

EL SIGNIFICAT DEL SEXE. GENS I GÈNERE

Aquest article està realitzat a partir de *Holiday lectures on Science* del *Howard Huges Medical Institute*, en l'edició del 2001. En aquesta edició, dedicada al significat del sexe, els conferenciants són la Dra. Barbara Mayer, investigadora a la Universitat de Califòrnia, i el Dr. David Page, investigador a la Universitat de Tecnologia de Massachusetts.

Està distribuït en quatre apartats, segons les quatre sessions realitzades:

1. Desxifrant el llenguatge del sexe (Dr. David Page)
2. Hermafrodites: el sexe segur (Dra. Barbara Mayer)
3. El sexe i la mort (Dra. Barbara Mayer)
4. L'evolució sexual. De X a Y (Dr. David Page)

1. Desxifrant el llenguatge del sexe

Per Dr. David Page

Tots provenim d'una cèl·lula inicial, producte de la fertilització d'un òvul per part d'un espermatozoide. A partir de la setena setmana de creixement embriològic, aproximadament la meitat dels embrions esdevenen mascles si tenen els cromosomes sexuals XY, i l'altre meitat femelles si tenen els cromosomes sexuals XX. Els gens d'aquests cromosomes lideren el desenvolupament d'un sexe o un altre.

Amb el projecte genoma humà es volia veure, entre altres coses, com funcionaven els cromosomes sexuals, com apareixen el gènere mascle i femella. Què són els cromosomes sexuals? Quina relació hi tenen els gens amb això?

Com es determina el sexe d'un embrió humà?

Observem les diferències anatòmiques:

	Nen	Nena
Genitals externs	Penis i escrot	Clítoris i llavis
Gònada	Testicles	Ovaris
Estructures internes accessòries	Epidídim, vies deferents	Conducte de Fal·lopi, úter
Gàmetes	Espermatozoide	Òvul

La definició per mascle i per femella és, respectivament, que produeixen espermatozoides i òvuls. En el regne animal en general, els mascles produeixen microgàmetes i les femelles, macrogàmetes. Cada gàmeta humà té 23 cromosomes. Quan es dona la fecundació, té lloc un zigot amb 46 cromosomes.

En les primeres etapes del desenvolupament (fins a 6 setmanes), no hi ha diferències anatòmiques entre mascle i femella, encara que les estructures reproductores comencen a formar-se. Després de 7 setmanes de la fertilització és quan es forma la gònada, la primera estructura que mostra diferències entre els 2 sexes. Aleshores se secreten hormones sexuals que determinen el sexe de totes les altres estructures reproductores. Aquestes hormones sexuals són les responsables de masculinitzar o feminitzar tota la resta del cos, inclòs el cervell.

Fins el segle XX no es va veure que el sexe estava determinat pels gens. La idea que tenien abans era que les característiques de la mare i del pare es mesclaven i donaven lloc les característiques del fill. Però amb el sexe això no funcionava, no som una barreja del sexe del pare i de la mare.

Cap el 1890, 10 anys abans que les idees de Mendel fossin redescobertes, es creia que la dieta de la mare durant l'embaràs era el que marcava el sexe del fill. Altres teories eren la fase de la lluna, l'economia familiar...

Molt abans, Aristòtil va dir que el sexe venia determinat per la temperatura i el nivell d'excitament del pare durant el coit. Creia que, a més temperatura, més alta era la probabilitat de tenir un nen.

Els primers anys del segle XX van començar a canviar les idees. Podien observar ja els cromosomes dins el nucli. Així que van veure que hi havia diferència entre els cromosomes d'una cèl·lula d'una femella i els d'una cèl·lula d'un mascle d'escarabats i algunes espècies de mosca, incloent *Drosophila Melanogaster*. Van veure que en la mosca de la fruita, les cèl·lules tenien 3 parells de cromosomes iguals en mascles i femelles (avui en dia anomenats autosòmics). A més a més, els mascles tenien un altre parell de cromosomes diferents, que van anomenar X i Y, i les femelles tenien un quart parell de cromosomes iguals, i van assignar a cada un la lletra X (XX).

Es van proposar 2 teories sobre la determinació del sexe:

- El sexe ve determinat per la presència o absència del cromosoma Y
- El sexe ve determinat pel nombre de cromosomes X

La resposta es va trobar el 1916, i va suposar el naixement de la genètica com a camp d'estudi en la biologia. A la primavera del mateix any es va començar la publicació del magazín *Genetics*, el primer article del qual diu que es podia donar el següent cas:

- Femelles: XXY
- Mascles: XO

Semblava doncs, que el sexe venia determinat en mosques pel **nombre de cromosomes X**. Va ser el primer cop que es va determinar que el genoma d'un fenotip estava connectat a un cromosoma específic.

El 1923 es van descobrir els cromosomes sexuals en humans, i es va veure que els mascles també tenien XY, i les femelles XX (igual que en les mosques). Però aquí no funcionava la teoria de la determinació del sexe segons el nombre de cromosomes X.

El 1959 es va veure que:

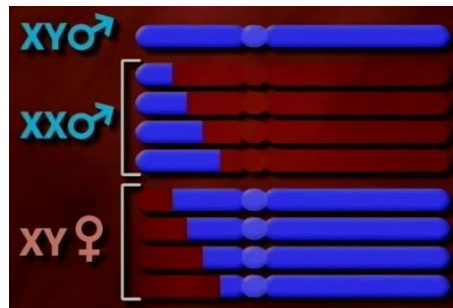
- XO: síndrome de Turner (no és una femella normal, són més baixes, estèrils, i poden tenir algun caràcter masculí, no patiran la pubertat de forma espontània)
- XXY: síndrome de Klinefelter (no és un mascle normal, són estèrils)

Així, es va arribar a la conclusió que, en humans, el sexe ve determinat per la **presència o absència del cromosoma Y**, independent del nombre de X.

Es va demostrar el mateix en ratolins.

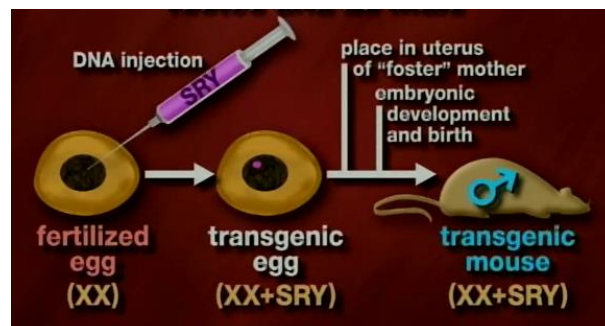
Hi havia, però, excepcions aparents a la norma que Y és el determinant del sexe. Es va donar el cas de mascles XX i femelles XY, amb les estructures sexuals corresponents. Més endavant es va veure que els mascles XX porten una part terminal del cromosoma Y al seu cromosoma X, la part corresponent a la regió del cromosoma Y on es troben els gens pel sexe masculí.

Algunes de les femelles XY no tenien la part terminal del cromosoma Y on es troben els gens pel sexe masculí. Això portaria a pensar que la regió comuna present en els mascles XX i femelles XY és la que conté els gens crítics, els determinants reals del sexe.



En aquesta regió resulta que només hi ha un gen, anomenat **SRY**, i que codifica per una sola proteïna que activa o desactiva el desenvolupament d'una gònada o una altra.

Per comprovar la teoria, es van agafar embrions de ratolí XX i se'ls va injectar DNA amb el gen humà SRY. Aquest gen s'integrava a un cromosoma de ratolí, donant lloc a un embrió SRY-transgènic. Aquest embrió es va implantar dins l'úter d'una femella, i es va deixar desenvolupar fins el naixement d'un ratolí transgènic (XX+SRY). Aquest ratolí va resultar ser un mascle amb testicles, però que no produïa espermatozoides.



De fet, ni els individus mascles XX ni les femelles XY produeixen gàmetes. No produeixen gàmetes per 2 raons:

- La presència dels dos cromosomes X inhibeix la producció d'esperma
- Altres gens del cromosoma Y (diferent del SRY) són necessaris per a la producció d'esperma

Aquests resultats van ser portada de la revista *Nature*.

La importància dels sexes i els diferents tipus de reproduccions

Hi ha una altra pregunta important a fer: si només les femelles poden donar llum a nous individus, per què la natura segueix produint mascles? Són realment necessaris els mascles?

S'ha de fer una comparació entre la reproducció sexual (requerint pare i mare) i la clonació asexual (involucrant tan sols mares). En la ovella Dolly, tot el DNA provenia d'un sol progenitor donant de nucli. L'espècie *Ladere Striped Whiptail* és un llargardaix que tan sols té exemplars femenins, i aquestes es reproduïen mitjançant la pròpia clonació. En les espècies de llargardaixos podem trobar reproducció sexual i asexual.

En les espècies amb mascles, les femelles produeixen òvuls, els mascles espermatozoides, ambdós haploides generats a partir de la meiosi, i després de la fertilització s'obtenen nous mascles o femelles. En les espècies amb tan sols femelles, aquestes produeixen òvuls també, però no necessiten esperma, ja que realitzen la **partenogènesi**, aquest òvul és capaç de donar a un nou organisme femella sense ser fecundat. Aquest òvul no ha patit una meiosi i, per tant, és diploide.

La meiosi és el factor determinant de la reproducció sexual. Porta dues conseqüències:

- Intercanvi dels gens a partir de la recombinació, els intercanvis recíprocs entre un parell de cromosomes.
- Divisió entre dos, els gàmetes reben un cromosoma de cada progenitor.

L'objectiu de la meiosi és la **variabilitat**, l'**estabilitat** dels gens, l'**adaptació** a un ambient canviant. Per tant, és quelcom positiu portar a terme la meiosi i, en conseqüència, la reproducció sexual.

Dos individus que es reproduïen sexualment, a partir d'un gàmeta cadascú, obtindran un sol individu nou, mentre que dos individus que es reproduïen asexualment, a partir d'un gàmeta (diploide) cadascú, obtindran dos individus nous, el doble.

Per altra banda, si apareix algun gen que desfavoreix, les espècies sexuals podran combinar els seus gens per obtenir nous individus sans. Hi ha l'oportunitat de combinar aquells gens beneficiosos. En canvi, les espècies clonants no podran realitzar aquesta "tria", sinó que per força hauran de passar els gens malmesos o desfavoridors a la descendència. Aquest és un punt a favor de la reproducció sexual.

El primer pas de la meiosi és duplicar el material genètic. Cada una de les còpies d'un cromosoma es pot recombinar amb l'altra, de manera que hi ha un intercanvi genètic. Els cromosomes sexuals X i Y es poden recombinar només pels seus extrems. Es tenen 4 còpies de cada informació. La cèl·lula es divideix en 2, de manera que només queden 2 còpies per cada cromosoma a cada cèl·lula. Es torna a dividir en 2, i aleshores resta només una còpia per nucli. Així s'obtenen 4 gàmetes amb la mateixa informació quantitativament però diferent qualitativament. És a dir, els mateixos gens però hi poden haver diferents al·lels.

En el cas dels mascles, s'obtenen 2 gàmetes masculins i 2 de femenins. Si es dona la recombinació en un lloc no adequat, es poden donar problemes com la presència del gen SRY (determinant del sexe masculí) en gàmetes femenins, o la manca d'aquest en els masculins.

2. Hermafrodites: el sexe més segur

Per Dra. Barbara J. Mayer

Hi ha uniat de vida. Tots els organismes que podem veure comparteixen estratègies per a la supervivència, comportaments... Molts dels gens que tenen aquests organismes són comuns

en nosaltres. I és molt més senzill estudiar els gens en petits organismes que es poden fer reproduir en el laboratori que en els humans.

Quatre dels organismes models utilitzats per la ciència són llevats, cucs, mosques i ratolins. Comparteixen un gran nombre de gens, proteïnes i, fins i tot, camins genètics amb els humans. Per aquest motiu es pot extreure un gen humà, introduir-lo en un organisme model, i veure com actua en aquest. Així, podem entendre en detall com funcionen els mecanismes.

Tot i que hi ha evidents diferències en la forma de vida, aquests organismes sintetitzen proteïnes que engloben la mateixa funció bàsica que en els humans: informar a l'organisme sobre quan i com créixer, reproduir-se, lluitar contra els estressos i, finalment, morir.

Caenorhabditis elegans

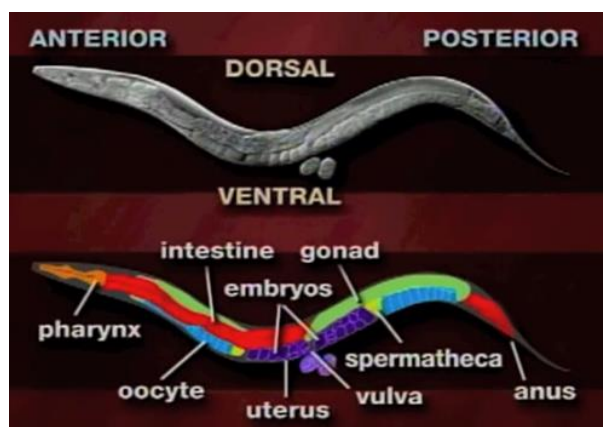
En aquest cas, la Dra. Barbara Mayer se centra en un cuc, *Caenorhabditis elegans*, en el qual basa el seu doctorat. Aquest cuc és un animal pluricel·lular que mesura 1mm de llargada. Viu durant 2-3 setmanes, tot i que hi ha una nova generació cada 3 dies.

Disposa de 959 cèl·lules, les quals es poden observar quan es mira amb un microscopi. A més a més, es coneix perfectament cada cèl·lula, se sap d'on prové i quin teixit ha de formar. Si quan el cuc es troba en desenvolupament s'elimina la cèl·lula precursora de les gònades s'obté un cuc amb tots els teixits habituals però sense gònades. Així es pot estudiar la interacció entre gens i entre cèl·lules.

El seu genoma va ser seqüenciat el 1998, un dels primers en conèixer la seva seqüència. Es va veure que contenia 99 milions de parells de bases de DNA. En total 19.099 gens, el 40% dels quals tenien equivalents humans.

Diuen que aquest cuc informa sobre els secrets del codi genètic humà.

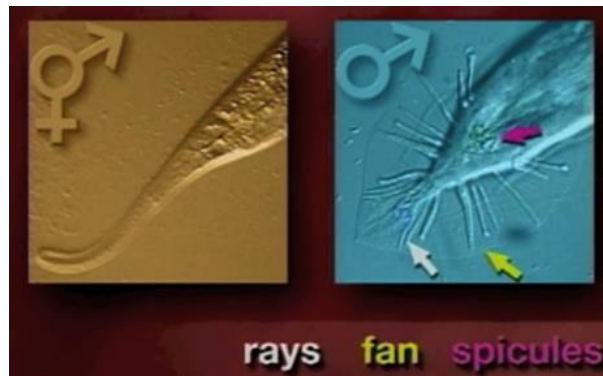
És **hermafrodita**: pot produir els seus propis oòcits i espermatozoides. Primer produeix esperma. Dirigeix l'esperma i l'emmagatzema a l'espermateca. Aquesta esperma esperarà a ser fertilitzada i produir embrions.



De fet, el nematode no és exactament hermafrodita, sinó que disposa de dos sexes: hermafrodita i mascle.



La gònada d'un hermafrodita és gran, com un tub destinat a la reproducció. La gònada masculina també és llarga, va per tota la cua, però més petita, ja que només ha de produir esperma, i l'hermafrodita també ha de produir oòcits.



La cua del mascle és el seu òrgan principal, és el que utilitza per inseminar els hermafrodites. Els rajos són estructures que permeten al mascle trobar a l'hermafrodita i envoltar-lo per trobar la seva vulva. Les espícules serveixen per comunicar-se amb l'hermafrodita durant el contacte i mantenir-se adherit.

Els espermatozoides d'aquesta espècie són més complexos que els humans. Tenen les seves pròpies proteïnes que poden introduir dins l'hermafrodita. Aquestes proteïnes indueixen l'ovulació i la meiosi. És a dir, tenen un paper important en la reproducció, no només aporten material genètic.

Es va veure que alguns mascles tenien més dificultat per trobar la vulva de l'hermafrodita que d'altres. Després es va observar que el gen que produïa aquesta dificultat era molt similar al gen necessari en humans per generar els ronyons.

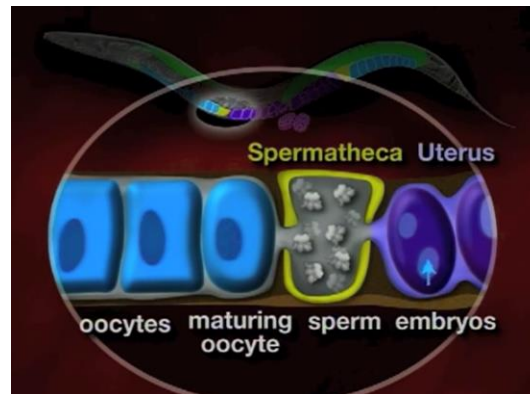
El que es vol destacar és que sovint es comparteixen seqüències gèniques amb altres espècies, però que aquest gens poden tenir diferents funcions.

Cicle vital dels cucs hermafrodites, amb i sense mascles

Els hermafrodites poden produir tant esperma com oòcits. Es pot autofertilitzar i autoreproduir-se. De vegades, però, es pot generar progènie masculina (un 0.2% dels casos).

Quan hi ha un mascle en la població, el mascle produeix esperma i l'hermafrodita produeix oòcits. Aleshores es fertilitzen, i obtenen una progènie de 50% mascles i 50% hermafrodites (la mateixa proporció que en la generació parental).

L'hermafrodita pot obtenir l'esperma tant d'ell mateix com d'un mascle. Quan la rep l'emmagatzema a una estructura anomenada espermoteca. A un costat d'aquesta espermoteca té un oòcit madur i, anteriorment a aquest, un seguit d'oòcits immadurs. A l'altre costat hi té l'úter. Així, quan els oòcits estan madurs, passen per l'espermoteca i arriben a l'úter fertilitzats, com a embrions.



Quan l'esperma fecunda l'oòcit es dona la **polarització** de l'animal. El costat per on entra esdevindrà la cua, i l'altre costat el cap (a partir de l'oòcit). Els corpuscles polars provinents de l'oòcit se situen a la part més anterior de l'embrió primerenc. Són els productes de la meiosi que no són utilitzats com a gàmetes.

Quan hi ha la divisió cel·lular després de la fusió dels nuclis, l'embrió segueix creixent dins l'organisme hermafrodita. Posteriorment l'allibera en forma d'ou, aproximadament 20 vegades més petit que ell.

Aquest nou organisme, però, serà mascle o hermafrodita?

Determinació del sexe

Els nematodes determinen el sexe contant el nombre de cromosomes X. Si tant l'espermatozoide com l'oòcit contenen un cromosoma X, l'embrió serà hermafrodita (XX), mentre que si l'espermatozoide no té cromosoma X i l'oòcit té un cromosoma X, l'embrió serà mascle (XO).



El procés s'estudia mitjançant mutacions. Es posa un cuc mutat en una placa i s'estudia la seva progènie. Si hi ha mutacions que produeixen un canvi de sexe a l'animal, com per exemple que un organisme XX sigui mascle o un XO sigui hermafrodita, es poden trobar els gens involucrats en la determinació del sexe. Tots els gens, ja siguin per desenvolupar un mascle o un

hermafrodita, es torben en tots els organismes. El que és important és quins gens estan actius i quins inactius.



Mascles i hermafrodites comparteixen 5 parells de cromosomes autosòmics. El sexe es determina segons la **relació entre el nombre de cromosomes X i els autosòmics**, la ploidia.

- Quan hi ha un sol cromosoma X, la relació és 1:2 (0.5). Això provoca el desenvolupament d'un mascle.
- Quan hi ha dos cromosomes X, la relació és 2:2 (1). Això provoca el desenvolupament d'un hermafrodita.

Aquesta relació es manté quan es generen organismes tetraploides, per exemple. En aquest cas, un organisme amb 2 cromosomes X és un mascle, i un que en té 4 és hermafrodita. Igual que en el cas de la *Drosophila melanogaster*.



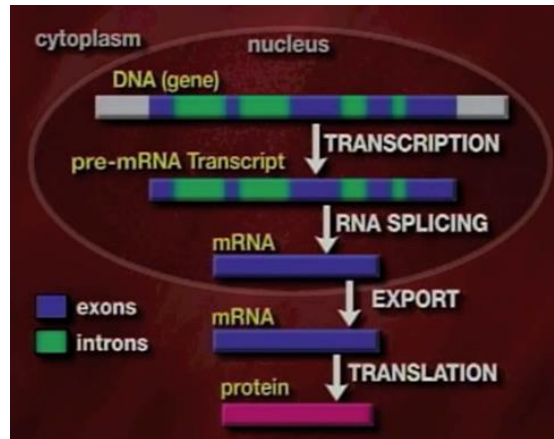
El gen *xol-1* és el que detecta aquests valors, el primer gen que determina el camí del sexe de l'embrió. Aquest gen s'activa quan la relació és de 0.5, de manera que és essencial per generar un mascle. En canvi, s'inactiva quan la relació és 1.

Els cromosomes X produeixen proteïnes anomenades **XSE** (*X signal elements*). Els autosomes també produeixen unes proteïnes concretes. Es dona com una competició entre les proteïnes dels diferents orígens (sexual o autosòmic), de manera que si només hi ha un cromosoma X, les proteïnes autosòmiques són dominants, i si n'hi ha dos, dominen les sexuals (XSE).

Quan es comencen a eliminar XSE d'un hermafrodita, no es detecta la relació adequada de manera que es pot desenvolupar un mascle amb informació genètica d'hermafrodita. I al revés, quan s'introdueixen XSE en un mascle, aquest pot esdevenir hermafrodita.

El codi genètic

Els gens són transcrits per produir un pre-mRNA. Aquest té parts de gens que codifiquen per proteïnes, anomenades exons, i parts que no codifiquen per res, anomenades introns. Aquests introns són eliminats mitjançant un procés anomenat *splicing*. El mRNA és importat llavors fins al citoplasma, on es produeixen proteïnes.



Els gens poden ser regulats en qualsevol d'aquests passos. Els XSE poden ser reprimits per qualsevol d'aquests mecanismes de regulació.

En la transcripció, la RNA polimerasa es desplaça per la cadena de DNA i genera el transcrit del pre-mRNA. Una molècula repressora és capaç de bloquejar la RNA polimerasa, ja sigui en la unió o en el desplaçament. Els XSE del cuc són repressors d'aquest tipus.

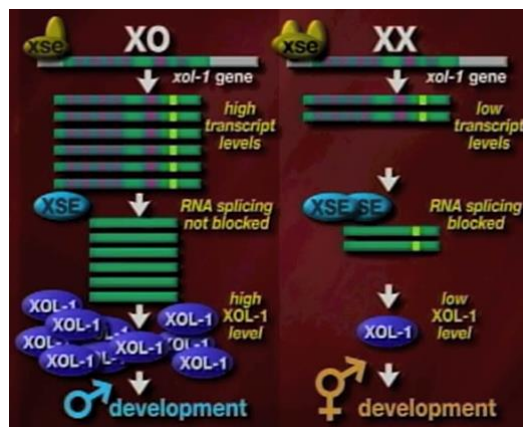
Quan els XSE estan presents en una única dosi, com en el cas dels mascles, encara permet la transcripció de *xol-1*. Quan la dosi és doble, la transcripció es veu molt reduïda i és molt més lenta.

Tot i així, la diferència entre XO i X és tan complexa que no es pot explicar amb un sol mecanisme. Hi ha un altre mecanisme present, l'*splicing*. Quan hi ha una sola dosi de XSE, es pot donar l'*splicing*, de manera que es pot obtenir el transcrit funcional. En canvi, amb presència de la doble dosi de XSE s'obté un transcrit no funcional. De fet, un intró específic és sensible al XSE, l'**intró VI**.

Així doncs, veiem que no hi ha un mecanisme treballant sol, sinó que són múltiples mecanismes treballant simultàniament. I és molt important per determinar el sexe. Si el sexe no es determina correctament, no es pot portar a terme una correcta reproducció.

Com a conseqüència a aquests processos tenim que els mascles (XO) disposen d'alts nivells de *xol-1*, i en els hermafrodites el nivell és molt menor.

Aquest esquema ho expressa gràficament:



Els baixos nivells de *xol-1* en hermafrodites són importants perquè tenen un paper rellevant en el desenvolupament. És un altre exemple en què la natura utilitza una molècula en més d'un sentit. Això suposa un estalvi en la codificació de molècules en els gens.

3. El sexe i la mort

Per Barbara J. Mayer

S'ha vist en el cas del nematode que els hermafrodites tenen dos cromosomes X (XX). És a dir, tenen dos còpies de cada gen, una doble dosi. Això pot ser mortal. Com pot el cuc, doncs, suportar aquest fet sense arribar a la mort?

Compensació de dosis

Abans de tot, Barbara Mayer introdueix una síndrome humana causada per una trisomia en el cromosoma 21, la síndrome de Down. Això suposa als malalts una possible mort infantil, problemes de desenvolupament, entre altres, per un **excés d'informació genètica**. Aquest problema és equiparable a la presència de més d'un cromosoma X.

Els humans també tenim aparentment aquest problema, ja que les dones tenen doble dosi del cromosoma X (XX). Hi ha d'haver un procés per igualar la informació que es troba en els cromosomes sexuals dels dos sexes, ja que ambdós necessiten productes del cromosoma X en la mateixa quantitat.

En el cas dels humans això se soluciona mitjançant la inactivació del cromosoma X. Un dels cromosomes és enrotllat de forma inactiva formant el **corpúscle de Barr**, on la majoria però no tots els gens estan inactivats. Tots els cromosomes menys un s'inactiven.

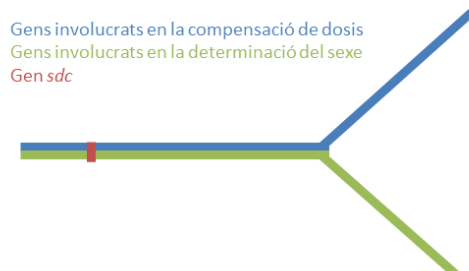
Els nematodes segueixen un mètode diferent. Els dos sexes (mascle i hermafrodita) han de tenir compensació de dosis. Per tant, en el cas dels hermafrodites, cada un dels cromosomes X només està activat un 50%, **la transcripció està reduïda a la meitat**. Si no és capaç de fer aquest pas, el cuc no sobreviu. Un excés de cromosomes X provoca la mort.

Si es provoca al laboratori una mutació en la compensació de dosis, l'hermafrodita, doncs, mor o queda més curt i xato. Si sobreviuen té una sobredosi de material transcrit. A més a més, no només hi ha una mutació en la compensació de dosis, sinó que també hi ha una mutació en la determinació del sexe.

Hi ha dos classes de gens afectats:

- Gens **dpy** (*dumpy*, curts i xatos): només involucrats a la compensació de dosis
- Gens **sdc** (*sex and dosage compensation*, sexe i compensació de dosis): involucrats també en la determinació del sexe

En el nematode hi ha una via bifurcada per la determinació del sexe i la compensació de dosis.



Quan *sdc* està mutat, es determina el sexe masculí, i la compensació de dosis dels gens està inactiva. Així, la transcripció de X és massa alta, cosa que provoca la mort. Per tant, mutants XX pel gen *sdc* d'un cromosoma X són mascles morts.

Quan hi ha una mutació en un gen que només es troba en la branca de la determinació del sexe, hi ha desenvolupament masculí però en canvi sí que hi ha compensació de dosis. Així, la transcripció del cromosoma X es veu reprimida a la meitat. Per tant, mutants XX per un gen de la determinació del sexe d'un cromosoma X són mascles.

Quan hi ha una mutació en un gen que només es troba en la branca de la compensació de dosis, hi ha desenvolupament hermafrodita però en canvi no hi ha compensació de dosis. Així, la transcripció del cromosoma X és massa elevada, cosa que provoca la mort. Per tant, mutants XX per un gen de la compensació de dosis d'un cromosoma X són hermafrodites morts.

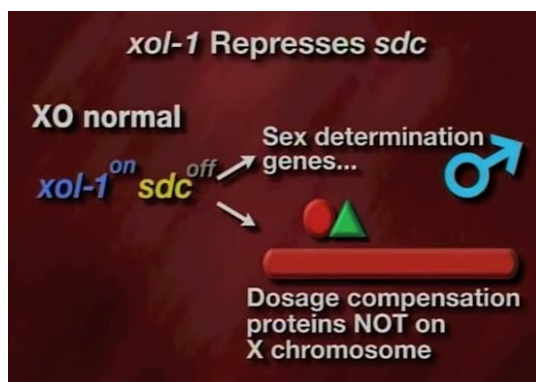
Funcionament de la compensació de dosis

Els gens *sdc* activen la compensació de dosis perquè les proteïnes de *sdc* recluten les proteïnes de compensació de dosis al cromosoma X. La compensació de dosis és activada quan aquestes proteïnes s'uneixen a un cromosoma X d'un hermafrodita i reprimeixen la transcripció.

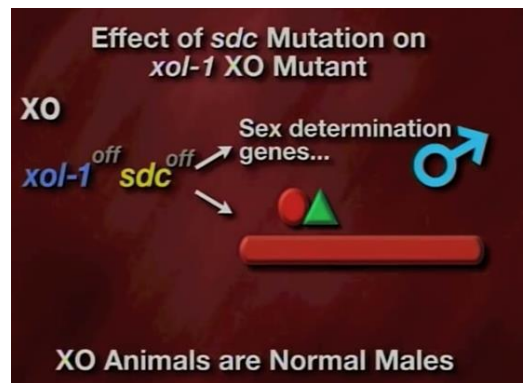
Però aleshores, perquè no té lloc aquesta compensació de dosis en els mascles?

Això és perquè el gen *xol-1*, a part d'activar-se quan l'embrió ha de ser mascle, també inactiva la compensació de dosis en el mateix cas, o l'activa en el cas dels hermafrodites. *Xol-1* controla també *sdc*.

És letal no tenir *xol-1*. Si hi ha una mutació a *xol-1*, aquest es trobarà inactiu en un animal XO. Aleshores, els gens *sdc* estaran activats. Tindrà lloc un hermafrodita mort per poca expressió del cromosoma X.



Si en aquest cas s'inactiven els *sd*, té lloc un desenvolupament masculí i l'animal sobreviu perquè no pot procedir la compensació de dosis.



El procés de compensació de dosis té els orígens en un procés ben diferent, la segregació de cromosomes.

La mitosi i la compensació de dosis

L'objectiu de la mitosi és la correcta distribució i partició del DNA entre les cèl·lules filles. Per portar a terme aquest procés els cromosomes s'han de replicar i s'han de segregar a dues cèl·lules diferents. En aquest procés hi ha diferents passos: interfase, profase, metafase, anafase i telofase.

Al principi de tot, just després de la replicació, els cromosomes estan desempaquetats i aparentment desorganitzats en el nucli. Quan comença la profase es comencen a compactar, en metafase se situen al pla equatorial de la cèl·lula, després en anafase es comencen a separar les cromàtides germanes (cada una a un dels pols de la cèl·lula) mitjançant el fus mitòtic, i finalment a la telofase arriben als pols i es comencen a descondensar.

És un procés complex. Hi ha un complex proteic encarregat de la condensació i descondensació mitòtica dels cromosomes. Té un paper molt antic, i es considera que va des dels llevats fins els humans. Aquest complex és molt similar al complex implicat en la compensació de dosis.

Quan aquestes proteïnes s'uneixen a qualsevol cromosoma, provoquen la seva condensació. Aquesta condensació és totalment essencial per a la normal segregació del material genètic.

El complex encarregat de la compensació de dosis té 4 proteïnes que són molt semblants a les mencionades anteriorment. Les altres 3 proteïnes del complex són les ja conegudes *scd* (1, 2 i 3). Una de les proteïnes del complex, anomenada *mix-1*, manté el seu paper original en la mitosi. Té dues tasques en una mateixa cèl·lula: pot estar involucrada en la compensació de dosis dels cromosomes X en hermafrodites (quan l'embrió té unes 40 cèl·lules), i abans d'això es troba implicada en el procés de mitosi, quan es troba associada a tots els cromosomes.

Com *mix-1* pot realitzar aquestes dues tasques sense confondre's?

Mix-1 treballa conjuntament amb una altra proteïna, anomenada *dpy-27*, que es dedica únicament a la compensació de dosis. Per tant, quan es troben unides, realitzen únicament aquesta tasca.

Quan *mix-1* es troba unida a una altra proteïna, ***smc-4***, pot portar a terme el seu paper en la mitosi, ja que aquesta només intervé en aquest procés.

Quan *dpy-27* s'uneix a *mix-1* en presència de *sdc-2*, el complex es pot unir a un dels cromosomes X i reprimir la seva transcripció. Contràriament, quan s'uneix a *smc-4*, pot intervenir en la condensació dels cromosomes.

Mentre *mix-1* es troba tant en cromosomes sexuals com en cromosomes mitòtics, *smc-4* només se sintetitza en moments en què la cèl·lula està a punt d'entrar en mitosi, i es troba principalment en cromosomes condensats. Per tant, *smc-4* es troba juntament amb *mix-1* en cromosomes mitòtics, però no en els cromosomes X.

La meiosi i la compensació de dosis

Algunes de les proteïnes també es troben involucrades en meiosi. La proteïna anomenada ***dpy-28*** també té dos papers: la compensació de dosis i la meiosi.

Recordem la meiosi: un organisme diploide duplica el seu material genètic, de manera que esdevé tetraploide. Els cromosomes homòlegs s'uneixen de manera que les cromàtides germanes de cromosomes diferents fan la sinapsi (intercanvien fragments de material genètic). Posteriorment, seguint diferents passos, acaben segregant les 4 cromàtides dels 2 cromosomes homòlegs a 4 cèl·lules filles haploides diferents.

Dpy-28 es troba entre els dos cromosomes homòlegs durant la recombinació, la sinapsi. És com la "cola" que manté junts els cromosomes homòlegs, aparellats, de manera que les cromàtides germanes poden intercanviar material genètic.

Quan *dpy-28* falta, la recombinació no té lloc en un sol punt, sinó que en múltiples punts. Es perd la regulació habitual, de manera que augmenta la freqüència de recombinació meiótica.

L'evolució

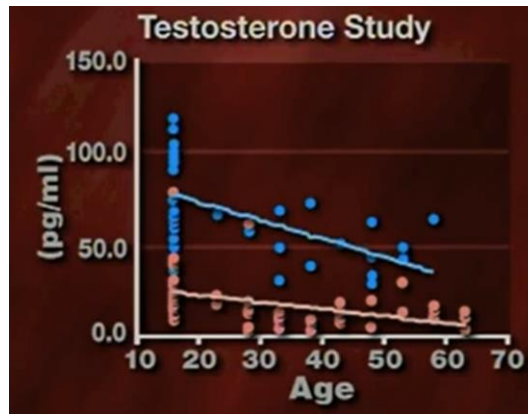
La compensació de dosis ha evolucionat des de processos cromosòmics presents en el cuc abans de la compensació de dosis. Hi ha hagut una evolució del paper en les proteïnes involucrades en el procés.

El missatge a destacar és que hi ha **unitat de vida**. Molts dels processos que tenen lloc en els cucs són molt similars que els que es troben en humans. Així, podem estudiar els processos que tenen lloc al nostre cos mirant organismes molt petits i més difícils de manipular. Encara més, podem veure l'evolució en acció, ja que observem que una tasca prové d'una tasca anterior.

4. L'evolució sexual. De X a Y

Per Dr. David Page

El nivell de **testosterona** en humans té el seu punt més alt cap als 15 anys, i va disminuint amb l'edat.



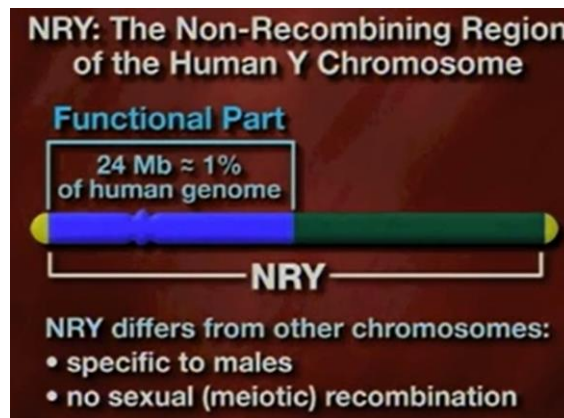
La distribució dels valors de testosterona se solapen entre homes i dones, tot i que la mitjana en homes és unes 3-4 vegades superior al de les dones. La testosterona té importància en ambdós sexes. Aleshores, què és el que fa que un individu tingui sexe masculí?

Què determina el sexe masculí?

El gen **SRY**, determinant del sexe masculí, s'expressa només en un únic moment, en una gònada bipotencial (potencialment tant mascle com femella), a les 6-7 setmanes del desenvolupament embrionari.

El cromosoma Y ha estat mal entès durant molts anys. Quins altres gens es troben al cromosoma Y humà, i quines són les seves funcions?

Després d'anys sense entendre el cromosoma Y, es va intentar estudiar en el Projecte Genoma Humà. Aquest cromosoma ha estat seqüenciat i s'ha fet el seu mapa genètic.



La major part del cromosoma Y, la seva part central, és l'anomenada **NRY** (*Non-Recombining Region*, regió no recombinant). Tota aquesta secció és la part que no es recombinava amb el cromosoma X durant la meiosi. La secció **NRY** difereix dels altres cromosomes perquè:

- És específicament masculina
- No porta a terme la recombinació sexual durant la meiosi

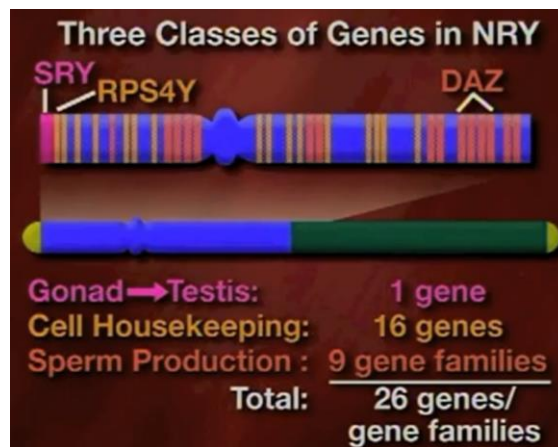
Si no pateix recombinació, això vol dir que el cromosoma Y s'hereta del pare sense canvis. És un aspecte més relacionat amb la clonació que amb la reproducció sexual. El cromosoma Y, doncs, es reproduïx asexualment.

La part funcional del cromosoma Y està composta per 24 milions de parells de bases i suposa l'1% del genoma humà.

Al *NR1* hi ha 3 classes de gens:

1. El gen *SRY*, que provoca que les gònades esdevinguin testicles.
2. Un conjunt de 16 gens que codifiquen per proteïnes involucrades en funcions essencials de la cèl·lula. Un exemple és el *RPS4Y*, que codifica per un component del ribosoma, on les proteïnes són traduïdes, sintetitzades.
3. 9 famílies de gens que contribueixen en la producció d'esperma. 4 d'aquests gens són els anomenats *DAZ*.

El cromosoma Y, doncs, és un cromosoma molt especialitzat que conté 26 famílies de gens.



Els 16 gens que codifiquen per proteïnes essencials tenen còpies també en el cromosoma X.

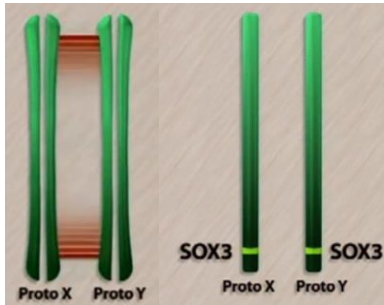
Evolució del cromosoma Y

El cromosoma Y va trigar 300 milions d'anys en generar-se. Els cromosomes X i Y codifiquen per aspectes molt diferents. Mentre el cromosoma X té uns 1000 gens, el Y només té 26 famílies de gens i és molt més curt. Però això és ara, 300 milions d'anys enrere eren **idèntics**.

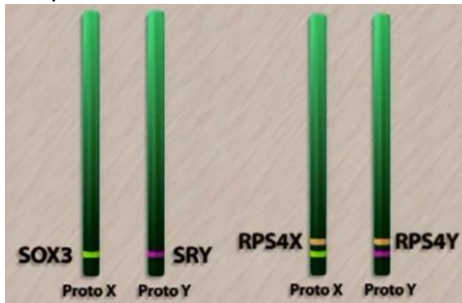
Fa 300 milions d'anys, existien mascles i femelles de les espècies d'aleshores, però el sexe estava determinat per la **temperatura en què s'incubava l'ou**. No hi havia cromosomes sexuals, només autosomes. Aleshores, un gen determinant del sexe masculí va sorgir a partir d'una mutació d'un gen preexistent (***SOX3***) en un dels membres d'un parell d'autosomes corrents. Aquest parell d'autosomes van esdevenir X i Y, i el gen determinant del sexe masculí, el *SRY* que coneixem avui en dia.

El gen *RPS4X* està molt proper en el *SRY* del cromosoma Y i el *SOX3* del cromosoma X. El cromosoma Y va portar a terme una sèrie d'**inversions** (intercanvis entre els extrems superior i inferior). Com a conseqüència d'aquestes inversions, els cromosomes X i Y ja no es poden alinear correctament. Quan el cromosoma Y vol intercanviar un fragment, el X no el pot rebre, de manera que Y es va fent més i més curt. Així, la recombinació només pot tenir lloc a les regions que encara es poden aparellar correctament: els extrems.

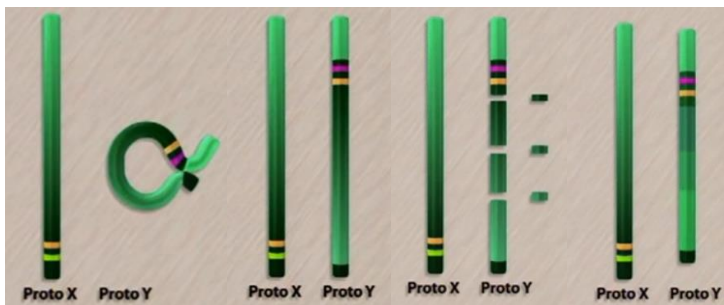
Inicialment trobem:



Després de la recombinació:



Les inversions i les delecions:



Després d'això, les recombinacions es donen de la següent forma, aparellant els extrems dels cromosomes sexuals:



Aquest procés té lloc diverses vegades al llarg de la història, de manera que es va reduint la capacitat d'aparellar-se amb el cromosoma X. Dos cromosomes X encara es poden recombinar en la meiosi femenina. En algun punt de la història es dona una addició de gens en ambdós cromosomes, cosa que permet seguir aquestes inversions i delecions.

El gen per a la gènesi d'esperma (*dazl*) encara es trobava en un cromosoma autosòmic en l'aparició dels primats. Una còpia d'aquest gen es va inserir en el cromosoma Y i es va duplicar en aquest dues vegades, fins a 4 còpies.

Així doncs, obtenim els gens *SRY*, *RPS4Y* i 4 còpies del *DAZ* en el cromosoma Y.

La perillositat de les delecions

Aquesta evolució tenia una part perillosa. Les delecions en el cromosoma Y són la causa més comuna d'**infertilitat masculina**.

La infertilitat és un fenomen molt comú: 1 de cada 6 parelles americanes té problemes de fertilitat, ja sigui en el cas de l'home, de la dona o una combinació dels dos. Significa la inhabilitat d'una parella per concebre després d'un any d'intentar-ho. Els homes infèrtils són els que disposen d'esperma amb una quantitat molt baixa o nul·la d'espermatozoides.

A alguns homes (XY) amb pocs espermatozoides en la seva esperma els falta una part del seu cromosoma Y. El gen que falta no pot ser el *SRY*, ja que aleshores serien fenotípicament dones. Hi ha una freqüent delecio del gen *DAZ*. Aleshores, no es produeixen espermatozoides en quantitat.

Els testicles són un conjunt de túbuls, anomenats seminífers. Es necessiten 2 mesos per produir espermatozoides madurs amb el procés de la meiosi. La secció transversals dels túbuls seminífers dels homes amb manca del gen *DAZ* mostra una quantitat molt inferior d'espermatozoides.

Hi ha un procés de laboratori anomenat *Intracytoplasmic Sperm Injection*, *ICSI* (Injecció intracitoplasmàtica espermàtica). En aquest cas, l'espermatozoide és injectat directament dins el citoplasma de l'òvul. És una fertilització artificial. Un cop fecundat l'òvul, aquest s'injecta de nou a l'úter de la dona per portar a terme la gestació de l'embrió.

Com que el material genètic passa de progenitors a descendència, la delecio en el cromosoma Y és transmesa del pare al fill mitjançant la *ICSI*, encara que les filles tinguin el cromosoma X normal. Per tant, aquesta infertilitat, o poca producció d'espermatozoides, s'anirà transmetent de generació en generació, sempre de pare a fill.

Aleshores, què ha de fer una parella amb aquest problema? Si el pare té problemes d'infertilitat, segur que el fill també en tindrà. S'ha d'adoptar, considerar donadors d'esperma, seguir amb la fertilització artificial o només tirar endavant aquells embrions que siguin dones?

Conclusions

A partir de tots aquests coneixements, queden uns dubtes científico-ètics per resoldre. Ens hauríem de clonar, o hauríem de seguir amb la reproducció sexual? Ens hauríem de reproduir de manera natural, o hauríem de rebre el suport del laboratori?

Està clar que la reproducció és un procés altament complex amb implicació de molt material genètic diferent. Ha fet falta un llarg camí per part de la investigació a conèixer tot el que se sap fins ara, però encara queden molts passos per fer. La ciència i la tecnologia han de seguir endavant.