

## Inactivación del cromosoma X

### Introducción

Como todos sabemos, en los organismos cuya determinación del sexo se basa en el sistema XY, ya sea como en *Drosophila melanogaster*, en la que la determinación de su sexo vendrá determinada por el cociente entre el número de cromosomas X que presente y su ploidía, o como en mamíferos, donde normalmente un individuo XX desarrollará el fenotipo de hembra, y un XY el de macho, para evitar un desequilibrio entre la expresión de los genes ligados al cromosoma X, se pone en marcha un proceso llamado *compensación de dosis*.

En *D. melanogaster* por ejemplo, la expresión de los genes ligados al X por parte del macho se dobla, y por otro lado, en *Caenorhabditis elegans*, es la expresión génica del cromosoma X de la hembra la que se ve afectada, concretamente se reduce a la mitad, de manera que en ambos sexos se consigue una expresión equivalente.

En el caso de los mamíferos, la compensación de dosis es totalmente diferente, más compleja y sofisticada. Se trata de la inactivación del cromosoma X. Esta solo se da en células hembras normalmente, ya que presentan 2 cromosomas X, pero también se dará inactivación del cromosoma X en cualquier célula que presente alteraciones en cuanto al número de cromosomas sexuales (XXX, XXY...) En las células en las que la inactivación del cromosoma X (XCI) tiene lugar, encontraremos unas estructuras densas y heterocromáticas llamadas *corpúsculos de Barr*. Estos corpúsculos no son nada más que los cromosomas X compactados para que no se expresen. Se silenciarán tantos cromosomas X como haya en la célula menos 1, de manera que en una célula XX encontraremos un corpúsculo de Barr, y en una XXX 2.

### Inactivación del X

Esta inactivación del cromosoma X, se puede dar de dos maneras: al azar, como encontramos en humanos, o de manera predeterminada, como encontramos en mamíferos placentarios como canguros y demás marsupiales.

Una prueba de la inactivación del cromosoma X es el pelaje de los gatos calicó o caparazón de tortuga. En su caso, el color de su pelaje viene determinado por un gen

ligado al cromosoma X, de manera que si una hembra es descendiente de una madre naranja ( $X^R X^R$ ) y de un padre negro ( $X^N X^N$ ), su genotipo para este carácter será heterocigoto ( $X^R X^N$ ), de manera que las células que dejen activo  $X^R$ , presentarán color negro, y las que dejen activo  $X^N$  presentarán color negro.



Figura 1: Gato Calicó. Podemos apreciar el patrón irregular del color de su pelaje, fruto de la inactivación al azar de un cromosoma X. Esto explica porque la mayoría de gatos Calicó son hembras.

### Al azar

Este proceso de inactivación se da en una etapa muy temprana del embrión, cuando las células aún son totipotenciales y no se han diferenciado. En la XCI juegan un rol protagonista dos secuencias de ARN no codificantes llamadas *XIST* y *TSIX*. Estas dos secuencias son complementarias e inician el controlan el proceso de inactivación del X.

En cuanto a *XIST*, es un gen que al transcribirse da una secuencia de 17 kilobases que no da lugar a una proteína, como ya hemos dicho, no es codificante. Su expresión sólo la encontramos en células que contengan al menos 2 o más Xs, viéndose ésta aumentada en las que presenten más de 2 cromosomas X, ya que se tendrán que silenciar más cromosomas. Este ARN *XIST* permanece en el núcleo y es capaz de envolver y "abrigar" el cromosoma a partir del cual se ha transcrito. *XIST* sólo se expresará en el cromosoma X inactivo y no en el que permanezca activo, por lo tanto si un cromosoma X no presenta *XIST*, obligatoriamente será el otro el que se inactive, en otras palabras, la delección de *XIST* suprime la capacidad del cromosoma X para inactivarse. Además, se ha visto que la inserción de *XIST* en un autosoma causa su parcial inactivación.

Además de *XIST*, también encontramos *TSIX*, el compañero *antisentido* de *XIST*. *TSIX*, ("*XIST*" al revés), es una larga molécula de ARN que al igual que *XIST* no codifica para ninguna proteína. *TSIX* se transcribe en dirección opuesta a *XIST* y además su secuencia es complementaria a la de *XIST* en ciertos tramos de ahí que se le llame su compañero antisentido. Además, hay una relación inversa entre la expresión de *XIST* y *TSIX*. Cuando la transcripción de *TSIX* es reducida en un X, la expresión de *XIST* aumenta y lleva a la inactivación del mismo cromosoma X. Por otro lado, la sobreexpresión de *TSIX* por parte de un X previene aumentos en la expresión de *XIST* y bloquea su inactivación. Estos hechos sugieren que la expresión de *TSIX* es necesaria para antagonizar a *XIST* e impedir que este silencie al futuro X activo. Por lo tanto es lógico que si un cromosoma X lleva consigo una delección del promotor de *TSIX*, sea ese el que se inactive.

Podríamos decir que hay tres etapas en este proceso de inactivación del cromosoma X: el primero es el recuento de cromosomas X; el segundo: la selección del cromosoma X que se inactivará; y la tercera: la inactivación del cromosoma en sí.

Sabemos que la inactivación del cromosoma X empieza en una región muy concreta de dicho cromosoma llamada *XIC* o *centro de inactivación del cromosoma X* y más tarde se esparce por todo el cromosoma. El resultado final de este proceso es un cromosoma X heterocromático, es decir, altamente condensado; pero no todos los genes se inactivan. Hay aproximadamente una docena de genes que permanecen activos en el X inactivo, y uno de ellos se expresará únicamente en éste último, este gen es *XIST*.

El modelo que se propone ahora de este proceso es así: antes de la elección, *XIST* y *TSIX* se expresan en ambos cromosomas. Cuando la decisión ya se ha tomado, la transcripción de *TSIX* disminuye en un cromosoma, el pre-inactivo, consecuentemente, la transcripción de *XIST* se empieza a acumular y a envolver el  $X_i$ . Poco después se para la transcripción de *XIST* y *TSIX* en el X activo, de manera que el cromosoma X inactivo queda envuelto, "abrigado" por *XIST*. Éste además de abrigar al X inactivo, induciendo una mayor compactación del ADN, induce unas modificaciones epigenéticas en el ADN, unas metilaciones que también impedirán la transcripción del material genético contenido en el X inactivo. Estas modificaciones son hereditarias y todas las células

descendientes de las que por primera vez silencian uno de sus cromosomas al azar, silenciarán el mismo que sus células madres hayan silenciado.

Sobre la elección de que cromosoma se inactiva hay un modelo que dice que la región *Xite*, contenida en el XIC, se puede unir a un factor de bloqueo sintetizado en pequeñas cantidades por algún autosoma, la cantidad es la necesaria para que sólo se pueda unir a la región *Xite* de un cromosoma X. Siendo el que se une a ese factor el que permanecerá activo. Se ha observado que si eliminamos una región del cromosoma X que contenga *Xite*, ese cromosoma se inactivará inmediatamente.

### Predeterminada

En los mamíferos euterios o placentarios como pueden ser los marsupiales se da este tipo de inactivación del X. En este caso hay una inactivación preferencial del X paterno. Se sabe que ambos genes *XIST* y *TSIX* son muy importantes en la inactivación predeterminada en el ratón, pero también que los marsupiales no presentan ningún gen homólogo ni a *XIST* o *TSIX*. Como los marsupiales se separaron muy pronto evolutivamente del resto de mamíferos, podríamos decir que la aparición de estos dos genes y la inactivación al azar fue un avance evolutivo frente a la inactivación predeterminada de los marsupiales.

### Opinión personal

Este tema me pareció muy interesante cuando lo trataste en clase, y decidí ampliar un poco. Me ha fascinado el mecanismo de inactivación del X al azar: la cooperación entre *XIST* y *TSIX* y que después *XIST* envuelva al cromosoma X, lo metile e impida su expresión.

Creo que realmente la inactivación al azar es un avance evolutivo frente a la inactivación predeterminada o preferencial ya que además de caracteres como el color del pelaje de los gatos calicó, por ejemplo, ligados al cromosoma X hay genes que pueden causar una patología como el daltonismo o otras, de manera que al inactivar un cromosoma X al azar, en caso de que la hembra presente heterocigosis para ese gen, disminuimos la probabilidad de que el alelo perjudicial afecte a más células. Por ejemplo, una hembra que presente heterocigosis para el daltonismo y supongamos

que el alelo de dicha patología le proviene de la madre. Si se inactivara preferencialmente el cromosoma X del padre, todas las células expresarán el X materno y por tanto, el individuo presentará daltonismo en todas sus células. En cambio al inactivarse al azar, puede ser que haya células que inactiven el materno y por tanto no padezcan la enfermedad. Todo dependerá claro, del cromosoma X que se haya inactivado en las células que formen el globo ocular: si éstas han silenciado el X que contiene el alelo del daltonismo, ese individuo no será daltónico.