PATRONS DE BANDES I MAPES GÈNICS

Comunicació presentada el dia 21 de febrer de 1980

per

ANNA ESTOP I GRAELLS, MONTSERRAT GARCIA I CALDÉS i MONTSERRAT PONSÀ I FONTANALS

Institut de Biologia Fonamental i Departament de Biologia Cel·lular de la Facultat de Ciències, Universitat Autònoma de Barcelona

Les tècniques d'identificació de cromosomes o tècniques de bandes ens donen informació sobre la morfologia individual de cada cromosoma en forma d'un patró de bandes únic per a cada parella de cromosomes homòlegs. Les bandes ens permeten establir comparacions entre cromosomes de diferents espècies.

Això s'ha fet exhaustivament en els primats (EGOZCUE i col., 1973; DUBILLAUX, 1979), cavalls (RYDER i col., 1978), rates salvatges (CAPANNA i col., 1976) i uns altres grups de mamífers. En general, tot i que hi ha excepcions, s'ha vist que les similituds morfològiques es presenten molt més sovint entre cromosomes d'espècies pròximes, de manera que en els mamífers, per exemple, les homologies cromosòmiques són molt clares entre l'espècie humana i els primats superiors. Les mones del Vell Món ocuparien l'escalafó següent. Les mones del Nou Món i els prosimis presenten menys homologies, tot i que hom se sorprèn del grau de parentiu cromosòmic que hi ha entre *Homo Sapiens* i *Microcebus murinus*, per exemple (DUTRILLAUX, 1979).

Les semblances a nivell citogenètic que s'han trobat entre complements cromosòmics d'espècies diferents, ha portat com a conseqüència el fet de plantejar-se quina és la relació que hi ha entre les homologies a nivell cromosòmic i el contingut gènic, és a dir, si els cromosomes que són homòlegs morfològicament contenen els mateixos gens.

Tradicionalment, els mapes cromosòmics s'obtenien amb estudis familiars. L'obtenció dels mapes s'aconseguia gràcies a l'existència de variació intraspecífica.

Actualment, hi ha tècniques (per revisió: RUDDLE i col., 1975; MC KUSICK i col., 1977) per a localitzar gens per via experimental. Hom pot utilitzar poblacions de cèl·lules somàtiques *in vitro* i fer estudis de recombinació somàtica. Aquests han progressat molt ràpidament al llarg dels últims anys, ja que s'han desenvolupat tècniques d'anàlisi de fenotips i genotips cel·lulars. La demostració de la possibilitat d'induir fusions cel·lulars ha estat el descobriment més important de la genètica de les cèl·lules somàtiques. En realitat, les fusions vénen a ser un anàleg de la fusió de gàmetes: hom pot incorporar en una sola cèl·lula variants diferents i mutants al·lèlics de diversos orígens. Així com per a fer estudis familiars i de poblacions és necessària una variació intraspecífica, en els híbrids de cèl·lules somàtiques hom fa ús de la variació interespecífica; per exemple, les variacions en les mobilitats electroforètiques d'enzims específics. Tenint en compte que en aquests híbrids es dóna una pèrdua selectiva dels cromosomes d'una de les espècies i una expressió fenotípica dels gens estructurals, hom pot utilitzar en alguns casos aquest model experimental com una substitució de les poblacions naturals.

Aquests mètodes s'han aplicat a la cartografia dels cromosomes humans i han incrementat molt ràpidament el nombre de gens humans localitzats (per revisió: *Human Gene mapping* V). També s'han emprat en la cartografia dels cromosomes d'altres primats (GARVER i col., 1978; ESTOP i col., 1978a; PEARSON i col., 1978), de rosegadors i altres mamífers *(Report of the Committee on Comparative Gene Mapping).*

De la comparació de les distribucions de gens i la morfologia cromosòmica de diferents espècies en diem cartografia comparativa de cromosomes. Aquí s'han escollit algunes dades que poden ser representatives per a il·lustrar el funcionament de l'evolució cromosòmica i gènica en els primats superiors i mones del Vell Món, ja que en aquests grups es poden establir comparacions cromosòmiques fàcilment.

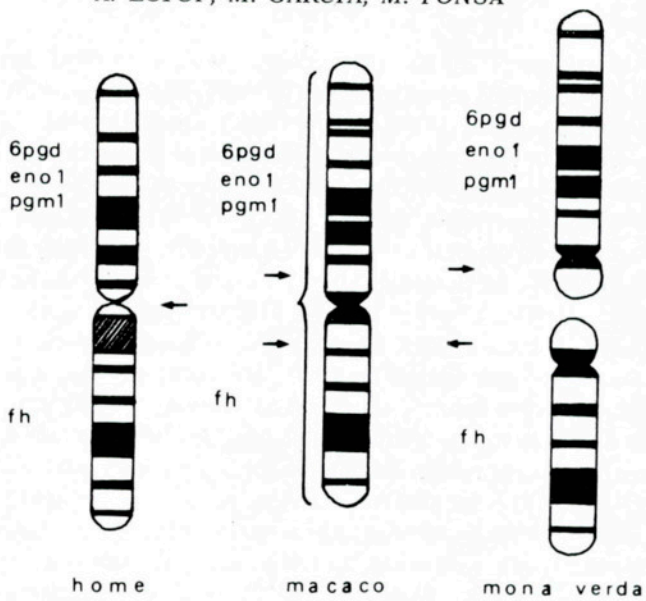
Hi ha cromosomes que morfològicament són semblants o fins i tot idèntics; n'hi ha d'altres que es poden fer semblants si els fem passar a través d'una reestructuració cromosòmica. Entre els primers, els cromosomes conservatius, podem considerar-hi el 12 i el X. El cromosoma 12 humà es veu representat en el cariotip de tots els primats superiors i les mones del Vell Món amb un patró de bandes pràcticament invariable. S'ha vist que aquest conté els següents gens estructurals en el braç curt: lactat-deshidrogenasa-B (LDH-B), peptidasa B (pep B) i trifosfat isomerasa (TPI); gliceraldehid-3-fosfatdeshidrogenosa (GAPD) i citrat sintetasa (CS) en el braç llarg. Doncs bé, aquest grup sintènic es troba també en el cromosoma 12 de totes les altres espècies de primats estudiades fins ara, malgrat que no hi ha dades sobre la localització regional.

El cromosoma X és un altre cromosoma totalment conservatiu en aquestes espècies. El grup sintènic humà: fosfoglicerat kinasa (PGK), α-galactosidasa (α-Gal), hipoxantina-fosfat-ribosil transferasa (HPRT) i glucosa-6-fosfat-deshidrogenosa (G6PD) es troba repartit en el braç llarg del X i també és present en totes les espècies esmentades.

Entre els cromosomes que es poden fer homòlegs per mitjà d'una reestructuració es troben l'1 i el 2. El cromosoma 1 del cariotip humà, és un cromosoma metacèntric. Si hi posem al costat els cromosomes 1 dels pòngids i del macaco, s'han de col·locar invertits, és a dir, el braç llarg a dalt i el curt a baix. Sembla que si hom considera una inversió pericèntrica que segurament va tenir lloc en el cromosoma que donaria a l'1 humà, els cromosomes són homòlegs totals. Quant a la mona verda, una altra mona del Vell Món com el macaco, el cromosoma 1 és representat per dos acrocèntrics homòlegs del braç llarg i curt, respectivament (ESTOP i col., 1978b). La distribució dels gens és la següent: 6-fosfoglucodeshidrogenasa (6PGD), fosfoglucomutasa-1 (PGM-1) i enolasa-1 (Eno-1) en el braç curt del cromosoma 1 humà i en el cromosoma acrocèntric de la mona verda homòleg. Fumarat hidratasa (FH) és localitzat en el braç llarg del cromosoma humà i en el acrocèntric homòleg en la mona verda. Aquestes dades ens indiquen la conservació de la distribució dels gens; no ens aclareixen, tanmateix, la direcció de la reestructuració cromosòmica (fig. 1).

Un altre exemple semblant és el del cromosoma 2, que en el cariotip humà és un cromosoma submetacèntric. En tots els altres primats superiors i mones del Vell Món, es troba representat per dos cromosomes acrocèntrics, la qual cosa ens indica que es va produir una fusió entre els dos cromosomes acrocèntrics després d'haver-se separat el primat que donaria lloc a l'*Homo Sapiens*. La distribució gènica és la següent: malat-deshidrogenasa (MDH) és en el braç curt del cromosoma 2 humà i en l'acrocèntric pressumpte homòleg en la resta de les espècies i isocitrat-deshidrogenasa (IDH) és en el braç q del 2 humà i en l'homòleg corresponent en les altres espècies.

Fins ara s'han vist les dades de distribució de gens en espècies entre les quals és possible d'establir comparacions cromosoma per cromosoma degut al fet que les homologies cromosòmiques són molt patents. Es pot ampliar el camp fins a espècies amb les quals no és possible d'esbrinar l'existència d'homologies entre les bandes cromosòmiques, ja que estan separades per distàncies evolutives molt més importants i no és possible de reconèixer la filogènia dels cromosomes a excepció del X. Malgrat la manca d'homologies cromosòmiques clares, hom pot estudiar la presència dels grups sintènics humans en aquestes espècies. En aquest sentit s'ha treballat en uns quants mamífers: el be, la vaca, el gat, el cavall, l'hàmster xinès i el ratolí. Aquest últim ha estat estudiat exhaustivament.



de la mateixa quantitat de r-DNA.

FIG. 1. — zona de banda G positiva, zona polimòrfica, zona de banda G negativa. Els límits de la inversió pericèntrica que va tenir lloc en el llinatge que donaria el cromosoma 1 humà són assenyalats. La direcció de la següent reestructuració cromosòmica no és possible d'esbrinar: podria ser una fusió o una fissió. Els *loci* que codifiquen per la 6-fosfoglucodeshidrogenasa (6PGD), enolasa-1 (Eno-1) i fosfoglucomutasa-1 (PGM-1), són localitzats en el braç curt del primer cromosoma del cariotip humà. Fumarat hidratasa (FH) és en el braç llarg del mateix cromosoma. Tots aquests enzims són sintènics en el macaco i són localitzats en el cromosoma homòleg. Les dades enzimàtiques concorden també en la mona verda. La segregació és la següent: per una banda, el grup sintènic del 1p humà i fumarat hidratasa per l'altra.

En la taula 1 consten uns quants grups sintènics presents en determinades zones del cariotip humà. S'ha vist que alguns d'aquests són trencats en el ratolí com el grup sintènic del cromosoma 6 i el del braç llarg del 15. En el ratolí, hi ha més dades sobre d'altres grups sintènics que no han estat estudiats en la rest de mamífers. Si les dades es donen a l'inrevés, és a dir, tenint en compte quins enzims són sintènics en el ratolí, ens trobarem amb alguns exemples de grups que han estat trencats al llarg de l'evolució dels mamífers. Per exemple: el cromosoma 7 del ratolí té enzims de l'11, 15q i 19 humans, el cromosoma 9 en té del 12p, 15q i 6q i el cromosoma 5 en té del 4 i del 7 humans (veure taula 2). Per tant, enzims que en l'espècie humana no sols són situats en el mateix

cromosoma, sinó que també en el mateix braç, es troben separats en el ratolí. Sembla, doncs, que la conservació de grups sintènics en espècies pròximes (exemple: entre primats), és molt més patent que en grups més distants, com rosegadors i primats. Hi ha autors que han especulat sobre la distància en què haurien de trobar-se dos *loci* en el ratolí per ser sintènics en l'espècie humana. Sembla ser que una distància d'1 unitat de mapa assegura el lligament. *Loci* que fossin separats per 25 unitats o menys en el ratolí, podrien ser no lligats en l'espècie humana i els separats per més de 30 unitats no serien lligats amb tota certesa.

En resum, les dades ens corroboren l'existència dels mecanismes d'evolució cromosòmica, per una banda, i ens apunten la idea que cromosomes semblants morfològicament porten en realitat els mateixos gens. No hi ha cap excepció a aquesta regla.

Les dades apunten cap a un conservadorisme en la distribució del material genètic, tot i així, hom ha de tenir en compte que els *loci* estudiats corresponen a gens estructurats.

Una altra cosa certa també és que cromosomes diferents poden portar els mateixos gens, això s'ha vist quan es comparen les dades d'espècies relativament llunyanes.

TAULA 1. Aquesta taula considera grups sintènics humans de més de dos enzims. (+) Presència d'un grup sintènic determinat. (1/2) El grup sintènic humà considerat, és trencat en l'espècie en què s'estableix la comparació.

Grups sintènics humans comuns amb altres mamífers

Grup sintènic del cromosoma	Ratolí	Rata	Be	Vaca	Gat
HSA 1		+	+	+	
HSA 2					
HSA 6	1/2		+	+	+
HSA 12p	+		+	+	+
HSA 15q	1/2				+
HSA X	+	+	+	+	+

Grup sintènic del cromosoma	Hàmster xinès	Gorilla	Ximpanzé	Orangutà	Macaco	Mona verda
HSA 1	+	+	+	+	+	1/2
HSA 2		1/2	1/2	1/2	1/2	1/2
HSA 6	+	+	+		+	
HSA 12p		+	+	+	+	+
HSA 15q		+	+	+	+	+
HSA X	+	+	+	+	+	+

TAULA 2. Diferents grups sintènics humans són trencats en el ratolí, tal com els dels cromosomes 12, 15q i 6.

Grups sintènics humans en el ratolí	
Enzims dels cromosomes humans	Localització en el ratolí
HSA 11, HSA 15q i HSA 19	MMU 7
HSA 12p, HSA 15q i HSA 6p	MMU 9
HSA 4 i HSA 7	MMU 5

BIBLIOGRAFIA

1. EGOZCUE, J., ARAGONÉS, J., CABALLIN, M. R. i GODAY, C. — *Banding patterns of the chromosomes of man and gorilla.* «Ann. Génét.», 16, 207-212 (1973).
2. DUTRILLAUX, B. — *Chromosomal evolution in Primates: Tentative Phylogeny from* Microcebus murinus *(Prosimian) to Man.* «Hum. Genet.», 48, 251-314 (1979).
3. RYDER, O. A., EPEL, N. C. i BEN IRSCHKE, K. — *Chromosome banding studies of the Equidae.* «Cytogenet. Cell Genet.», 20, 323-330 (1978).
4. CAPANNA, E., GROPP, A., WINKING, H., NOACK, G. i CIVITELLI, M. V. — *Robertsonian metacentrics in the mouse.* «Chromosoma», 58, 341-349 (1976).
5. RUDDLE, F. H., CREAGAN, P. — *Parasexual approaches to the genetics of man.* «Ann. Rev. Genet.», 9, 407-486 (1975).
6. MCKUSICK, V. A. i RUDDLE, F. H. — *The Status of the gene map of the Human Chromosomes.* «Science», 196, 390-405 (1977).
7. Edinburgh Conference. *Human Gene mapping V,* 1979. Pròximament en publicació.
8. GARVER, J. J., PEARSON, P. L., ESTOP, A. M., DIJKSMAN, T. M., WIJNEN, L. M., WESTERVELD, A. i MEERA KHAN, P. — *Gene assignments to the presumptive homologues of human chromosomes 1, 6, 11, 12, and X in the* Pongidae *and* Cercopithecidae. «Cytogenet. Cell Genet.», 22, 564-569 (1978).
9. ESTOP, A. M., GARVER, J. J., PEARSON, P. L., DIJKSMAN, T. M., WIJNEN, L. M. i MEERA KHAN, P. — *Gene assignments to the homologues of human chromosomes 3, 4, 5, 7, 8, 10, 18, 19, 20, and 21 in the* Pongidae *and* Cercopithecidae. «Cytogenet. and Cell. Genet.», 22, 558-563 (1978a).
10. PEARSON, P. L., GARVER, J. J., ESTOP, A. M., DIJKSMAN, T. M., WIJNEN, L. M. i MEERA KHAN, P. — *Gene assignments to the presumptive homologues of human chromosomes 2, 9, 13, 14, and 15 in the* Pongidae *and* Cercopithecidae. «Cytogenet. Cell Genet.», 22, 588-593 (1978).
11. Report of the Committee on Comparative mapping. Human Gene mapping V.
12. ESTOP, A. M., GARVER, J. J. i PEARSON, P. L. — *Further studies on the comparative Karyology of the African Green and Rhesus monkeys.* «Genetica», 49, 131-139 (1978b).