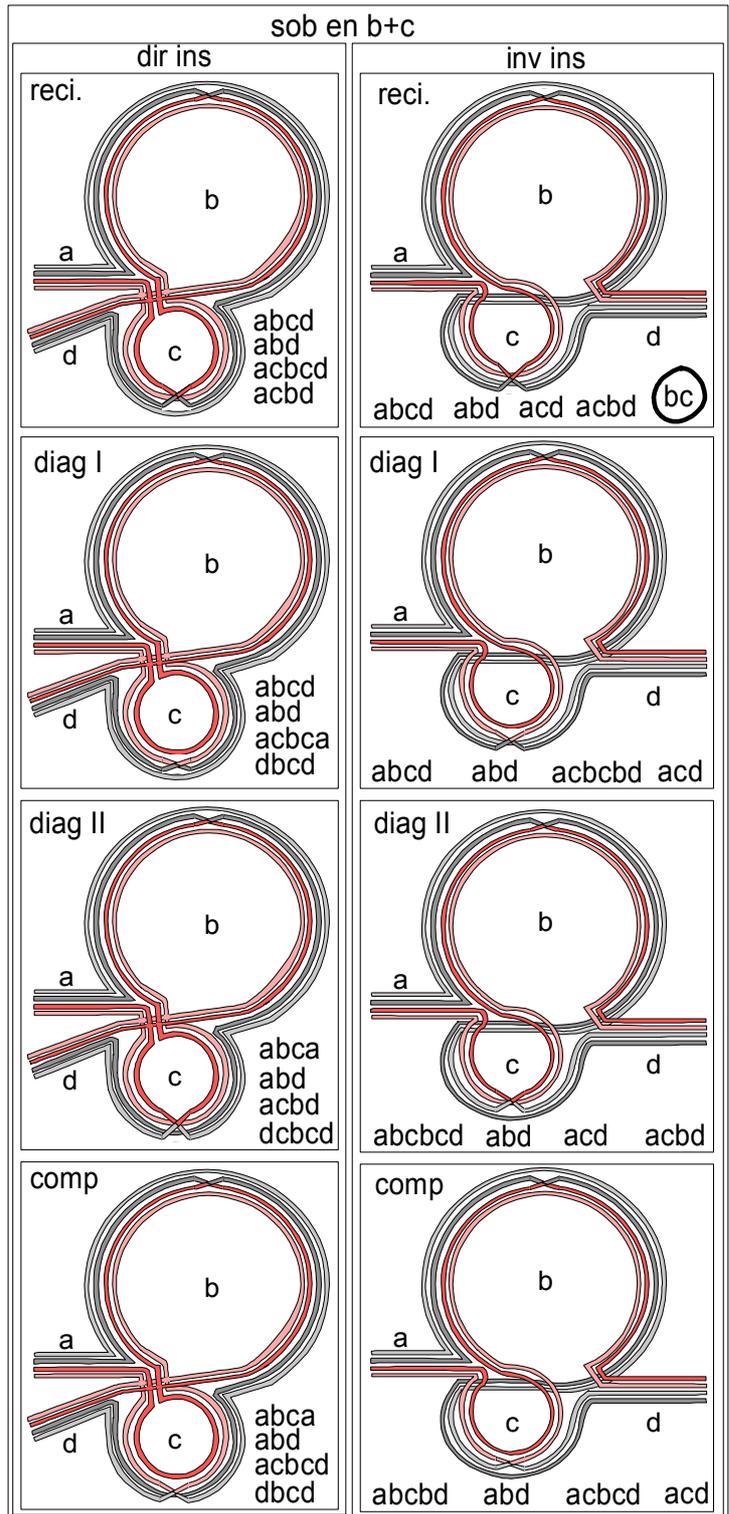
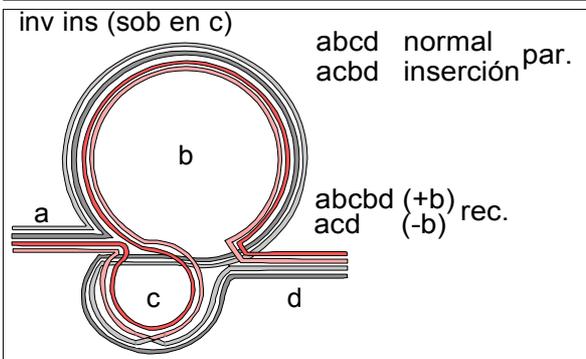
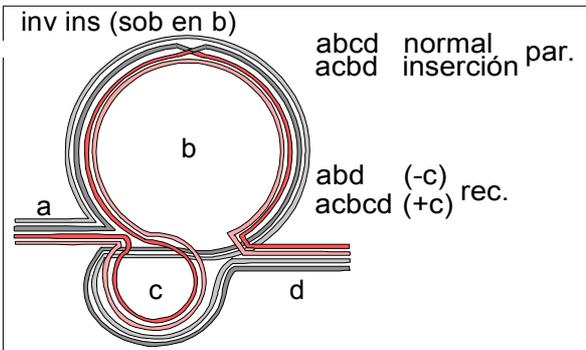
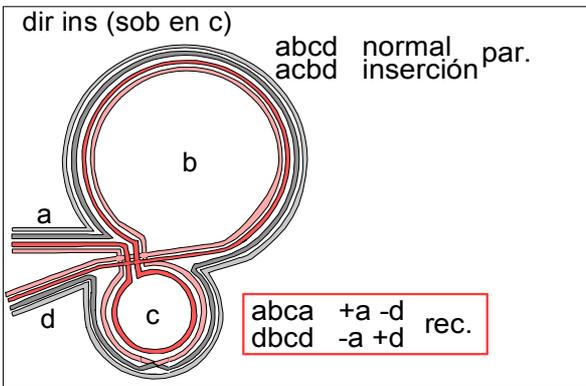
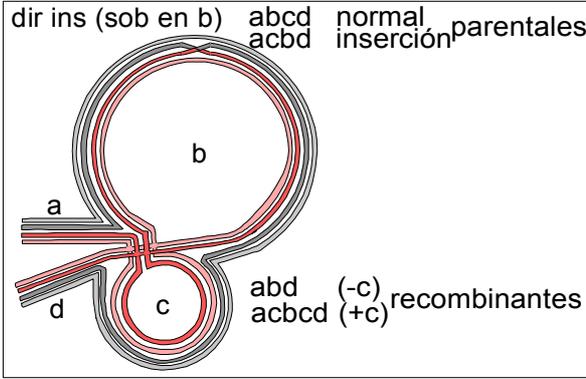
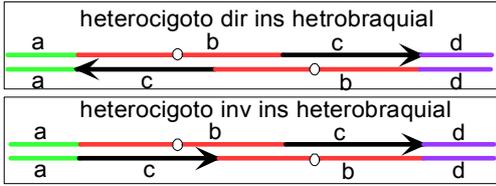
Sea cual sea el proceso de formación las inserciones son un buen ejemplo para ilustrar cómo a partir de una mutación cromosómica balanceada (sin pérdida no ganancia de material hereditario) se pueden producir otras mutaciones desequilibradas.

**APAREAMIENTO MÁXIMO EN HETERO-CIGOTOS PARA INSERCIÓN.**

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



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

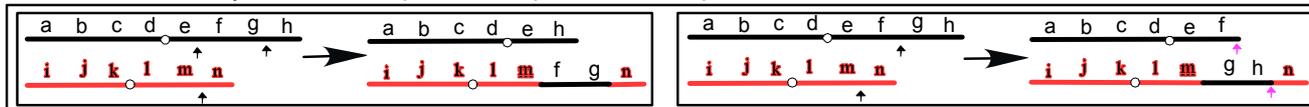


Si la inserción es heterobraquial el centrómero estará en el segmento intersticial (b). Si la inserción es homobraquial el centrómero estará en un segmento distal (las que se presentan como directas serían inversas y viceversa). Si la inserción es pericéntrica el centrómero estará en el segmento desplazado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

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

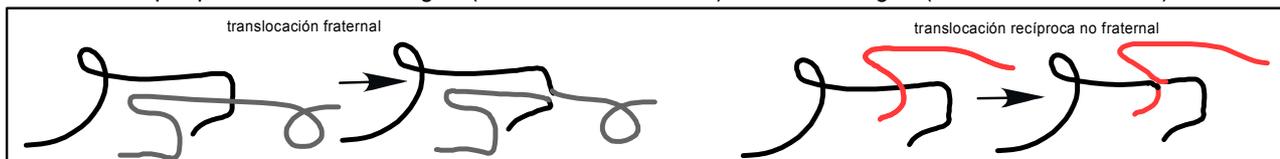
Se subdividen en

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



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

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

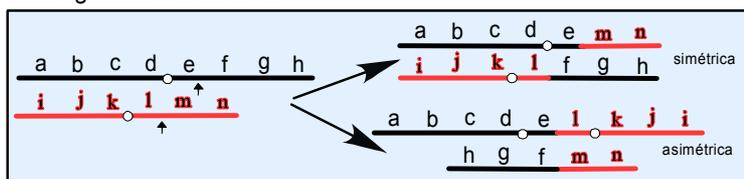
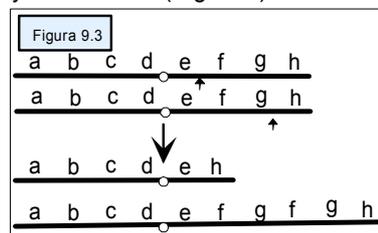


**-Translocación o intercambio fraternal:** Si no se produce en el mismo punto de los dos cromosomas homólogos tiene como consecuencia la generación de duplicaciones y deleciones (Fig. 9.3).

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

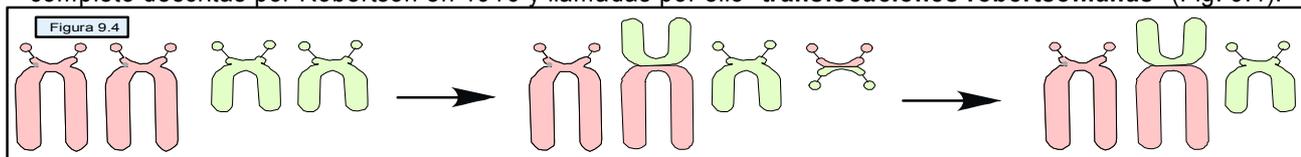
Atendiendo a la localización de los centrómeros en los cromosomas resultantes, pueden clasificarse en:

- **Simétricas:** Tienen como resultado dos cromosomas con un centrómero cada uno.
- **Asimétricas:** Tienen como resultado un cromosoma dicéntrico y un fragmento acéntrico.

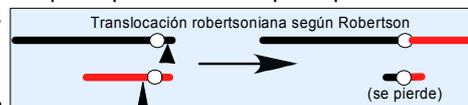


(Esta clasificación en simétricas y asimétricas no tiene nada que ver con el tamaño de los fragmentos intercambiados ni con la longitud de los cromosomas resultantes).

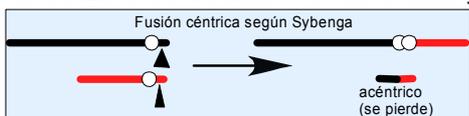
Por último debe mencionarse un tipo especial de translocación que son las translocaciones de brazo completo descritas por Robertson en 1916 y llamadas por ello **"translocaciones robertsonianas"** (Fig. 9.4).



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



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



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

En cualquier caso el resultado es la variación en el número fundamental de cromosomas, manteniendo el número de brazos cromosómicos (en los acrocéntricos sólo se cuenta uno) y lo que es más importante la práctica totalidad de la información genética por lo que los individuos portadores de este tipo de translocaciones son de fenotipo normal aunque tengan un cromosoma menos.

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

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

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

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

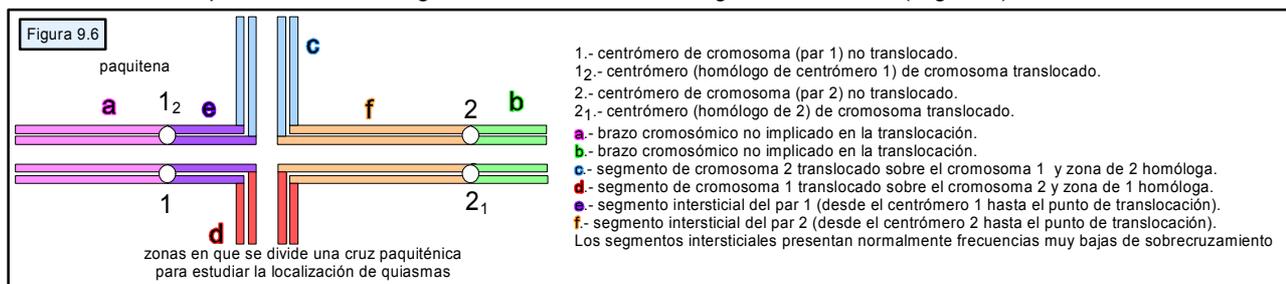
**MITOSIS:** Los portadores de translocaciones, tanto en homocigosis como en heterocigosis, tienen mitosis normales por lo que se espera en principio un desarrollo normal si el cigoto es equilibrado y no hay problemas de inactivaciones.

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

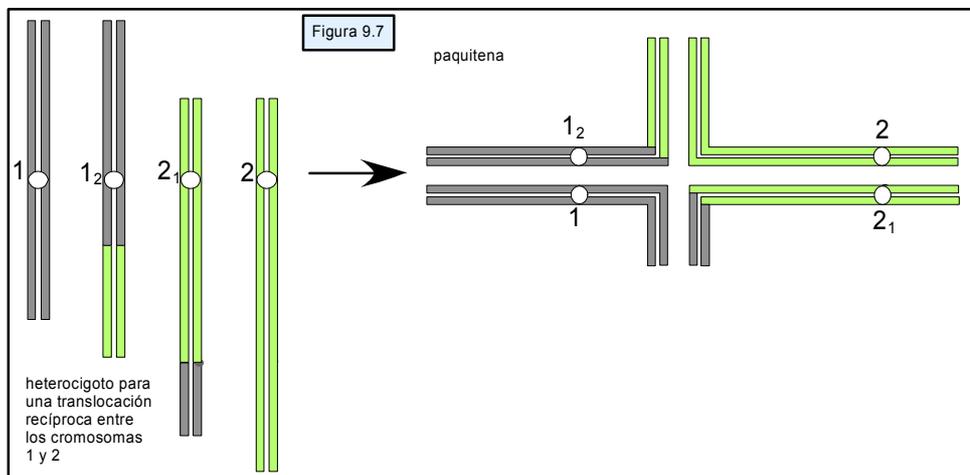
En los heterocigotos los dos pares de cromosomas implicados al aparearse respetando la homología tienden a formar multivalentes, concretamente un cuadrivalente (1<sup>IV</sup>) en los casos favorables. Esto, aunque completa el apareamiento al final de zigotena, se observa en paquítina perfectamente;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

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

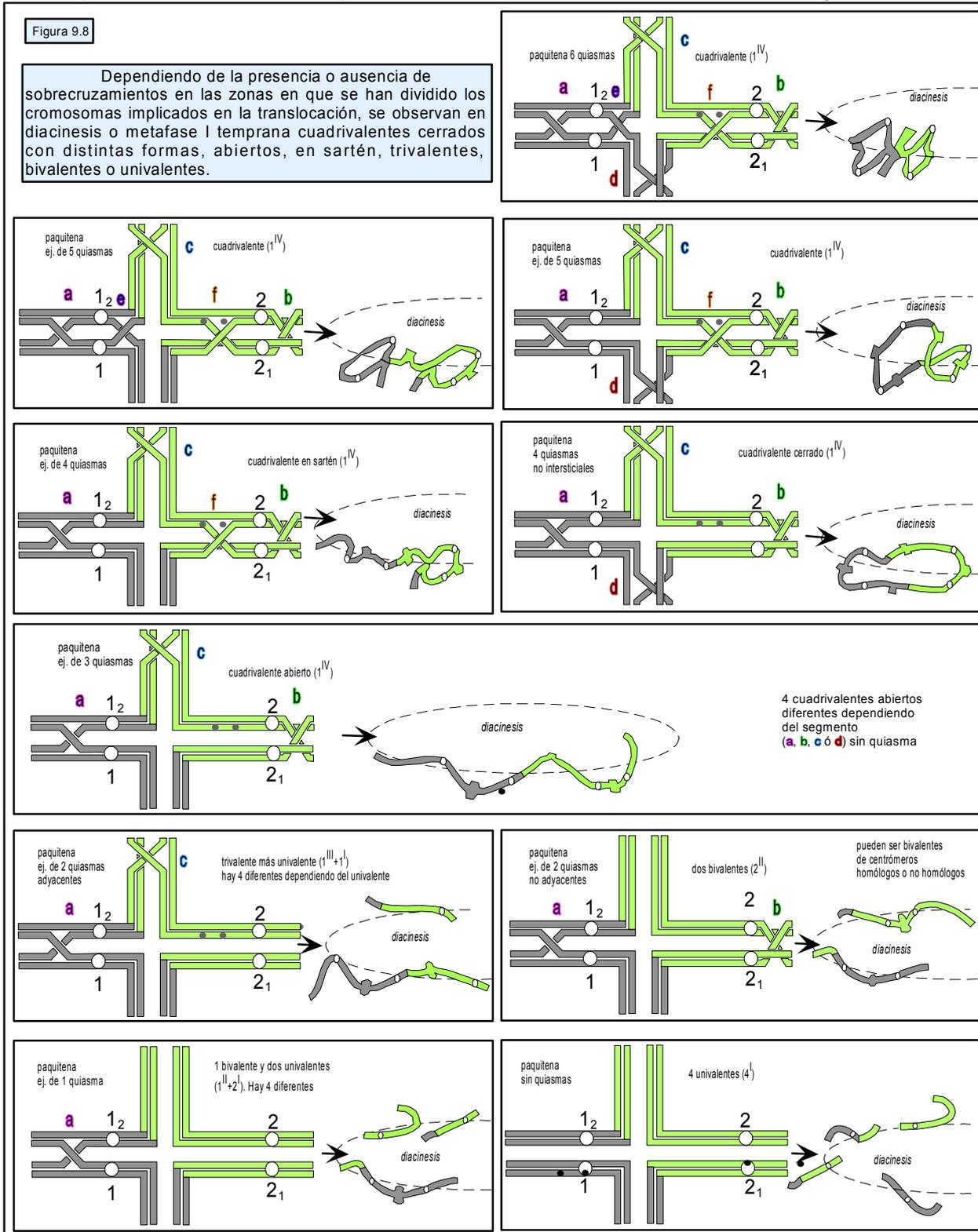
Para su estudio la cruz de apareamiento que forman los cromosomas implicados en una translocación recíproca en heterocigosis se dividen en las siguientes zonas (Fig. 9.6)



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



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

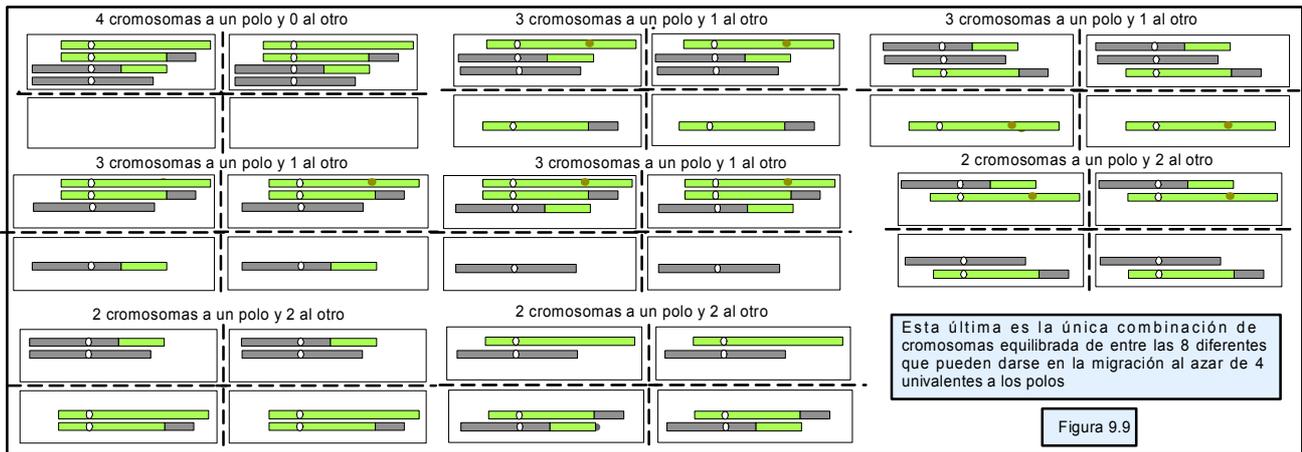


En metafase I los centrómeros que se encuentran en la placa ecuatorial de la célula se unen a las fibras del huso y comienza la migración a los polos.

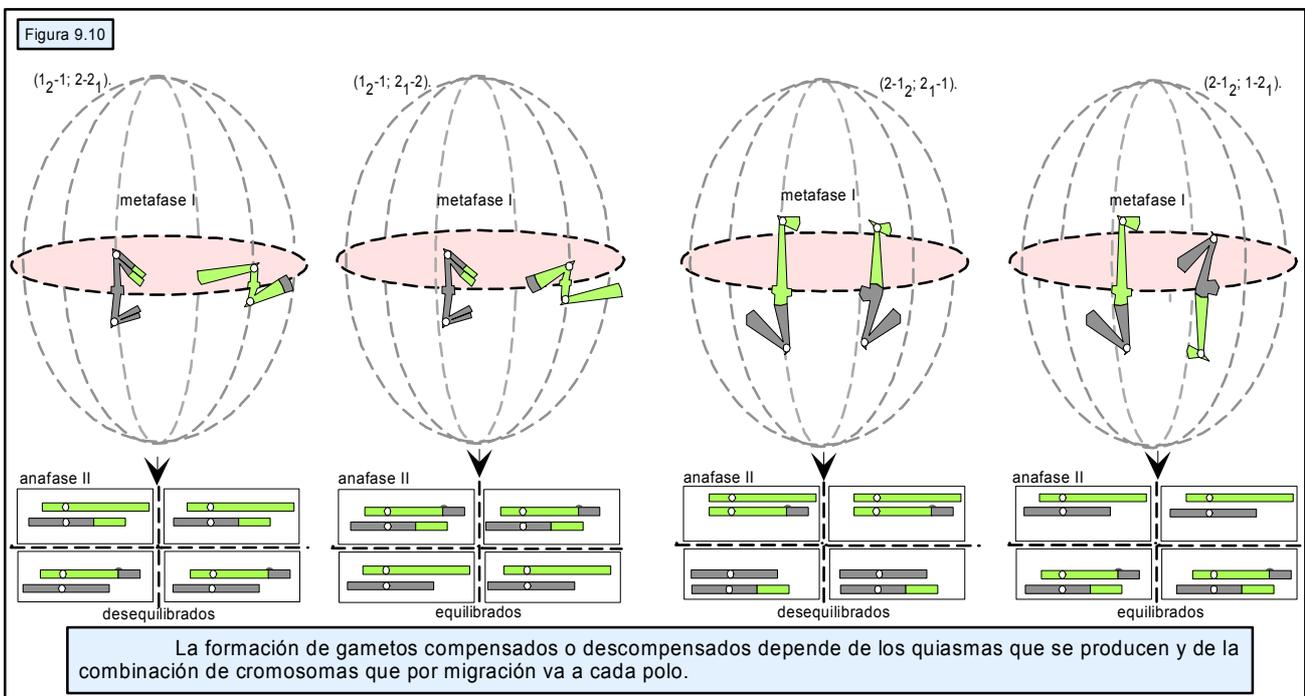
Cuando llegan a metafase I dos cromosomas homólogos formando un bivalente, normalmente los centrómeros coorientan y van a polos diferentes; pero en estas asociaciones cromosómicas que no son homólogos en toda su longitud, pueden producirse irregularidades o combinaciones cromosómicas variadas. Ejemplos:

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

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



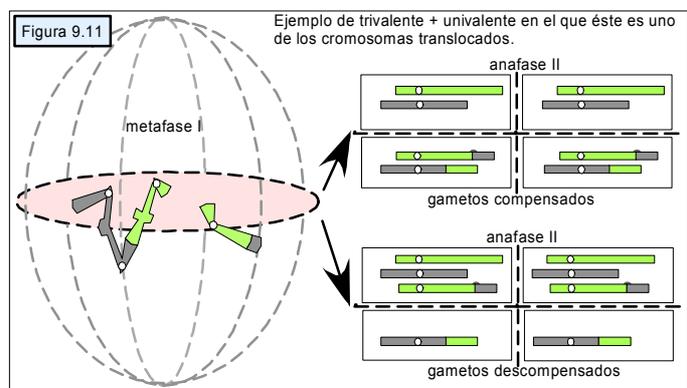
Dos **bivalentes** pueden formarse por uniones de los cromosomas en **a** y en **b** o en **c** y en **d**. En el primer caso coorientan normalmente centrómeros homólogos ( $1_2-1; 2-2_1$ ) y en el segundo centrómeros no homólogos ( $1_2-2; 1-2_1$ ) (Fig. 9.10).

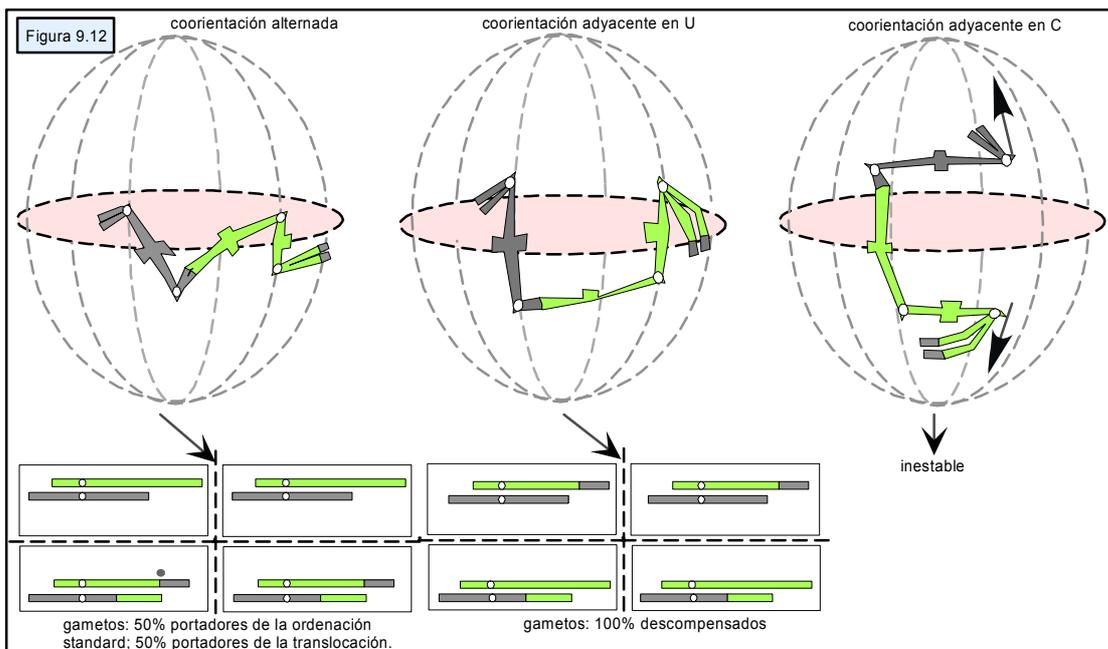


En el caso de dos quiasmas adyacentes se forman un **trivalente** y un univalente ( $1^{III}+1^I$ ) (Fig. 9.11). En la coorientación del trivalente normalmente van los cromosomas de los extremos a un polo y el del medio al otro; dependiendo de la migración del univalente los gametos pueden ser compensados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

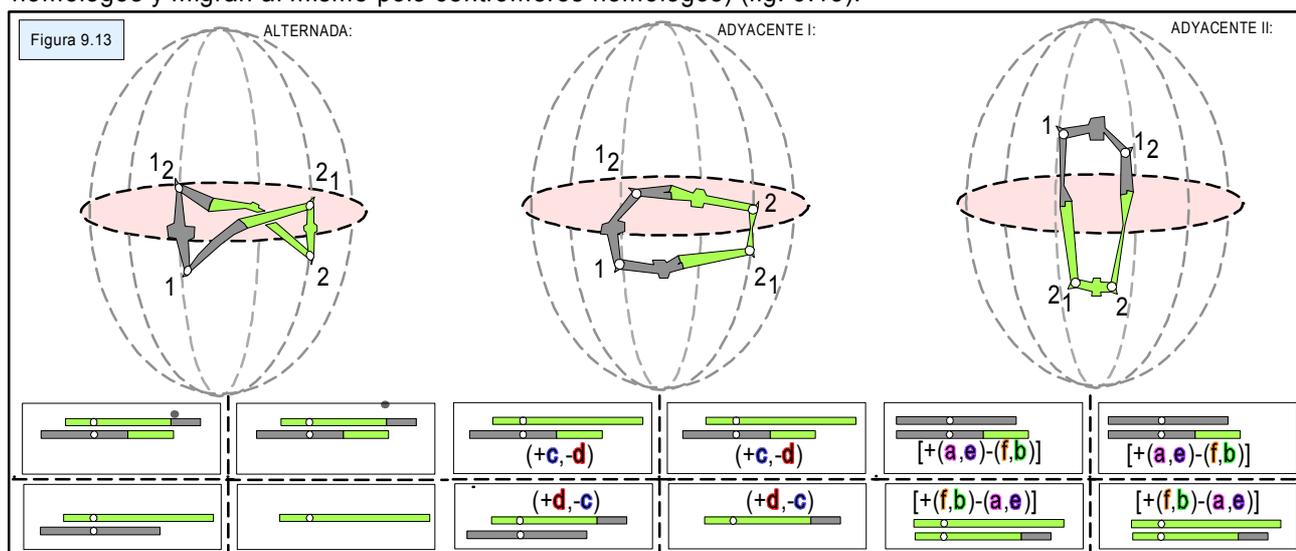
En los casos de tres quiasmas (**cuadrivalente abierto**) normalmente se producen coorientaciones alternadas y algunas veces pueden ir al mismo polo dos centrómeros adyacentes, observándose figuras en U).

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

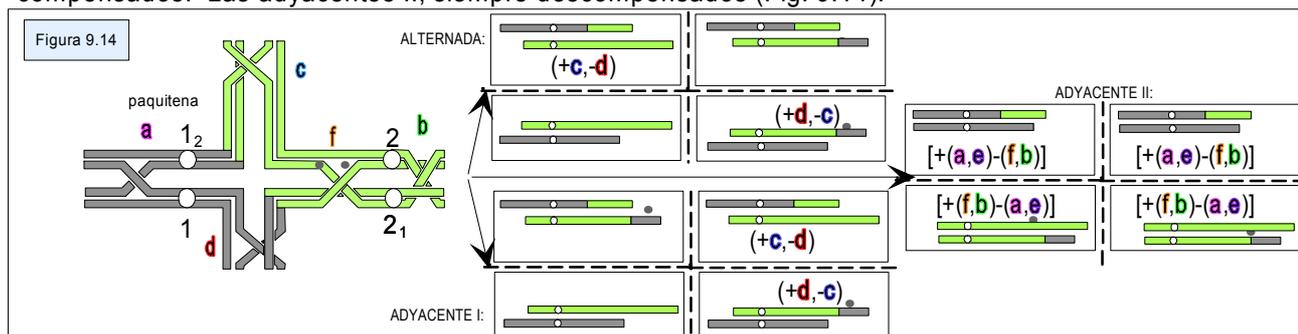




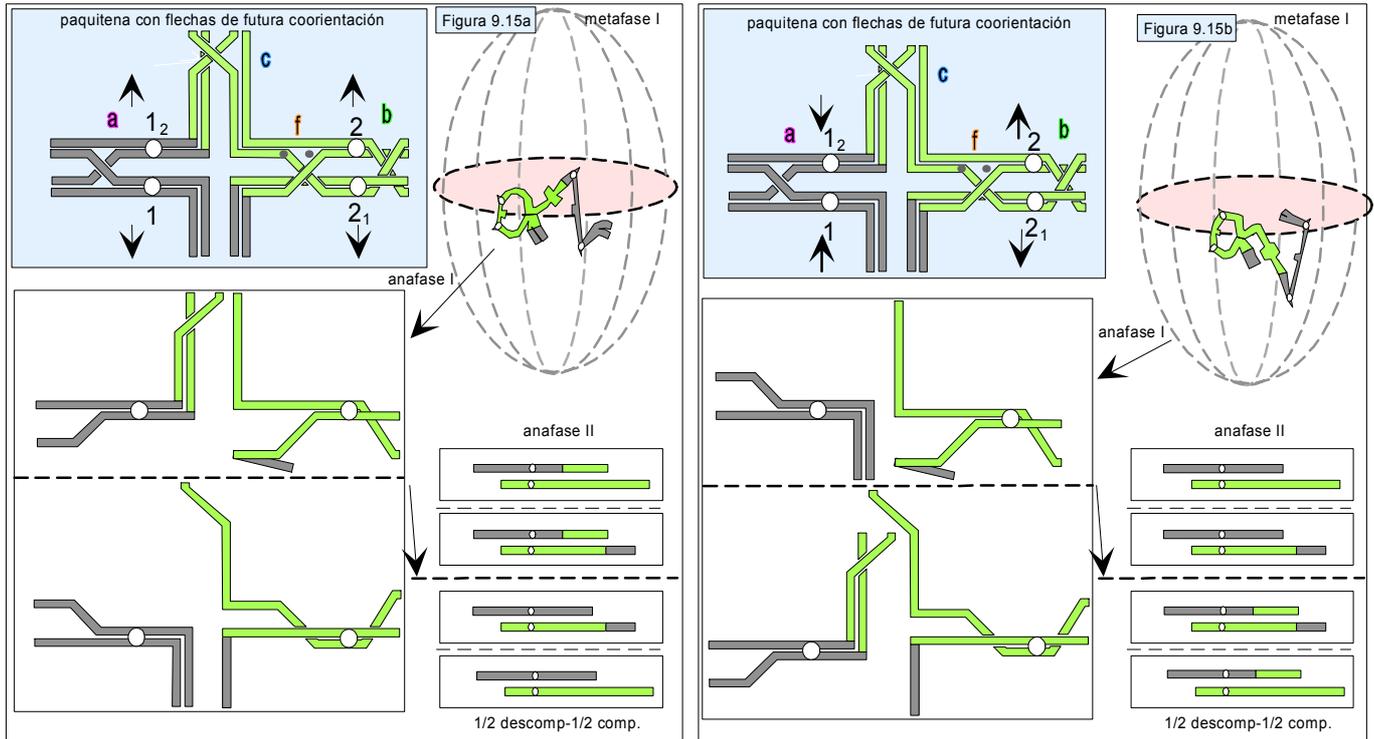
Si las zonas cromosómicas **a**, **b**, **c** y **d** son suficientemente grandes, en la mayoría de los meiocitos se formarán 4 quiasmas no intersticiales (1 **cuadrivalente cerrado sin quiasmas intersticiales**) y dependiendo de las coorientaciones de los centrómeros se pueden distinguir 3 configuraciones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



En general puede decirse que las migraciones por coorientaciones alternadas producen gametos compensados (portadores o no de la translocación) y las migraciones de coorientaciones adyacentes producen gametos descompensados. Sin embargo cuando se da algún quiasma intersticial, las cromátidas que intervienen en él cambian el segmento **c** por el **d** o viceversa y en los gametos correspondientes las migraciones alternadas producen gametos descompensados y las adyacentes I producen gametos compensados. Las adyacentes II, siempre descompensados (Fig. 9.14).

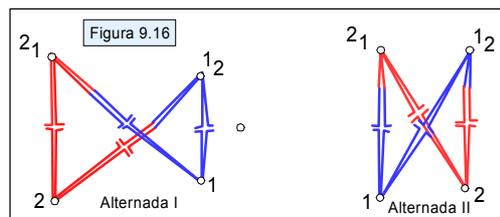


La baja frecuencia de los quiasmas intersticiales en la mayoría de los casos, hace que su interés sea bastante escaso. Como ejemplo genérico se presenta de forma pormenorizada la formación de gametos cuando en metafase I hay un cuadrivalente en sartén. En el caso de formarse un **cuadrivalente en sartén**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



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

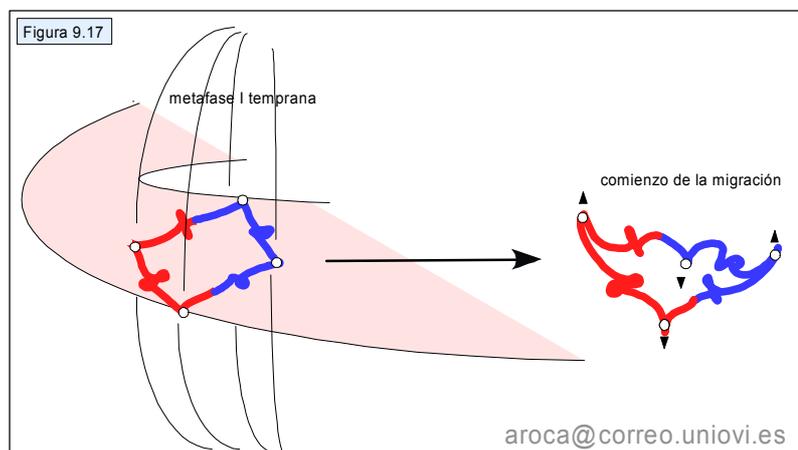
Esta discusión que todavía se mantiene con la intensidad que un pequeño detalle del comportamiento cromosómico puede despertar en la comunidad científica, seguramente tiene su origen en la limitación que supone la observación de figuras planas en las preparaciones de anteras. Si la coorientación es entre centrómeros homólogos se tratará de una alternada I y si es entre centrómeros no homólogos será una alternada II. (En ambos casos se forman gametos equilibrados) (Fig. 9.16).



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

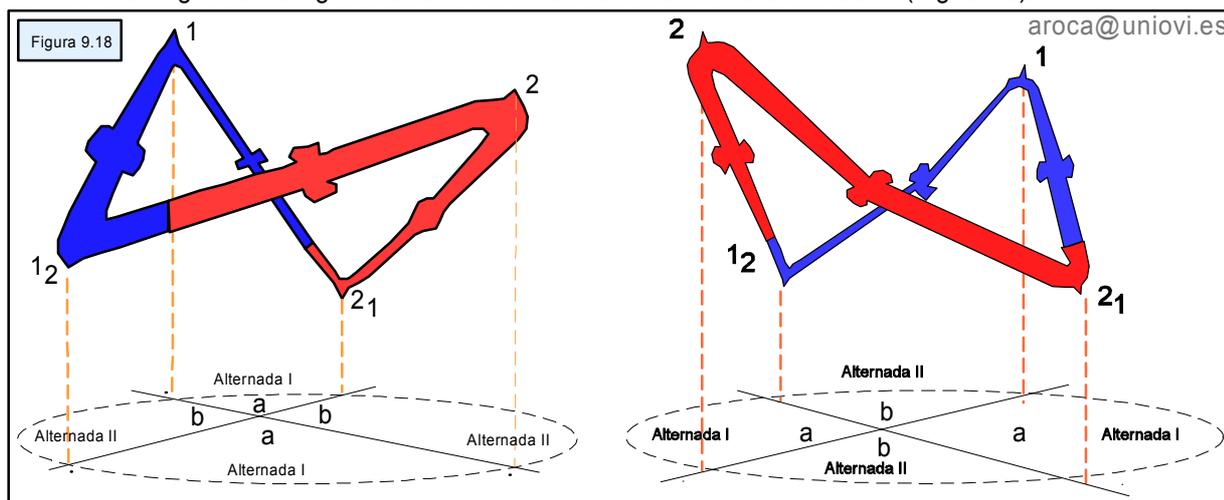
En el principio de la metafase I el cuadrivalente es una figura casi plana que se sitúa en una corona circular exterior de la placa ecuatorial de la célula (Fig. 9.17).

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



aroca@correo.uniovi.es

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



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

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

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

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

Para más información ver páginas 3.04 y 3.05.

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

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

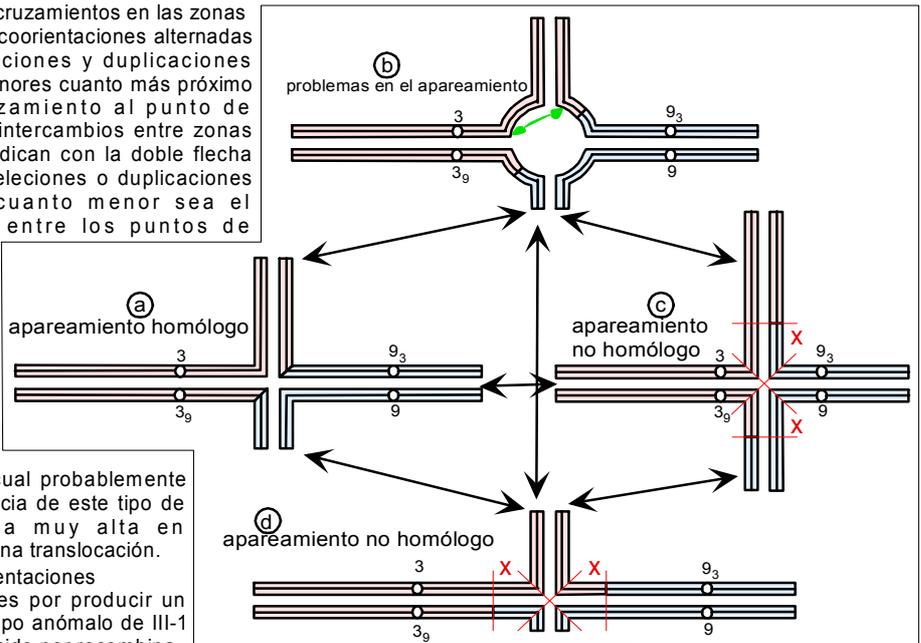
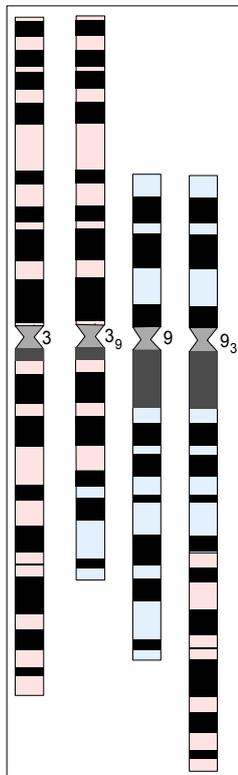
genealogía y fórmulas cromosómicas	
	46,XY,t(3;9)(q21;q33)
	46,XY,t(3;9)(q21;q33)
	46,XY,t(3;9)(q21;q33) ¿ ?

En principio podría suponerse que el fondo genético es el responsable de las diferencias fenotípicas. Sin embargo también pueden explicarse los hechos como consecuencia de problema en el apareamiento en las cercanías del punto de translocación como ya propusiera Sybenga en su libro "Meiotic configurations".

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

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

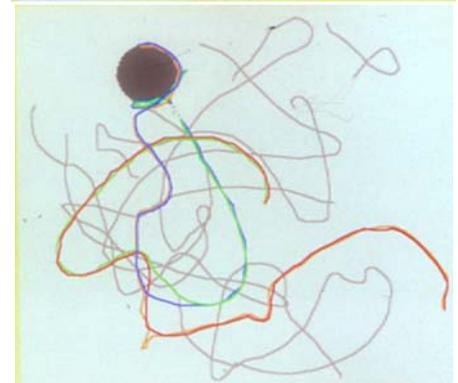
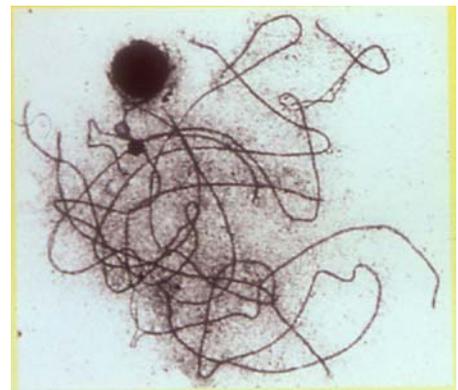
Para que progrese un intercambio irregular (entre segmentos no homólogos) tiene que existir cierta similitud entre las secuencias del punto de recombinación, lo cual probablemente evite que la frecuencia de este tipo de intercambios sea muy alta en heterocigotos para una translocación.



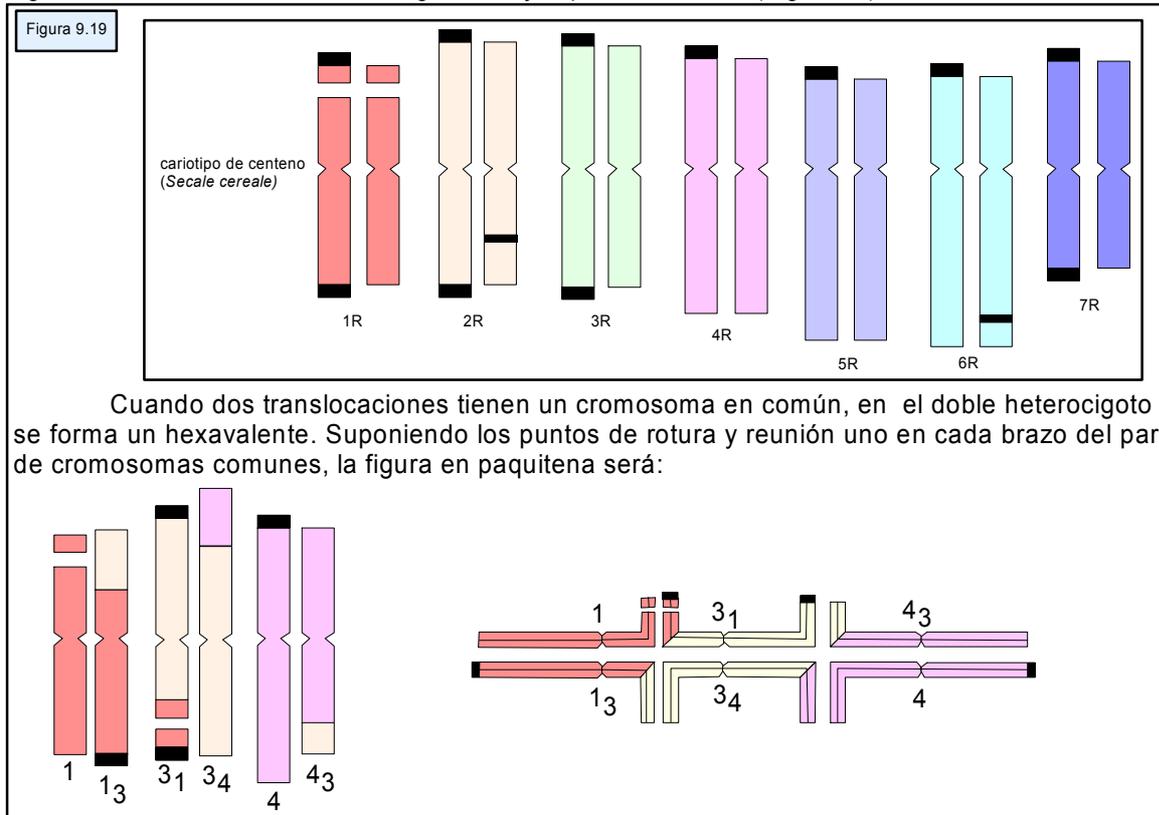
En el caso que nos ocupa las coorientaciones adyacentes probablemente no serán viables por producir un desequilibrio demasiado grande y, si el fenotipo anómalo de III-1 es consecuencia de un desequilibrio producido por recombinación irregular, debe ser tan pequeño que no se detecta el microscopio óptico.

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

En la fotografía de la página 04.17 se pueden ver apareamientos que sin duda son no homólogos en el cuadrivalente de un heterocigoto para una translocación en centeno.



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



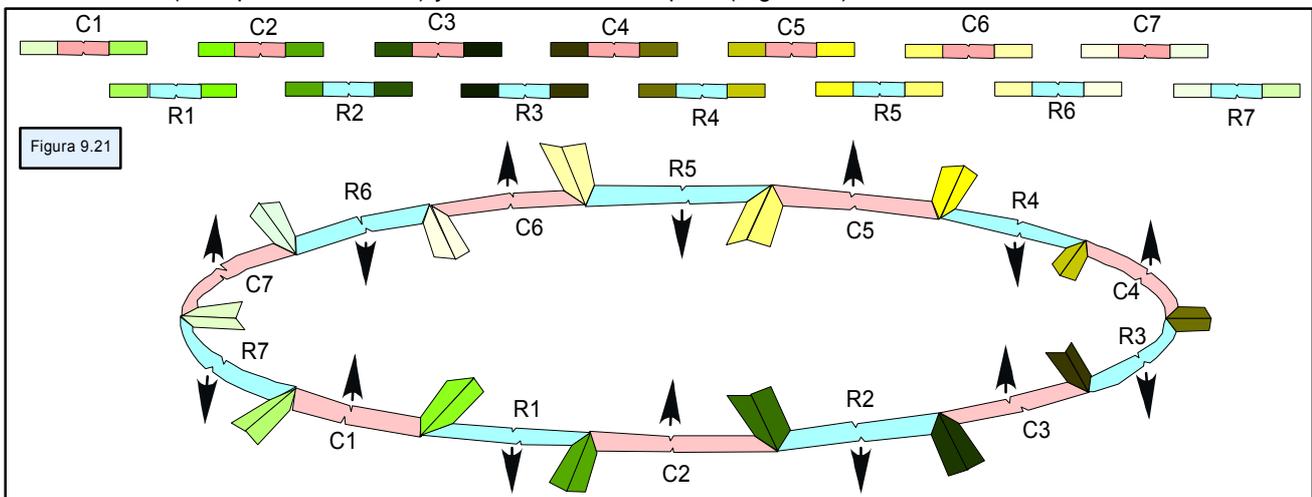
Cuando dos translocaciones tienen un cromosoma en común, en el doble heterocigoto se forma un hexavalente. Suponiendo los puntos de rotura y reunión uno en cada brazo del par de cromosomas comunes, la figura en paquitena será:

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

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



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



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

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

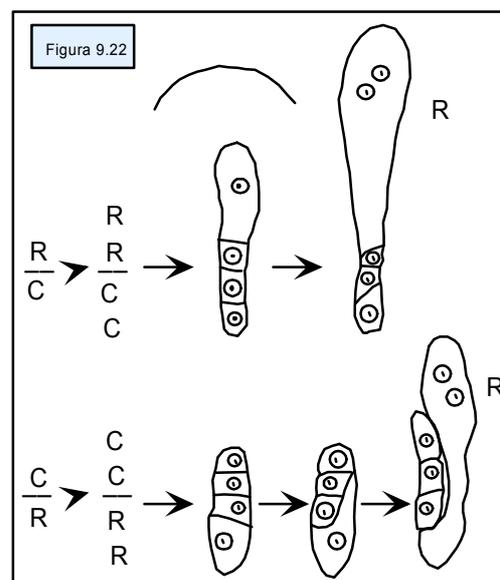
En otros casos existen letales gaméticos limitados a un sexo (uno de los complejos cromosómicos tiene un gen que impide v.g. la formación del polen)

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

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

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

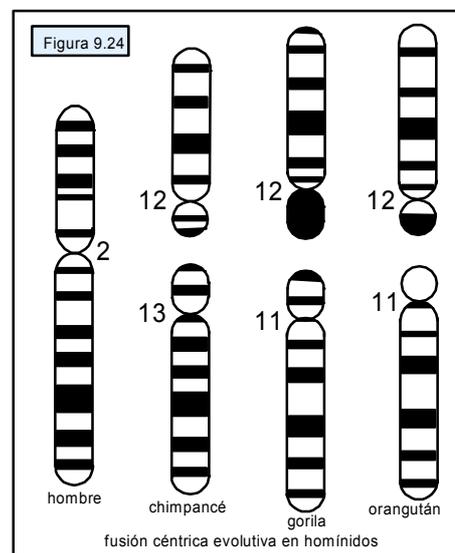
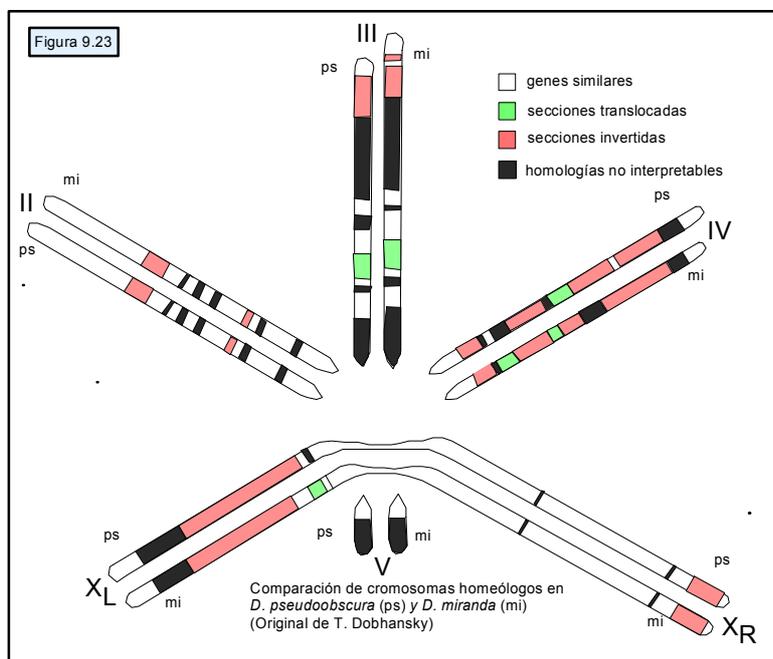
Por otro lado en la formación de los gametos masculinos, en los que el número de células es muy elevado, los granos de polen son siempre portadores del complejo CURVANS por existencia de un letal gamético en el complejo (R).



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

En el caso del trigo existe una ortoselección cariotípica por translocaciones, al igual que se ha observado en *Oenothera*.

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



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

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

El mutiaco: un rebeco de Asia.

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

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

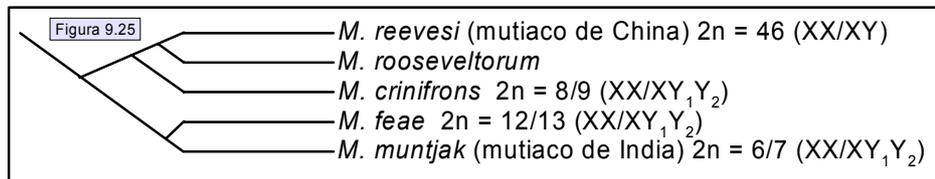
En los mamíferos el caso de los cérvidos mutiacos es realmente espectacular:

*Muntiacus muntjak* (mutiaco de India) tiene  $2n = 6/7$  cromosomas (2 metacéntricos, 2 submetacéntricos y los 3 sexuales) y determinación del sexo  $XX/XY_1Y_2$ .

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

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

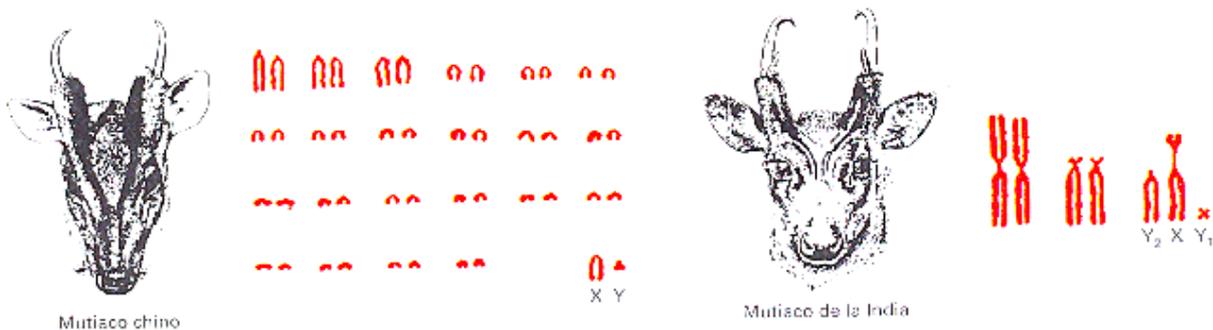
Cuando se establecen relaciones filogenéticas atendiendo a diferencias entre las especies en caracteres morfológicos y marcadores bioquímicos (Fig. 9.25), se encuentra el mutiaco chino en un extremo y el indio en el otro, y algunos datos que no concuerdan plenamente con los cromosómicos.



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

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

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



problemas nº 16, 18, 20, 21, 24