

Compensación de Dosis Génica

Lucas Sánchez

Centro de Investigaciones Biológicas, CSIC, Velázquez 144,

28006 Madrid

En los organismos en donde las hembras y los machos difieren en el número de cromosomas sexuales (cromosomas X), se ha desarrollado un proceso que elimina la diferencia en el número de dosis de los genes ligados a dicho cromosoma, de forma tal que los productos de los genes ligados al sexo están representados en cantidades equivalentes en hembras y machos. Este proceso recibe el nombre de compensación de dosis génica.

La compensación de dosis génica se lleva a cabo por diferentes mecanismos en los diferentes organismos en los que ha sido estudiado hasta el momento: *Drosophila melanogaster* (1), *Caenorhabditis elegans* (2) y mamíferos (3). En *D. melanogaster*, los dos cromosomas X de las hembras son activos y la compensación de dosis génica tiene lugar en los machos por hipertranscripción de su único cromosoma X. En *C. elegans* la compensación de dosis génica se realiza en las hembras por hipotranscripción de sus dos cromosomas X. Finalmente, en los mamíferos, la compensación de dosis génica consiste en la inactivación de uno de los cromosomas X de las hembras.

1.- *Drosophila melanogaster*

En *Drosophila melanogaster*, la determinación sexual y la compensación de dosis génica están bajo el control del gen Sex-lethal (Sxl). El control de la actividad de este gen viene determinado por la razón entre el número de cromosomas X y el número de autosomas (razón X:A) (4). El gen Sxl opera a través de dos conjuntos distintos de genes: los genes de la determinación sexual y los genes de la compensación de dosis (5): mutaciones en los genes de la determinación sexual no afectan la compensación de dosis génica, y mutaciones en los genes de compensación de dosis no afectan la determinación sexual.

Se han identificado los genes responsables de la compensación de dosis génica, son los genes male-specific lethals (msl+s). Mutaciones de falta de función en estos genes causan letalidad específica de los machos, por producir en ellos hipotranscripción específica de su único cromosoma X; mientras que no afectan la viabilidad de las hembras, porque no afectan la transcripción de sus dos cromosomas X. Los cuatro genes msl (6), msl-1 (7), msl-3 (8) y msl-2 (9) han sido clonados. El gen msl codifica una proteína que contiene dominios característicos de proteínas de la familia de las helicasas. El gen msl-1 codifica una proteína que contiene un dominio N-terminal característico de proteínas involucradas en transcripción y estructura de cromatina. La proteína Msl-3 no presenta clara homología con proteínas hasta ahora conocidas. La proteína Msl-2 posee dominios de dedos de zinc y un dominio del tipo de las metalocieninas; además, contiene grupos de aminoácidos cargados positiva o negativamente que constituyen dominios que pueden estar involucrados en interacción proteína-proteína. Las proteínas Msl se asocian a múltiples sitios a lo largo del cromosoma X politénico de los machos, pero no a los cromosomas X politénicos de las hembras. La histona H4 acetilada en la lisina en posición 16

(H4Ac16) presenta el mismo patrón de asociación a los cromosomas politénicos que las proteínas Msl (10). Estos resultados, junto con el hecho de que las mutaciones *msl+s* no presenten efectos aditivos (11,12), han dado lugar a la proposición de que las proteínas Msl y la histona H4Ac16 forman un complejo multimérico que específicamente interacciona con el cromosoma X de los machos. Consecuentemente, este cromosoma adquiere una estructura que permite una mejor accesibilidad de la maquinaria de transcripción, lo que determina una doble tasa de transcripción por fragmento de ADN en el cromosoma X de los machos con respecto a cada uno de los dos cromosomas X de las hembras.

Los genes *mle*, *msl-1* y *msl-3* se expresan tanto en hembras como en machos, pero solo en éstos las proteínas Msl ejercen su función. En las hembras, la presencia de la proteína Sxl previene la función del complejo proteico Msl. El gen *msl-2*, por el contrario, produce una proteína que es solamente detectable en los machos. Estos resultados sugieren que el gen *msl-2* estaría directamente controlado por el gen *Sxl*, de modo que en las hembras no habría proteína Msl-2 debido a la presencia de la proteína Sxl, mientras que en los machos sí habría proteína Msl-2, dada la ausencia de proteína Sxl en estos. La proteína Msl-2 sería, por tanto, la que daría la especificidad funcional al complejo Msl, para que éste solo actúe en los machos.

2.- *Caenorhabditis elegans*

Al igual que ocurre en *D. melanogaster*, el desarrollo sexual y la compensación de dosis génica en *C. elegans* viene determinada por la señal genética inicial X:A. Esta señal determina el estado de actividad de los genes *sdC*, los cuales, a su vez, controlan dos grupos de genes distintos: los genes de la determinación sexual y los genes de la compensación de dosis (2). El análisis genético y molecular del gen *sdC-3* ha puesto de manifiesto que la proteína Sdc-3 posee dos dominios distintos responsables, respectivamente, de su función en la determinación sexual y en la compensación de dosis (13).

Los genes *dumpy* (*dpy*) son los responsables de la compensación de dosis génica en *C. elegans* (14). Mutaciones de falta de función en estos genes determinan la letalidad específica de los hermafroditas, como consecuencia de producir un hipertranscripción específica de sus dos cromosomas X; mientras que dichas mutaciones no tienen efecto en la viabilidad de los machos, pues la transcripción de su único cromosoma X no está afectada. Se ha clonado el gen *dpy-27* (15). El producto de este gen posee un grado de homología muy alto con proteínas requeridas para el ensamblaje y el mantenimiento estructural de los cromosomas de *Xenopus*, así como para la segregación de los cromosomas de levadura.

3.- Mamíferos

En el caso de los mamíferos, existe una disociación de los procesos de la determinación sexual y de la compensación de dosis génica. La determinación sexual tiene como base el cromosoma Y, y no la señal X:A. Esta señal, en cambio, sí es usada para determinar la compensación de dosis génica. En los mamíferos, la compensación de dosis génica se consigue por inactivación al azar en el embrión de uno de los dos cromosomas X de las hembras; mientras que en los tejidos extraembrionarios el cromosoma X que se inactiva es siempre el que proviene del padre (16). Esto implica que el cromosoma X sufre un proceso de impronta genómica. Se ha identificado el gen *Xist* como gen clave en el proceso de inactivación del cromosoma X (17,18). Este gen se encuentra localizado en el cromosoma X y su expresión determina la inactivación del cromosoma que lo porta (efecto de inactivación en "cis"). El modelo actual que explica la inactivación del cromosoma X es el siguiente. Existiría un factor de transcripción específico del gen *Xist*, el cual estaría en cantidades limitantes, lo que determinaría que se inactivase un solo cromosoma X de

las hembras. El gen Xist del cromosoma X materno sufriría una impronta genómica durante la meiosis en la hembra. Esta impronta puede tomar la forma de metilación. Cuando se produce la inactivación del cromosoma X en los tejidos extraembrionarios (trofotodermo y endodermo primitivo) de la hembra, el gen Xist materno no podría expresarse como consecuencia de su impronta, de modo que el factor de transcripción actuaría sobre el gen Xist del cromosoma X paterno activándolo, lo que determinaría la inactivación selectiva de este cromosoma. A medida que avanza el desarrollo, la impronta del gen Xist materno va desapareciendo, y en el momento de la inactivación del cromosoma X en el embrión ambos genes Xist, el de procedencia materna y paterna, tienen la misma posibilidad de ser activado por el factor de transcripción, pero dada la cantidad limitante de este, al final sólo uno de los dos cromosomas X activaría su gen Xist. Aquel cromosoma que lo activase sería inactivado. El gen Xist no codifica una proteína sino un RNA. El papel de este sería fijarse al cromosoma X y actuar como señal para la fijación de proteínas que determinarían un cambio cromatínico que conduce a la inactivación génica. Posteriormente, la metilación del ADN del cromosoma inactivado supone el mantenimiento de ese estado de inactivación. En el caso de *D. melanogaster* el cromosoma X de los machos que está hipertranscrito contiene la histona H4 acetilada en la lisina 16. Por el contrario, en mamíferos el cromosoma X inactivado carece de esta histona (19).

4.- Conclusión

La compensación de dosis génica supone un mecanismo de regulación génica que afecta a un cromosoma. En los casos en donde se empieza a conocer la base molecular de este proceso, encontramos que el mecanismo subyacente supone una alteración cromatínica que específicamente afecta al cromosoma X en uno de los sexos. Los productos de los genes responsables de la compensación de dosis génica, proteínas o RNA, formarían complejos en el cromosoma X, imponiendo a éste una estructura que facilitaría una tasa de transcripción mayor, en el caso de *D. melanogaster*, o una tasa de transcripción menor, en el caso de *C. elegans*, o una falta total de transcripción, en el caso de los mamíferos.

Literatura citada

- 1.- Kuroda et al. Seminars in Developmental Biology, Vol. 4, N:2: 107-116 (1993)
- 2.- Hsu and Meyer. Seminars in Developmental Biology, Vol. 4, N:2: 93-106 (1993)
- 3.- Borsani and Ballabio. Seminars in Developmental Biology, Vol. 4, N:2: 129-140 (1993)
- 4.- Cline. Genetics Vol.90: 683-698 (1978)
- 5.- Lucchesi and Skripsky. Chromosoma Vol. 82: 217-227 (1981)
- 6.- Kuroda et al. Cell Vol.66: 1-20 (1991)
- 7.- Palmer et al. Genetics Vol. 134: 545-557 (1993)
- 8.- Gorman et al. Development Vol.121: 463-475 (1995)
- 9.- Zhou et al. EMBO J. Vol. 14, N:12: 2884-2895 (1995)
- 10.- Turner et al. Cell Vol.69: 375-384 (1992)
- 11.- Bachiller and Sanchez. Roux+s Arch. Dev. Biol. Vol.198: 34-38 (1989)

- 12.- Gorman et al. Cell Vol.72: 39-49 (1993)
- 13.- Klein and Meyer. Cell Vol.72: 349-364 (1993)
- 14.- Hodgkin. Mol. Gen. Genet. Vol. 192: 452-458 (1983)
- 15- Chuang et al. Cell Vol.79: 459-474 (1994)
- 16.- Lyon and Rastan. Differentiation Vol.26: 63-67 (1984)
- 17.- Brockdorff et al. Nature Vol.351: 329-331 (1991)
- 18.- Kay et al. Cell Vol.72: 171-182 (1993)
- 19.- Jeppesen and Turner. Cell Vol.74: 281-289 (1993)