

21 DE OCTUBRE DE 1999

Nuevas evidencias incrementan la edad de los cromosomas determinantes del sexo

La comparación entre los cromosomas X e Y, que son los determinantes del sexo, indica que los cromosomas ancestrales humanos aparecieron a partir de un par idéntico de cromosomas hace aproximadamente entre 240 a 320 millones de años, poco después de la divergencia de las líneas evolutivas que originaron mamíferos y aves.

"Se piensa que los primeros eventos que originaron a los cromosomas sexuales ocurrieron hace al menos 170 millones de años", dijo David Page del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI), en el Instituto Whitehead para Investigaciones Biomédicas. "Les estamos incrementando la edad en unos 100 millones de años".

"En cuatro oportunidades durante los pasados 300 millones de años, en la historia de los cromosomas sexuales de mamíferos, el dique se rompió y un grupo de genes fluyó a lo largo de la corriente de la evolución."

— David C. Page

Los cromosomas de animales y plantas se encuentran generalmente en pares complementarios. En humanos, las mujeres tienen dos cromosomas X y los hombres tienen un cromosoma X y otro Y. Durante la meiosis-proceso por el cual se generan los óvulos y espermatozoides-los pares de cromosomas intercambian segmentos de ADN. Sin embargo, en muchas especies, mamíferos incluidos, los cromosomas X e Y no intercambian material genético en su mayor parte.

Los análisis de Page y Bruce Lahn acerca de los cromosomas sexuales, que fueron publicados en el número del 29 de octubre de 1999, de la revista Science, revelan que cuatro eventos principales de recombinación génica fueron los responsables de la generación de los cromosomas X e Y. Cada uno de esos eventos causó una inversión y recombinación de las regiones de ADN en el cromosoma Y, provocando que las mismas no se puedan alinear más

con las regiones de ADN análogas, presentes en el cromosoma X compañero. Esto impidió el intercambio de ADN entre regiones similares de los dos cromosomas sexuales e hizo posible que porciones de los cromosomas X e Y se pudieran diferenciar unas de otras.

Una vez que el intercambio entre X e Y fue impedido, las distintas regiones de X e Y divergieron mediante la acumulación de mutaciones ocasionales en un cromosoma o en el otro. Algunas de estas mutaciones genéticas resultaron ser evolutivamente "silenciosas" - lo que significa que las mismas no tienen efecto en el funcionamiento de los genes. Por lo tanto, la selección natural no debería alterar la acumulación de estos cambios silenciosos. De esta manera, Page fue capaz de contar el número de mutaciones azarosas y utilizar esa información como una suerte de reloj molecular para medir el tiempo en el que la evolución ha ocurrido. Page y sus colegas razonaron que a mayor número de mutaciones, mayor es el tiempo que los dos genes deben haber estado aislados el uno del otro y, por lo tanto, imposibilitados de mezclarse.

"Antes de esta supresión de la recombinación, los genes en los cromosomas X e Y estaban como agua estancada", dice Page. "En cuatro oportunidades durante los pasados 300 millones de años, el dique se rompió y un grupo de genes fluyó a lo largo de la corriente de la evolución. Dado que esta apertura del dique fue tan distanciada en el tiempo, los genes del grupo han recorrido distintas distancias a lo largo de la corriente".

Utilizando la información de las secuencias genéticas obtenidas de varias fuentes, Page identificó 19 genes que tienen copias similares en los cromosomas X e Y y midió el número de mutaciones silenciosas que cada par de genes contenía.

Él encontró que los pares de genes estaban divididos en cuatro grupos o "estratos". Cada uno de los cuatro grupos resultó ser diferente, de acuerdo a lo evaluado por la similitud entre las secuencias genéticas y por la posición geográfica en los cromosomas. Los pares de genes del cromosoma X más diferentes-y por lo tanto más antiguos-se encontraban en un extremo del cromosoma y aquellos pares más parecidos, o más jóvenes, se encontraban en el otro extremo, con la presencia de grupos intermedios en la mitad.

"Nosotros no anticipábamos esto-los números tan sólo aparecieron", dijo Page. "Es asombrosamente hermoso".

Los eventos de reordenamiento de ADN son raros e irreversibles. Si dos especies de animales muestran evidencia del mismo reordenamiento genético, es casi seguro que el evento original ocurrió en el ancestro común. Page utilizó una lógica similar para estimar que el primero de los cuatro eventos de reordenamiento que tuvo lugar en los cromosomas X e Y ocurrió en algún momento hace entre 240 y 320 millones de años. Previamente estimaciones habían ubicado el origen de los cromosomas X e Y en aproximadamente 170 millones de años, dijo Page.

Basados en este y en previos trabajos realizados por otros grupos, Page piensa que existe una vía determinada para crear un par de cromosomas

sexuales. En algunas especies, el sexo puede determinarse sin cambios genéticos en los cromosomas. En cocodrilos y tortugas, por ejemplo, la temperatura a la cual un huevo es incubado determina el sexo del animal. Pero en cierto momento, una mutación al azar en un cromosoma no sexual, conocido como cromosoma autonómico, pudo haber favorecido el desarrollo de un sexo sobre otro. En mamíferos, ese evento clave fue probablemente la alteración de un gen existente que dio lugar al gen SRY, que promueve al sexo masculino, en el cromosoma Y.

"Es el equivalente evolutivo de un secuestro", dice Page. "Ese par de cromosomas autonómicos, previamente carentes de tendencias masculinas o femeninas, es luego llevado inexorablemente por el camino que describimos".

El próximo paso en el desarrollo de cromosomas determinantes del sexo es el reordenamiento del cromosoma Y. La selección natural favorece a este evento debido a que el reordenamiento evita parte del alineamiento entre los cromosomas X e Y. Esto, a su vez, previene que el gen promotor de la masculinidad mutado, SRY, se mezcle con el gen promotor de la femineidad o versión neutra en el cromosoma X.

En el caso de los cromosomas sexuales humanos, otros genes promotores y específicos de la masculinidad eventualmente encontraron su camino al cromosoma Y, siendo de esta forma, transferidos junto con SRY a generaciones siguientes, dice Page. Mayores reordenamientos en las regiones que contienen esos genes hizo que éstos se distribuyeran a lo largo del cromosoma Y, generando condiciones que hicieron mucho menos probable que genes específicamente masculinos pudieran mezclarse con genes del cromosoma X.