

BREVE HISTORIA DEL CROMOSOMA, ELEMENTO FUNDAMENTAL EN LA TRANSMISIÓN DE LOS CARACTERES HEREDITARIOS Y EN LOS PROCESOS EVOLUTIVOS

Miguel Moreno Millán
Académico Correspondiente

RESUMEN

PALABRAS CLAVE

Transmisión de caracteres.
Cromosoma.
Historia.

Cuando el hombre se hizo sedentario y estableció comunidades allá por el Neolítico, comenzó a preguntarse cómo se transmitían las características de unas generaciones a otras y obtuvo, sin conocerlo, resultados positivos en el desarrollo de la domesticación de plantas y animales. Es hasta los siglos XIX y XX que no se conoció exactamente como se transmitían y a través de qué vehículo. Aparece el cromosoma como el orgánulo que se encarga de ello. En el presente trabajo se hace un breve resumen de su historia.

ABSTRACT

KEYWORDS

Transmission of characters.
Chromosome.
History.

When humans became sedentary and established communities around the Neolithic period, they began to question how characteristics were transmitted from one generation to the next and obtained, without knowing it, positive results in the process of the domestication of plants and animals. It was not until the 19th and 20th centuries that it was known exactly how they were transmitted and through which vehicle. The chromosome appeared as the organelle responsible for this. Here is a brief summary of its history.

INTRODUCCIÓN

Al abordar el tema del presente trabajo se me ocurre hacer una pequeña introducción en la que repasemos desde cuándo y qué respuestas ha dado el hombre histórico a preguntas sobre cómo se transmiten sus características a los hijos. Como sabemos por los descubrimientos arqueológicos de los últimos decenios en la zona

denominada «Creciente Fértil», básicamente sur de Turquía (yacimientos Göbekli Tepe, Nevali Cöri y otros muchos), durante el Neolítico (12.000-8.000 a.C.) comunidades de cazadores-recolectores construyen estructuras con apariencia de templos donde al parecer se reunían periódicamente. Según la hipótesis del descubridor del primero, Klaus Schmidt en 1994 (SCHMIT: 2000), el papel desempeñado por estas estructuras era religioso ya que en ellas se celebraban rituales asociados a las fuerzas animales, representados en los pilares del propio complejo templario. Actualmente esta hipótesis se encuentra en discusión ya que se propone que también eran asentamientos y no solamente lugares donde reunirse, lo que supone que habían dejado de ser cazadores-recolectores para ser comunidades sedentarias (BANNING: 2011). Sabemos también que desde que el hombre deja de ser cazador-recolector comienza a fijarse tanto en animales como en plantas para hacer acopio de alimentos, realizando lo que entendemos como «domesticación» tanto de unos como de otras. Obviamente, este proceso fue lento y largo, pero suponía fijarse en aquellos animales que poseyeran unas características que los hicieran fáciles de manejar y de igual forma buscando las plantas que les fueran más beneficiosas, en suma, modificando caracteres en su propio beneficio. Podemos pensar que de ahí a cómo transmite el hombre sus propias características a sus hijos no existe solución de continuidad y por lo tanto es lógico pensar que se haría muchas preguntas en ese sentido. De hecho, en mi opinión, todo ello conforma un proceso que lleva a la creación de grupos humanos cada vez más numerosos donde, al tener resuelto el problema de la disponibilidad de alimento, se introduciría el reparto de papeles dentro del grupo y, como consecuencia, el nacimiento de las primeras civilizaciones.

Pero es hasta la cultura griega que no encontramos pensadores que se hacían directamente la pregunta de cómo el hombre transmite sus propias características a sus hijos. Así, encontramos a Aristóteles (s. III a.C.) que pensaba que sólo se heredaban los caracteres del padre, siendo el papel de la madre semejante a la del tiesto en que germina una semilla; a Hipócrates (s. III-IV a.C.), que creía que la herencia se transmite por el semen (semilla) masculino y que tenía que existir otra sustancia equivalente femenina, más difícil de descubrir; o a Sócrates (s. III-IV a.C.), que suponía que los hijos no se parecen en nada a los padres, ya que, en sus propias palabras, «los hijos de los grandes hombres son generalmente inútiles y perezosos».

Hacia el siglo II d.C. los hindúes se dieron cuenta de que algunas familias presentaban propensión a padecer unas ciertas enfermedades, llegando a la conclusión de que la herencia se mantiene por muchas generaciones.

En el mundo árabe destacó Avicena (Abū ‘Alī al-Husayn ibn ‘Abd Allāh ibn Sīnā), eminente médico árabe del siglo X-XI que, como tantos otros pensadores, se inspiró en los conocimientos previos del Egipto antiguo para elaborar varios de sus tratados. Avicena no trata de dar respuesta a cómo se transmiten los caracteres, pero sí reflexiona sobre la infertilidad. Según él, la infertilidad podía tener un origen masculino o femenino, estando relacionada con una anomalía de los «espermias» producidos por el hombre o con una anomalía del tracto genital femenino o incluso con problemas psicológicos como la melancolía.

Durante la oscura Edad Media no existió ningún avance, manteniéndose los conceptos filosóficos y médicos de los griegos antiguos con el consiguiente estancamiento del conocimiento. Habrá que esperar hasta el Renacimiento cuando se producirá un extraordinario desarrollo de las ciencias.

Llegamos a los siglos XVII-XVIII en los que las cuestiones de cómo se transmiten los caracteres de generación en generación se plantean y se comienzan a dar respuestas. En este sentido tenemos que citar, cómo no, a William Harvey (1578-1657) (HARVEY en LOPEZ: 2010), que planteó la teoría embriológica sobre el desarrollo embrionario humano, a partir del crecimiento y diferenciación del ovocito. Esta teoría se contradecía con la teoría preformista existente en ese momento, según la que el futuro bebé preexistía como un ser humano preformado diminuto, llamado «homúnculo». Harvey planteó el concepto de ovocito, que no es la estructura que hoy conocemos como tal, sino más bien el resultado de la fecundación, haciendo referencia a la sentencia latina *ex ovo omnia* (todo procede de un huevo).

Con Anton van Leeuwenhoek (1632-1723) (VAN LEEUWENHOEK, A. en FORD: 1981) y el desarrollo de los microscopios, que él mismo construía y que abrió las puertas a la observación de estructuras microscópicas como mohos, bacterias o espermatozoides (a los que denominó animáculos), se completa todo lo básico para el planteamiento de teorías que explicasen cómo se transmiten los caracteres.

En 1665, Robert Hooke (HOOKE, R. en SHIMMIN y EDKINS: 2021) publica su libro «Micrographia» en el que acuñó, por primera vez, el término «célula». Para Hooke, la célula es una entidad biológica ya que representa la unidad que conforma el conjunto de las celdillas que él mismo observó en la textura del corcho. El término de célula deriva de la palabra latina «cella» o habitación pequeña.

En el presente trabajo se hace un breve repaso a cómo se ha llegado a conocer, en los últimos siglos, los mecanismos o estructuras a través de los cuales los caracteres pasan entre generaciones, en particular los cromosomas.

SIGLO XIX

«Omnis Cellula e Cellula». Así expresaba Rudolf Virchow (1821-1902) en 1855 (VIRCHOW, R. en BREATHNACH: 2002) un nuevo paradigma, que anulaba la teoría existente hasta el momento de cómo se originaban las células, la «Teoría Celular». Esta teoría, basada en el concepto de célula acuñado por Hooke, fue fundada a comienzos del siglo XIX por los investigadores Theodor Schwann (1010-1882) (SCHWANN, en WEBER: 2000) y Matthias Schleiden (1804-1881) (SCHLEIDEN: 1839) y según ésta, las células se podrían formar a partir de una «sustancia amorfa» denominada «Citoblastema». El nuevo concepto de que toda célula proviene de otra célula fue casi inmediatamente aceptado por la inmensa mayoría de los citólogos del momento. No obstante, aún se mantuvieron teorías como la de la «generación espontánea». Schleiden describió en 1845 cómo se producían «células de levadura» durante la «fermentación del jugo de grosella». Robert Remak (1815-1865) (REMAK en ANDERSON: 1986) y Rudolf Virchow rechazaron las teorías propuestas por Schwann y Schleiden, llegando el propio Virchow a expresar su famosa frase. Por otra parte, mientras científicos como Remak propusieron que existía una división nuclear directa, denominada posteriormente como división «amitótica», muchos investigadores a partir de la observación de que los núcleos aparentemente desaparecían en una fase de la división celular, volvían a parecer «ex novo» en las células hijas, aparentemente por una especie de «generación espontánea intracelular».

Durante las décadas de los setenta del siglo XIX y más concretamente en 1873, Friedrich Anton Schenider (1831-1890) (SCHNEIDER: 1873), describe detalladamente el mecanismo indirecto de división nuclear de-

nominado «cariocinesis». Walter Flemming en 1880, gran defensor de la división celular indirecta, publica un artículo en el que expresa un nuevo paradigma, «*omnis nucleus e nucleo*». Pero advierte que lo expresa así poniendo la salvedad «por lo que se sabe ahora». Fleming sin embargo admite la posibilidad de una generación libre de células, de una generación libre de núcleos, en suma, de una generación espontánea en general. Estas ideas se siguen manteniendo a lo largo de la segunda mitad del siglo. ¿Cómo es esto? Simplemente porque los nuevos paradigmas no explicarían cómo y cuándo las células y los orgánulos se forman por primera vez, algo que la antigua teoría lo había resuelto.

Muchos autores a lo largo del siglo XIX fueron dando forma al desarrollo de la Citología, de las estructuras celulares, de las células y de los mecanismos mediante los que se propagan las mismas. Así conceptos como mitosis, cariocinesis, citocinesis, elementos cromáticos, cromosomas, etc. fueron aceptándose por la comunidad científica del momento. Uno de los investigadores más relevantes de la segunda mitad del siglo fue sin duda Heinrich Wilhelm Gottfried von Waldeyer-Hartz (1836-1921). Este insigne profesor fue un excelente investigador en Anatomía, siendo Jefe del Instituto de Anatomía de la Universidad de Berlín entre 1883 hasta su retiro en 1917, y se interesó grandemente en el conocimiento de la



Fig.1. Heinrich Wilhelm Gottfried von Waldeyer-Hartz, año 1891. Fuente: Wikipedia.

citología y de las células neuronales, desempeñando un papel fundamental en el desarrollo de la teoría neuronal que nació como tal de la mano de Ramon y Cajal. Para nosotros, investigadores de la citogenética, es fundamental Waldeyer ya que fue el primer investigador en acuñar el término CROMOSOMA (CHROMOSOMEN, en alemán). Lo hizo en su trabajo publicado en 1888 titulado «*Ueber Karyokinese und ihre Beziehungen zu den Befruchtungsvorgängen*» (Acerca de la cariocinesis y su relación con los procesos de fertilización (WALDEYER: 1888). En este artículo hace una revisión amplia de los conocimientos hasta el momento sobre el núcleo celular y su comportamiento. Anteriormente a la acuñación del

término «Cromosoma» se empleaba el término «Chromatinelemente» (en alemán), (elementos cromáticos), que fue acuñado por Theodor Boveri y utilizado por toda la comunidad científica, incluso por el propio Waldeyer en el artículo citado en el que, por primera vez, equipara los dos términos proponiendo el término «cromosoma» en lugar de «elemento cromático» y en los que ocurre uno de los más importantes actos de la cariocinesis, la «división longitudinal».

Remontándonos un poco en el tiempo, en 1879 el científico alemán, citólogo y médico, Walther Flemming (1843-1905) (FLEMMING: 1880) observó, mediante el uso de determinados colorantes basófilos (anilinas), que la sustancia o material existente en el interior del núcleo celular aparecía fuertemente teñida, denominándola «Cromatina» (sustancia que se tiñe). Este mismo hecho ya había sido observado por otro investigador, Edouard Van Beneden (1846-1910) (VAN BENEDEN en Biografía <https://200.ulg.ac.be/vanbeneden.html>). Flemming definió la cromatina como la sustancia que forma el núcleo celular interfásico y que muestra unas determinadas propiedades de tinción. Además, hay que reconocerle también a Flemming el nombre de «mitosis» que dio al proceso de división celular.

Los primeros que consiguieron observar aquellos elementos cromáticos o cromosomas citados anteriormente fueron el botánico suizo Karl Wilhelm von Nägeli (1817-1891) (von NÄGELI en Biografía. <http://home.tiscalinet.ch/biografien/biografien/naegeli.htm>) en 1842 observando la división celular de plantas. Este insigne investigador es más conocido por su correspondencia no científica de 1866 a 1873 con el propio Gregor Mendel y fue asimismo profesor de Erich von Tschermak-Seysenegg (1871-1962), biólogo, botánico, genetista y agrónomo austríaco y codescubridor de las Leyes de Mendel en 1900. Posteriormente, en 1882, Edouard Van Beneden identificó en lombrices del género *Ascaris* (*Ascaris megalcephala*), presentes en el intestino de los caballos, la presencia de dos cromosomas.

Así pues, durante la segunda parte del siglo XIX se conocía la materia de que estaba formado el núcleo de las células, cómo se repartía entre las células hijas durante la mitosis, la aparición de los cromosomas en una fase de la mitosis e incluso el número de cromosomas de algunos animales como es el caso citado anteriormente de *Ascaris*. Pero la pregunta vigente en ese momento era de qué estaba formado ese material nuclear. El primero que dio una respuesta fue Johan *Friedrich Miescher* (1844-1895) (MIES-

CHER: 1871), biólogo y médico suizo, quien se trasladó a Tubinga (Alemania) para estudiar química fisiológica en el laboratorio de Felix Hoppe-Seyler. Investigó los núcleos de los leucocitos del pus de los vendajes quirúrgicos frescos en 1869 y observó una sustancia que precipitaba al añadir ácido y se disolvía con álcali. Este compuesto era rico en fósforo y al encontrarlo en los núcleos lo denominó «nucleína» (actualmente ácidos nucleicos), preparando así el camino para su identificación como los portadores de la información hereditaria. Miescher, por sus importantes trabajos, ha sido multitud de veces citado según han recogido Hall y Sankaran (HALL y SANKARAN: 2021). Posteriormente, otros investigadores como Albrecht Kossel (1853-1927), que trabajó tanto con Miescher como con Hoppe-Seyler, y que fue alumno, entre otros, de Wilhelm Waldeyer, prosiguieron las investigaciones sobre la nucleína (KOSSEL: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1910/kossel/lecture/>). A Kossel se le otorgó el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1910 por sus contribuciones en el desciframiento de la química de ácidos nucleicos y proteínas. Descubrió que la nucleína se componía de cuatro bases y moléculas de azúcar, estableciendo las bases de la estructura del ADN al estudiar nucleoproteínas mostrando que consistían en una porción proteica y otra no-proteica, los ácidos nucleicos. Con posterioridad, describió en éstos sus componentes, distinguiendo entre adenina, citosina, guanina, timina y uracilo de manera que Kossel definitivamente estableció las bases que condujeron a esclarecer la estructura del ADN, la molécula de la vida. Otros muchos investigadores, particularmente histólogos, botánicos, etc., se incorporaron a los estudios sobre el nuevo material. El botánico Eduard Zacharias (1852-1911) demostró en 1881 que la nucleína era parte integrante de los cromosomas siendo el primero que relacionó el concepto histológico de la cromatina con el químico de la nucleína, según recogió His en 1897 (HIS Y COL. Eds.: 1897).

Durante el siglo XIX también existía la inquietud e interés sobre cómo se heredan los caracteres de una generación a otra. Los citólogos investigaban sobre cómo conocer mejor las células y sus estructuras desde cualquier punto de vista, funcional, estructural, químico, desarrollando nuevas técnicas de tinción de los distintos orgánulos, desarrollando nuevos instrumentos para la observación microscópica, etc. Se conocía qué ocurría citológicamente en los procesos de la mitosis y de la meiosis, pero paralelamente y a pesar de todos los descubrimientos que se iban produciendo, existía un gran desconocimiento de cómo los caracteres se transmitían. ¿Qué teorías estaban en esos momentos vigentes que pudieran explicarlos?

Hay que señalar que existían muchas y dependiendo de sobre qué especies y sobre qué caracteres se esté hablando de herencia. Así mientras en el la especie humana, según Freud (SALCEDO: 2010), se puede observar que existen muchas discrepancias en cómo se heredaban caracteres que tenían más que ver con el comportamiento que con los fenotipos, en animales existían varias y muy diversas que intentaban explicar cómo los animales y las plantas evolucionan y cómo se transmitían sus características. No obstante, se hacían intentos de proponer teorías generales que explicasen la herencia como la teoría de la Pangénesis de Darwin, la de la idioplasma de Nägeli o la de las unidades fisiológicas de Spencer. La mayoría de ellas eran demasiado generales para ser comprobadas experimentalmente por lo que investigadores que analizaban los mismos fenómenos sacaban conclusiones muy diversas y proponían teorías absolutamente contradictorias.

La persona que se dio cuenta de que debía existir una ley general aplicable a todos los seres vivos que pudiera explicar la herencia fue el monje agustino austríaco Gregor Johan Mendel (1822-1884). Mendel descubre que ciertas características del guisante (*Pisum sativum*, L.) pasan de una generación a otra siguiendo unos patrones (MENDEL: 1865). De sus trabajos nacieron las denominadas Leyes de Mendel sobre la herencia genética. En 1866 Mendel publicó sus observaciones en la revista *Verhandlungen des Naturforschenden Vereines in Brunn* (Gestiones de la Sociedad de Historia Natural de Brunn) quedando durante décadas sin ser estudiadas ni discutidas sus propuestas de cómo funciona la transmisión de caracteres.



Fig. 2. Gregor Johan Mendel.
Fuente: Wikipedia.

A estas alturas del tiempo, segunda mitad del siglo XIX, en citología se disponía de mucha información sobre cómo los núcleos de las células se dividían para originar nuevas células a partir de la formación de los cromosomas, desapareciendo los núcleos originales. Además, se disponía de los resultados de las investigaciones de Mendel sobre cómo se heredaban caracteres. Lo que no existía era una teoría que hiciera confluir ambos procesos, la división nuclear y la transmisión de caracteres. Hay que seña-

lar que Flemming no hizo la conexión entre sus observaciones sobre la materia nuclear y la herencia ya que desconocía el trabajo de Gregor J. Mendel. Hasta varias décadas después no se llegó a conocer verdaderamente la importancia de los trabajos de ambos con el redescubrimiento de las leyes de Mendel, de la genética, de manera que a partir de ese momento se pudo disponer de unas leyes que explicaban cómo se transmitían los caracteres, a partir de unas unidades denominadas genes, y también cómo el material formado por los genes, la cromatina, se distribuía entre las células hijas durante la mitosis a través de los elementos cromáticos o cromosomas.

SIGLO XX

En 1900 se publicaron tres trabajos diferentes que concluían que la herencia de los caracteres seguía las reglas establecidas por Mendel casi cuatro décadas antes. Son los trabajos de Hugo Marie de Vries (DE VRIES: 1900), de Carl Franz Joseph Erich Correns (CORRENS: 1900) y de Erich von Tschermak-Seysenegg (TSCHERMAK: 1900). Se redescubren las denominadas leyes de Mendel o el denominado Mendelismo, nace pues la Genética. Pero continuaba el problema de cómo articular algo difícil de observar, cómo se transmiten los caracteres, mediante un soporte físico, citológico, de los genes propuestos por Mendel como los responsables de esos caracteres.

Pues bien, casi inmediatamente, en 1902 y 1903, dos investigadores, Walter Stanborough Sutton (1877-1916) (SUTTON: 1903) médico y genetista estadounidense y Theodor Heinrich Boveri (1862-1915) (BOVERI: 1902), embriólogo alemán, propusieron en sus trabajos lo que ha venido en denominarse la Teoría Cromosómica de la Herencia en la que se da respuesta a la problemática planteada más arriba y que se describe brevemente a continuación. El primero de ellos sugirió que «*Finally, I can draw attention to the probability that the association of paternal and maternal chromosomes in pairs and their subsequent separation during the reduction division... may constitute the physical basis of the Mendelian law of heredity*». (La asociación de cromosomas paternos y maternos en pares y su separación subsecuente durante la división de reducción... puede constituir la base física de las leyes mendelianas de la herencia). Sutton estudió los cromosomas y la meiosis en los saltamontes, mientras el Boveri lo realizó en los erizos de mar.



Fig. 3. Walter Stanborough Sutton y Theodor Heinrich Boveri.
Fuente: Wikipedia.

La Teoría Cromosómica de la Herencia propone que los genes individuales se encuentran en lugares específicos en cromosomas particulares y que el comportamiento de los cromosomas durante la meiosis, un proceso sumamente complejo del que hablaremos brevemente más adelante, puede explicar por qué los genes se heredan de acuerdo a las leyes de Mendel. En realidad, dice que los caracteres, o los genes, se transmiten solamente a través de los cromosomas, por lo tanto es en estos donde se unen los dos aspectos de la transmisión de los caracteres, el aspecto puramente genético, siguiendo las Leyes de Mendel, y el aspecto puramente citológico, con la desaparición del núcleo de la célula y aparición de los elementos cromáticos o cromosomas, transmitiéndose los caracteres a la siguiente generación.

La Teoría Cromosómica de la Herencia inmediatamente dio lugar al nacimiento de una nueva ciencia, hija tanto de la Genética como de la Citología, la Citogenética, e inmediatamente también muchos investigadores comenzaron a investigar si lo que propusieron Sutton y Boveri era cierto o no, lo que abriría un campo maravilloso donde se podría explicar todo el proceso de transmisión de caracteres y sus efectos e incluso explicar los procesos evolutivos.

Esta teoría se fundamenta en tres hipótesis que explicarían todo el proceso. Son las siguientes:

1. Los genes (concepto introducido por el propio Mendel) se encuentran en los cromosomas.
2. La ordenación de los genes en los cromosomas es de forma lineal.
3. El fenómeno genético de la Recombinación se corresponde exactamente con el fenómeno citológico del intercambio de segmentos cromosómicos (sobrecruzamiento o «crossing-over») durante el transcurso de la meiosis.

Estas hipótesis debían ser comprobadas o bien rechazadas. La primera de ellas lo fue cuando Thomas Hunt Morgan (1866-1945) demostró en 1910 la asociación del carácter «color del ojo» en *Drosophila melanogaster*, L. al cromosoma sexual X, recibiendo el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1933, (MORGAN: 1910).

Con posterioridad este hecho fue confirmado en 1916 por Calvin Blackman Bridges (1889-1938) (BRIDGES: 1916), investigador que, junto a Sturtevant y Muller, formaron parte del equipo de Thomas Morgan trabajando en *Drosophila* en la Universidad de Columbia (EEUU). Bridges era conocido por su brillantez y por su amabilidad y consideración hacia todos.

La segunda hipótesis planteada fue demostrada por Alfred Henry Sturtevant (1891-1970) en 1913, quien construyó el primer mapa de ligamiento haciendo hincapié en la ordenación lineal de los genes (STURTEVANT: 1913). Hermann Joseph Muller (1890-1967), compañero del anterior en el laboratorio de Thomas Morgan, confirmó los resultados de Sturtevant sobre ligamiento lineal de genes en 1920 y en otros diversos trabajos posteriormente (MULLER: 1920). Además, por sus estudios sobre los efectos de los rayos X en la producción de mutaciones en las células, recibió el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1946.

A mi modo de ver la tercera hipótesis planteada por la Teoría Cromosómica de la Herencia es la más importante por su trascendencia ya que trata de cómo los genes presentes en los cromosomas homólogos sufren una recombinación entre sus alelos (distintas versiones de un gen) mediante el entrecruzamiento entre dichos cromosomas durante el proceso de la «meiosis» con el que se forman los gametos. Este complejo proceso no fue definitivamente comprobado hasta principios de los años 30 del siglo XX cuando Harriet Baldwin Creighton (1909-2004) y Barbara McClintock (1902-1992) en 1931 evidenciaron que los cromosomas homólogos intercambian material durante la meiosis en el maíz. En el trabajo publicado

concluyen «*Pairing chromosomes, heteromorphic in two regions, have been shown to exchange parts at the same time they exchange genes assigned to these regions*» (se ha demostrado que los cromosomas apareados, heteromórficos en dos regiones, intercambian partes al mismo tiempo que intercambian genes asignados a estas regiones) (CREIGHTON y. McCLINTOCK: 1931). Barbara McClintock, por sus trabajos en los genes saltarines, elementos genéticos móviles o transposones, durante esos años 30, recibió en 1983, y a sus 81 años, el premio Nobel de Fisiología o Medicina en solitario.

Casi al mismo tiempo, unas semanas después de la publicación de Creighton y McClintock, Curt Stern (1902-1981) demostró el crossing-over o entrecruzamiento de cromosomas homólogos en *Drosophila melanogaster* L. Demostró, en cromosomas sexuales X de *Drosophila* citológicamente anormales, uno portador de una translocación X-Y y otro con una translocación X-IV, que el fenómeno genético del entrecruzamiento (crossing-over) estaba acompañado de un intercambio físico entre los cromosomas (STERN: 1931).

Transcurrido el tiempo se pudo comprobar que la Teoría Cromosómica de la Herencia establecida por Sutton y Boveri acabó siendo cierta, lo que propició, a lo largo de la primera mitad del siglo XX el nacimiento y desarrollo de una nueva ciencia, ya citada, híbrida entre la Genética y al Citología, la Citogenética. Toda en torno al cromosoma. Así su definición como ciencia sería:

Es la parte de la Genética que reconoce el papel central de los cromosomas en la expresión de la información genética, su mantenimiento a lo largo de las generaciones y en los cambios que pueden experimentar y que se traducen en fuerza motriz de los procesos evolutivos.

El estudio de los cromosomas despertó en la comunidad científica un gran interés por su posible papel en todos los procesos hereditarios. Así, desde el primer momento se interesó en el número de los cromosomas en las distintas especies, cuál es su estructura externa, su estructura interna, su morfología, su constitución, cómo abordar su estudio, desarrollo de nuevas técnicas citológicas para su estudio, etc. etc. Sin olvidar las investigaciones sobre su estabilidad y qué puede ocurrir si esa estabilidad, en cuanto a su número o a su estructura se ve modificada. Así, la primera preocupación fue determinar el número modal de cada especie y si éste es estable o puede ser variable dependiendo de la especie, de un animal a otro, dentro de la misma especie, o incluso dentro del mismo animal. Por poner un caso que

interesó sobremanera fue determinar cuántos cromosomas tenemos los humanos. En 1923 Theophilus Shickel Painter (1889-1969), zoólogo estadounidense y muy conocido por sus estudios sobre los cromosomas politénicos gigantes en *Drosophila melanogaster*, propuso inicialmente que la especie humana poseía 24 cromosomas meióticos analizando la masa de cromosomas enredados visible bajo un microscopio en espermatozoides, células de tejido testicular humano (PAINTER: 1923). Otros científicos llegaron a la misma conclusión y si eso ocurría en un gameto masculino, el gameto femenino tendría el mismo número por lo que el total de cromosomas de la especie sería de 48. Este número fue aceptado durante bastante tiempo hasta que, haciendo uso de nuevas técnicas, Joe Hin Tjio (1919-2001), citogenetista, y Albert Levan (1905-1998), botánico sueco y genetista, publicaron en 1956 que el número sería más bien 46 que 48 (TJIO y LEVAN: 1956). Aunque hay que señalar que citogenetistas tan renombrados como Tao-Chiuh Hsu (1917-2003), haciendo uso de la metodología existente, seguían manteniendo, a principios de los años cincuenta (en 1952), que el número diploide modal era de 48 cromosomas (HSU:1952). Tjio concluía que, con las técnicas disponibles en el momento, era extremadamente difícil incluso con el gran progreso realizado por Hsu (por ejemplo, el uso del choque hipotónico) y otros muchos, el recuento exacto a la vista de las imágenes microscópicas obtenidas por éste. Sin embargo, Tjio y Levan, trabajando con cultivos de fibroblastos de tejido pulmonar de embriones procedentes de abortos legales, haciendo uso de una metodología que incluía el choque hipotónico y también la colchicina que producía una considerable acumulación de mitosis y un grado variable de condensación de los cromosomas, obtuvieron imágenes en las que los cromosomas se observaban bien separados unos de otros lo que permitía su recuento exacto. Es curioso señalar que en palabras del propio Levan, la identificación de que la especie humana tenía 46 cromosomas ocurrió por una simple serendipia.



Fig. 4. Primera metafase con el número exacto de cromosomas humanos. Fuente: Hereditas 42 (1956), pp. 1-6.

En esa misma década de los 50 del siglo XX ocurre otro hecho importante en el desarrollo de la citogenética. Se trata de la resolución de la gran dificultad técnica que existía hasta el momento de estudiar los cromosomas de humanos y de animales solamente en tejido proliferativo (fibroblastos, tejido embrionario, médula ósea o bien testicular). Peter C. Nowell (1928–2016) descubrió en 1960 las propiedades mitogénicas de las lectinas vegetales (fitohemaglutinina, PHA) que se empleaban para separar los leucocitos de la sangre integral en la preparación de los cultivos celulares, agregando los glóbulos rojos no nucleados. Este hecho permitía el análisis citogenético de las células nucleadas ya que la PHA era un iniciador específico de la actividad mitótica. En su trabajo, Nowell concluyó que: «en su presencia, se producía la división celular y en su ausencia, no aparecían mitosis» (NOWELL: 1960). El descubrimiento casual de esta propiedad proporcionó un elemento fundamental en el desarrollo de la citogenética ya que liberaba a los investigadores de tener que usar células difíciles de obtener como hemos señalado anteriormente. Además, sentó las bases para el estudio de los mecanismos básicos de la proliferación celular, permitiendo que, a posteriori, se descubrieran citoquinas, linfoquinas, receptores de la superficie celular y ligandos que estimulan la proliferación de linfocitos humanos y por ende de animales. Por otra parte, Nowell junto a David A. Hungerford (1927–1993), descubrieron en 1960 el denominado *Cromosoma Filadelfia* en unos casos de leucemia granulocítica crónica, del que hablaremos más adelante (NOWELL y HUNGERFORD: 1960).

Inmediatamente, y en el mismo año y siguientes, se publican artículos desarrollando métodos de cultivo de linfocitos a corto término poniendo en valor todos los descubrimientos hasta la fecha. Así, Paul Sidney Moorhead (1924–2023) junto a P C Nowell, W J Mellman, D M Battips y D A Hungerford, publicaron en 1960 el primer método exitoso de cultivo a corto término. Concluyen que, con la obtención de un pequeño volumen de sangre integral, se puede obtener un rendimiento mitótico adecuado del cultivo a corto plazo de leucocitos y consiguientemente un elevado número de extensiones metafásicas de buena calidad para el «recuento cromosómico exacto», lo que permite un análisis de la morfología cromosómica (MOORHEAD y Col.: 1960).

Posteriormente otros autores publican otros artículos simplificando aún más la metodología como es el caso de Jean De Grouchy (1926–2003), M Rouben y E Passage (DE GROUCHY y Col.: 1964). De Grouchy, además, da su nombre a un síndrome relacionado con una deleción en el bra-

zo largo del cromosoma 18 humano detectado en 1963 junto a sus colaboradores (DE GROUCHY y Col.: 1963; DE GROUCHY y Col.: 1865).

Pero la cuestión que se mantenía a comienzos de la segunda parte del siglo XX era ¿cómo está organizado el cromosoma internamente? Y, algo más, ¿cómo se clasifican los cromosomas morfológicamente? Esta última cuestión fue resuelta en 1964 por Albert Levan y sus colaboradores, K. Fredga y S. Avery, publicando un artículo sobre lo ya escrito por Edmund Beecher Wilson en 1896 en su obra *The Cell* acerca de los diferentes lugares en los que la fibra del huso se inserta en los cromosomas durante la división celular, ya sea en posición terminal o telomítica o bien no terminal o atelomítica, esta última a su vez en posición central o mediana o en posición submediana o subterminal (WILSON: 1900). Pues bien, en el citado artículo, Levan y colaboradores recomendaron que la clasificación fuese según la posición del centrómero, lugar en el que inserta la fibra, a lo largo del cromosoma. Así la propuesta fue de Metacéntricos, Submetacéntricos, Subtelocéntricos, Acrocéntricos y Telocéntricos, según que la posición fuese central o más o menos desplazado a un extremo o terminal (LEVAN y Col.: 1964). Para el análisis de los cariotipos se han celebrado diversas Conferencias (París 1971 y otras) y establecido el Sistema Internacional de Nomenclatura para la Citogenética Humana. De igual manera se han celebrado varias Conferencias Internacionales (Reading, 1976, Jouyen-Josas, 1989, y otras) para animales, aceptándose que la nomenclatura usada en humanos ha de ser la misma para el resto de animales. Esta misma nomenclatura se utiliza para el estudio de la citogenética animal.

En cuanto a cómo está organizado internamente el cromosoma, en 1968, Torbjörn Caspersson, S. Farber, G. E. Foley, J. Kudinowski, E. J. Modest, E. Simonsson, U. Wagh y L. Zech, usaron una técnica de tinción fluorescente con quinacrina mostaza dihidroclorido, que revelaba patrones de bandas únicos para cada par de cromosomas y que dio nombre a las mismas, las bandas Q. En su trabajo concluyen que este fluorocromo produce un marcaje fluorescente selectivo y discreto de los cromosomas de plantas y mamíferos (CASPERSSON y Col.: 1968). En estos primeros experimentos, las bandas fluorescentes intensas en los cromosomas de Vicia, Trillium y hámster chino parecen coincidir con las regiones heterocromáticas del cromosoma y por tanto los loci químicamente reactivos pueden diferenciarse a lo largo del eje lineal de los cromosomas. Posteriormente en 1970 T. Caspersson, L. Zech, C. Johansson y E.J. Modest

publicaron la identificación de los cromosomas humanos mediante el uso de la quinacrina mostaza (CASPERSSON y Col.: 1970).

Con estos trabajos, a caballo entre los años 60 y 70, comenzaron a desarrollarse las diferentes técnicas de bandeo que han permitido la identificación de cada par cromosómico en todas las especies tanto de plantas como de animales.

Casi coincidiendo en el tiempo con los trabajos de Caspersson y colaboradores, en 1969 la Dra. Mary-Lou Pardue, genetista americana, presentó una comunicación en la Annual Meeting of the American Society for Cell Biology (ASCB) en la que exponía los resultados de sus investigaciones. Pudo observar que, mediante un proceso de desnaturalización e hibridación posterior con ARN radiactivo, se podía visualizar diferencialmente, mediante autorradiografía, la heterocromatina localizada en la región centromérica de los cromosomas, lugar donde había ocurrido precisamente la hibridación. Poco después Frances E. Arrighi (1927-1988) se incorporó al laboratorio de Joseph Grafton Gall enviada por su mentor T.C. Hsu, y desarrolló, y publicó en 1971 junto a este último, una técnica de estudio de la heterocromatina centromérica, formada por ADN altamente repetitivo, haciendo uso de un tratamiento básicamente alcalino y con tinción con Giemsa, lo que evitaba el uso de isótopos radiactivos. Observaron las mismas bandas ya vistas y que por teñir los centrómeros específicamente se denominan bandas C (ARRIGHI y HSU: 1971). Por otra parte, a Gall se le atribuye el mérito de animar para investigar a mujeres biólogas, un grupo a veces llamado «Gall's Gals», en una época en la que esto era relativamente infrecuente. Varias de sus antiguas alumnas fueron elegidas miembros de la Academia Nacional de Ciencias, ganando importantes premios de investigación, incluido el Nobel. Mary-Lou Pardue fue una sus alumnas y junto a Gall publicaron un artículo en 1970 en el que observaron que la zona centromérica, tratada mediante hibridación in situ con ADN satélite de ratón, se teñía más densamente que los brazos cromosómicos, considerando que eran zonas heterocromáticas que corresponden al bandeo C (PARDUE y GALL: 1970).

Marina Seabright abordó el estudio de los cromosomas usando tripsina y Giemsa, desarrollando una técnica de bandeo denominada bandeo G (de Giemsa) que ha tenido una enorme influencia. El artículo de Marina sobre esta técnica, titulado «*A rapid banding technique for human chromosomes*» (Una técnica rápida de bandas para cromosomas humanos), se publicó en 1971 en la revista *The Lancet* (SEABRIGHT: 1971). Este tipo de bandeo es el

más usado en todos los laboratorios de citogenética. Las técnicas de bandeado son útiles porque permiten identificar más fácilmente la estructura de los cromosomas, lo que tiene muchas aplicaciones prácticas, como la identificación de anomalías en la estructura o el número de cromosomas. Cuando se compararon con las bandas obtenidas ya por Caspersson se observó que eran idénticas, pero teñidas con Giemsa, de ahí surgió el bandeo G. Tanto este bandeo como el bandeo Q nos indican que la cromatina no se encuentra en el cromosoma de una forma amorfa sino con una estructura muy específica, la denominada estructura cromomérica.

Ese mismo año de 1971, Bernard Dutrillaux y Jerome Lejeune tras tratar los cromosomas con una solución de Earle a altas temperaturas (87°C) y Giemsa obtuvieron bandas inversas a las G y de ahí su nombre, bandas reversas o bandeo R (DUTRILLAUX y LEJEUNE: 1971). Otros investigadores como Zakharov y colaboradores (1971) también obtuvieron este tipo de bandas, pero tras añadir 5-Bromodeoxiuridina (BUdR) a los cultivos (ZAKHAROV y Col.: 1971). Posteriormente, Dutrillaux y Lejeune publicaron una actualización de estas técnicas (DUTRILLAUX y LEJEUNE: 1975). También Hsu y colaboradores en 1973 obtuvieron lo mismo haciendo uso de algunos agentes químicos como el bromuro de etidio y concluyendo que posiblemente la aparición de las bandas R pueda depender de la composición del propio ADN y no tanto de la estructura del cromosoma (HSU y Col.:1973). En 1977 van de Sande y colaboradores mostraron, haciendo uso de del antibiótico oligomicina, que la fluorescencia de las bandas R dependen más de la composición del ADN ya que tiñe más el ADN rico en GC y no tanto el rico en AT (VAN DE SANDE y Col. en DESCAILLEAUX: 1980).

El mismo Bernard Dutrillaux, en 1973, desarrolló dos métodos para observar los extremos de los cromosomas (telómeros), denominada bandeo T. El primero de ellos consistía en un tratamiento térmico de los cromosomas en tampón fosfato a 87°C, seguido de la adición de Giemsa durante un tiempo. Una vez decolorados, fueron tratados con baños de alcohol decreciente y teñidos con el fluorocromo acridina naranja. En el método 2 los cromosomas fueron sometidos de igual modo a desnaturalización térmica en una solución Earle o en P.B.S o cualquier solución tampón, pero a pH ácido (5,1). Posteriormente fueron teñidos con Giemsa o bien con Acridina naranja. El resultado fue la observación diferencial de las regiones teloméricas (DUTRILLAUX: 1973).

Hubo otros métodos de tinciones diferenciales de los cromosomas, que no son propiamente bandeos pero que permiten observar algunas características de los mismos. Nos referimos, por ejemplo, a las Regiones del Organizador Nuclear (NOR) (cromatina del nucleolo). Carll Goodpasture y Stephen Bloom publicaron en 1975 un sencillo procedimiento de tinción con plata amoniaca, denominado Ag-AS, tiñendo diferencialmente las localizaciones cromosómicas del ADN ribosómico en mamíferos. Una vez tratados los cromosomas, se pueden observar que determinadas regiones de algunos de ellos aparecen teñidas de plata (regiones AG-NOR), indicando que esos cromosomas son los portadores de ese ADN ribosómico (GOODPASTURE y BLOOM: 1975). Estas regiones no se encuentran en todos los cromosomas sino en algunos de ellos incluidos los cromosomas sexuales que, dependiendo de la especie, pueden ser también portadores de estas regiones AG-NOR.

Otro método de tinción diferencial de los cromosomas es el que trata de revelar los Intercambios de Cromátidas Hermanas (SCE). En 1974, Sheldon Wolff y Paul Perry, combinando la técnica de tinción fluorescente de cromosomas con bromodeoxiuridina (BrDU) de S.A. Latt (LATT:1973) con la técnica Giemsa de T. Ikushima y Wolff (IKUSHIMA y WOLFF: 1974), obtuvieron preparaciones permanentes de cromosomas teñidos de forma diferencial en los que era posible ver las cromátidas hermanas, denominadas así porque conforman un nuevo cromosoma fruto de la síntesis de una nueva cromátida a partir de la cromátida «vieja» procedente del cromosoma existente en la célula anterior que ha sufrido la mitosis, y los intercambios entre ellas (SCE) con gran precisión y claridad (WOLFF y PERRY: 1974). Esta técnica podría usarse, y de hecho se usa, para abordar varios problemas relativos a la estructura cromosómica, sobre todo relacionados con problemas de tipo mutagénico. Además, se ha podido constatar su importancia a la hora de analizar diversos síndromes y, cómo no, problemas tumorales, revelando que cuanto mayor es la frecuencia de intercambios por par de cromosomas, mayor es el desequilibrio cromosómico.

Con el advenimiento de la revolución del ADN recombinante en los años 70 y 80 de siglo XX y el gran desarrollo de la Genética Molecular, aparecen nuevas tecnologías como la Hibridación Genómica Comparada (CGH), la Hibridación In Situ con Fluorescencia (FISH) y el Polimorfismo de Nucleótidos Simples (SNPs), conformando la denominada WGA (Whole Genome Array o Matriz de Genoma Completo) y que son meto-

dologías de diagnóstico que permiten identificar muy pequeñas alteraciones cromosómicas (deleciones o duplicaciones) imposibles de visualizar con otros métodos o técnicas. Sus altas especificidad y sensibilidad las han convertido en herramientas de análisis casi rutinario en los laboratorios, formando parte de la nueva Citogenética, la Citogenética Molecular que aún no se ha desarrollado en toda su plenitud.

¿Qué efectos producen las alteraciones cromosómicas?

Todo lo que hasta el momento hemos conocido de los cromosomas nos está permitiendo abordar el estudio de los efectos de las alteraciones en los mismos sobre la supervivencia de los individuos y su capacidad reproductiva, sobre todo en mamíferos.

Sabemos que las anomalías pueden ocurrir accidentalmente, o de forma inducida, durante la formación de los gametos (meiosis) o durante las primeras etapas de desarrollo del feto. En 1959, y pese a la controversia suscitada por el descubrimiento, Lejeune J, Turpin R, Gauthier M. publicaron por primera vez que el Síndrome de Down, descrito allá por 1866 por el médico británico John Langdon Haydon Down, estaba relacionado con la presencia de un cromosoma extra en el par 21 (la trisomía del 21) (LEJEUNE y Col.: 1959). Se inicia la etapa más clínica de la citogenética. Se comienzan a conocer las denominadas «enfermedades genéticas raras», (básicamente por fallos en determinados genes) enfermedades que en las últimas décadas vienen siendo estudiadas tratando de abordar, mediante el desarrollo y uso de nuevas metodologías como la de la «edición genética», su futura curación. Pero, aquí me gustaría recalcar y aclarar, que hoy por hoy es imposible el abordaje, desde el punto de vista de tratar de corregir sus efectos negativos, de cualquier alteración cromosómica, ya sea de número o estructural, simple y llanamente porque cualquiera de ellas supone pérdida, ganancia o modificación de pocos o muchos genes fundamentales.

En el estudio de las alteraciones cromosómicas, la aneuploidía es el tipo más común y representa un cambio en el número normal o modal de cromosomas en la especie. En la nuestra, es más frecuente la trisomía (tres cromosomas en lugar de dos) que la monosomía (uno solo), ya que ésta supone mortalidad embrionaria. Además del síndrome de Down citado, las aneuploidías más comunes en bebés nacidos vivos son: trisomía 18 (Síndrome de Edwards) (EDWARDS y Col.: 1960); trisomía 13 (Síndrome de Patau) (PATAU y Col.: 1960); 45, X (síndrome de Turner) (ULLRICH: 1930; TURNER: 1938); XXY (síndrome de Klinefelter) (KLINFEL-

TER y Col., 1942); 47, XYY (un cromosoma Y extra) (SANBERG: 1961) y 47, XXX (Trisomía del X) (muy frecuente, 1:1500 niñas nacidas). La mayoría de ellos (a excepción del triplo X) con graves alteraciones físicas o psíquicas. El número modal de cromosomas, recibidos la mitad de la madre («n») y la otra mitad del padre («n»), de los individuos de cada especie, es «2n» o número diploide. Está descartado que puedan desarrollarse embrionariamente y sobrevivir todos aquellos embriones formados por un solo «n» o por más de dos juegos cromosómicos, es decir, embriones «3n», «4n», etc., que se denominan euploides. En estos casos los desequilibrios son absolutos y no se han observado ningún caso que haya llegado a término, ya sea en humanos como en el resto de animales mamíferos.

Los cambios aneuploides que se pueden observar en mamíferos son similares a los observados en el hombre y todos ellos relacionadas con alteraciones fenotípicas o bien de tipo reproductivo o incluso, curiosamente, sin un efecto aparente. Por citar alguna me ceñiré a los casos encontrados por nuestro grupo a lo largo de los últimos años, como los casos de sexo reverso (macho o hembra), del síndrome de Turner X0, de trisomía del cromosoma X (tanto en caballos como en vacuno), un caso de translocación 10;12 en cabra hermafrodita, una fusión céntrica 1;19 en ganado vacuno, muchos casos de quimerismos XX/XY (caballos, ganado vacuno, perro) (DEMYDA-PEYRAS y Col., 2013), varios casos de Mosaicismos XXX/X0, o la translocación robertsoniana 1;29 en todas las razas vacunas analizadas, etc. También el primer caso de la constitución cromosómica en un chabino (híbrido entre oveja y cabra) (ROCA Y RODERO: 1971).

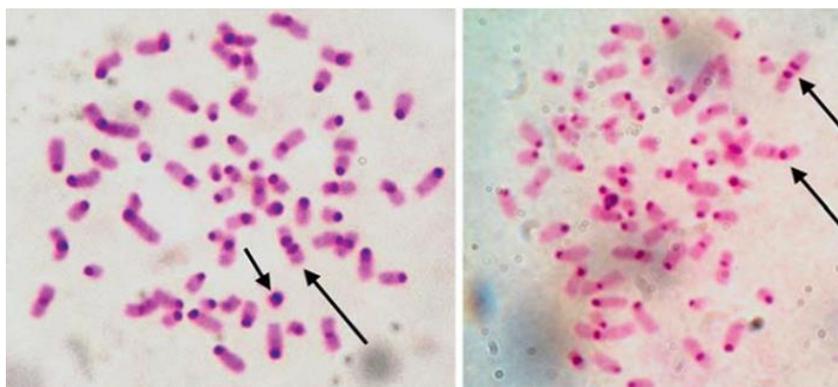


Fig.5. Quimerismo (dos poblaciones celulares distintas) XX/XY en un caballo. Las flechas largas indican el cromosoma X y la corta el Y, identificados mediante bandeo C. Fuente: Cytogenet Genome Res 2013;141:277–283.



Fig. 6. Metafase de híbrido entre ovino y caprino denominado «chabino». Las flechas indican los 3 cromosomas metacéntricos aportados por el gameto de ovino. Fuente: Arch. Zoot. 20(79) (1971), pp. 235-248.

Pero también se han identificado alteraciones que afectan a la estructura interna de los cromosomas. Estas alteraciones, en general, vienen acompañadas de graves consecuencias físicas y/o psíquicas, comprometiendo la supervivencia de muchos de los casos.

- El *síndrome de «Cri du Chat»* (Grito de Gato) está producido por una pequeña deleción en el brazo corto del cromosoma 5, cuya nomenclatura cromosómica es 46,XY,del(5p-). Este síndrome fue descubierto en 1963 por Lejeune J, J. Lafourcade, R. Berger, J. Vialatte, M. Boeswillwald, P. Seringe y R. Turpin R. (LEJEUNE y Col.: 1963). En palabras del propio Lejeune, el síndrome se encontró en tres lactantes no emparentados afectados por anomalías congénitas comunes (retraso corporal y mental, microcefalia, hipertelorismo, epicanto, implantación baja de las orejas, llanto sugestivo del «llanto del gato»), el estudio cromosómico revela la pérdida de un segmento del brazo corto del cromosoma 5. Se calcula que la prevalencia de este síndrome es 1/20.000-50.000 nacidos.
- El *síndrome Pallister-Kilian* (duplicación-isocromosoma 12), descrito por Philip Pallister en 1977. Consiste en la presencia extra de un isocromosoma (cromosoma con los dos brazos idénticos) del cromosoma 12. Su nomenclatura es 48,XY,i(12)(p10) lo que conduce a

una tetrasomía del brazo corto (p) del cromosoma 12. Su prevalencia es enormemente pequeña (PALLISTER y Col.: 1977).

- El *síndrome de De Grouchy* que muestra una deleción parcial en el brazo largo del cromosoma 18 resultando en una monosomía parcial brazo largo del cromosoma 18. Su nomenclatura es 46,XY,del(18)(q-) y que fue descrito por J. De Grouchy, P. Royer, C. Salmon y M. Lamy en 1964. Se calcula una prevalencia de 1/55.000 nacidos (DE GROUCHY y Col: 1963).
- El *Cromosoma Filadelfia*, descrito en unos casos de leucemia granulocítica crónica por Nowell y Hungerford en 1960. Se trata de una translocación recíproca 9;22 y su nomenclatura es 46,XY,t(9;22)(q34.1;q11.2). Esta alteración la poseen el 90% de los enfermos de ese tipo de leucemia (NOWELL y HUNGERFORD: 1969).

En animales también se han encontrado alteraciones similares, obviamente todas ellas con efectos deletéreos sobre los propios animales. El ejemplo más llamativo es el caso de las más de 200 translocaciones recíprocas, o intercambios de fragmentos cromosómicos entre distintos pares de cromosomas, entre dos pares, tres o cuatro, descritas en cerdos y que producen malformaciones físicas, reducción de fertilidad, esterilidad o incluso sin efectos fenotípicos (externos) aparentes, etc. (SANCHEZ-SANCHEZ y Col.: 2019, SHAMS y col.: 2021)

¿Qué papel han jugado los cromosomas en el proceso evolutivo? ¿Podemos afirmar que las alteraciones cromosómicas han participado en la evolución de las especies?

A mi modo de ver la respuesta a estas preguntas es bien sencilla: los cromosomas, rotundamente, sí han participado en el proceso de la evolución.

En los mamíferos podemos observar que tanto los cambios estructurales como los cambios numéricos han propiciado la aparición de diferentes especies a partir de un ancestro común. Nuestro cariotipo, por centrarnos primeramente en nuestra especie, nos relaciona con el de nuestros parientes más cercanos, los grandes simios como chimpancés, bonobos, gorilas u orangutanes. Estos poseen 48 cromosomas, y no 46 como la especie humana. ¿Podemos explicar cómo puede haber ocurrido el proceso evolutivo en este grupo incluido los humanos? En 1979, Bernard Dutrillaux analizando 60 especies de primates estudió las relaciones entre ellas. Observó que era muy probable que la evolución cromosómica de los Simios, y

probablemente de todos los Primates, se haya producido sin ganancia ni pérdida de la eucromatina (observándose las mismas bandas R y Q), pero sí de heterocromatina (DUTRILLAUX: 1979).

En su trabajo concluye que se identificaron unas 150 reordenaciones cromosómicas, sobre la base del cariotipo humano, pero los tipos de reordenaciones dependían de los diferentes grupos de animales analizados. Así mientras las translocaciones Robertsonianas eran bastantes frecuentes en la familia Lemuridae, no se encontraron en la Pongidae. En los Cercopithecidae eran frecuentes las fisiones cromosómicas, en el resto no y, a mi modo de ver lo más importante, las inversiones pericéntricas eran frecuentes en la familia Pongidae y en el hombre.

Para Dutrillaux en el proceso evolutivo pueden jugar un papel importante la constitución génica que puede favorecer, en algún momento, algún tipo de reordenación cromosómica; la morfología de los cromosomas en el sentido de si existen muchos cromosomas acrocéntricos (con un solo brazo) en la especie es más fácil que se produzcan translocaciones o fusiones céntricas entre ellos y, cómo no, el comportamiento reproductivo. En su opinión, con la que coincido, hay reordenaciones cromosómicas que no son favorables a jugar un papel importante en el proceso evolutivo como son las inversiones pericéntricas, que implican cambios de la posición relativa de los centrómeros en el cromosoma al producirse rotura en los dos lados del centrómero y giro de 180°, y reordenaciones que sería favorables en el proceso como las translocaciones o las fusiones céntricas que pueden difundirse fácilmente en aquellas poblaciones panmícticas. Esto último puede ser lo que ha ocurrido en nuestra especie. Como hemos indicado más arriba los grandes simios poseen 48 cromosomas y la especie humana 46, lo que sugiere que la evolución también ha dependido de la morfología cromosómica. Pero no hay que olvidar el papel jugado por las inversiones pericéntricas que obviamente, en una gran proporción, han participado en el proceso evolutivo.

En animales domésticos ha ocurrido prácticamente lo mismo. Lo vemos en la evolución de la superfamilia Bovoidea, en los géneros *Capra* y *Ovis* (caprino y ovino). Mientras *Capra hircus* L. mantiene el número ancestral de la superfamilia, 60 cromosomas, todos ellos acrocéntricos (con un solo brazo), podemos seguir la evolución de las distintas especies del género *Ovis* por la reducción de su número y la aparición de nuevos cromosomas metacéntricos (con dos brazos) fruto de fusiones entre cromosomas con uno solo. Así tenemos, por ejemplo, a la especie *Ovis vignei*, B.,

el urial de Asia, con 58 cromosomas (2 cromosomas con dos brazos en esta especie provenientes de 4 con un brazo en el ancestro); *Ovis ammon*, L., el argali de Asia, con 56 (dos pares con dos brazos), *Ovis aries* L., la oveja doméstica de Europa, con 54 (tres pares con dos brazos); *Ovis nivicola*, E., el ovino de las nieves en Siberia, con 52 (4 pares con dos brazos) (MORENO MILLÁN, 1988; MORENO MILLÁN y RODERO, 1990).

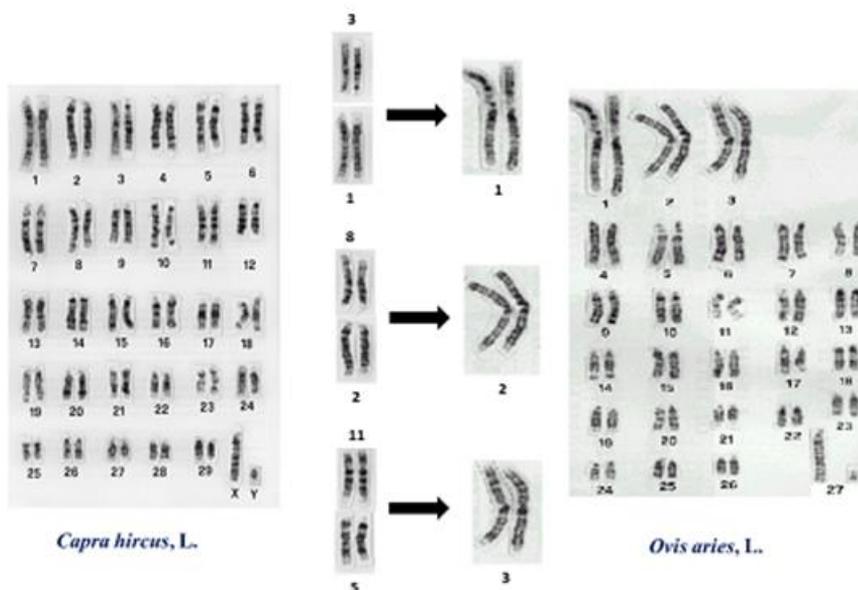


Fig. 7. Comparación cariotipo de *Capra hircus* (cabra) y de *Ovis aries* (oveja). La primera posee 60 cromosomas todos con un solo brazo (acrocentricos) que se han ido fusionando por los Centrómeros formando cromosomas de dos brazos (metacenticos) en la segunda, con la consiguiente reducción del número de cromosomas hasta los 54. Fuente: Moreno Millán, M. Tesis Doctoral y Wikipedia.

CONCLUSIÓN

A la vista de este breve repaso a la historia del cromosoma, ha quedado claro la complejidad del mismo y cómo el conocimiento de su número, su morfología, su estructura externa e interna, su ultraestructura e incluso su arquitectura, que quedará para futuros trabajos, nos ha permitido conocer su importancia y trascendencia para el hombre y para los mamíferos superiores.

Trabajar en el campo de la Citogenética ha sido mi pasión y seguro que ha sido la misma pasión para tantos y tantos investigadores en el mundo

que, en el transcurso del siglo y medio transcurrido desde que Waldeyer acuñara el término cromosoma y que sería imposible citar, han aportado técnicas, métodos y descubrimientos sobre el mismo. Nos queda un mundo por descubrir aún y espero que las futuras generaciones de investigadores puedan seguir descubriéndolo.

BIBLIOGRAFÍA

- ARRIGHI, F.E., HSU T.C.: «Localization of heterochromatin in human chromosomes». *Cytogenetics* 10 (1971), pp. 81-86.
- BANNING, E. B.: «So Fair a House: Göbekli Tepe and the Identification of Temples in the Pre-Pottery Neolithic of the Near East». *Current Anthropology* 52(5) (2011), pp. 619-660. <https://doi.org/10.1086/661207>
- BOVERI, T.: «Über mehrpolige Mitosen als Mittel zur Analyse des Zellkerns», *Verh. Phys. Med. Ges. Würzburg NF* 35 (1902), pp. 67-90.
- BRIDGES, C.B.: «Non-disjunction as proof of the chromosome theory of heredity (concluded) ». *Genetics* 1 (1916), pp.117-163.
- CASPERSSON, T., FARBER, S., FOLEY, G.E., KUDYNOWSKI, J., MODEST, E.J., SIMONSSON, E., WAGH, U., ZECH, L.: «Chemical differentiation along metaphase chromosomes». *Exp Cell Res* 49 (1968), pp. 219-22.
- CASPERSSON, T., ZECH, L., JOHANSSON, C., MODEST, E.J.: «Identification of Human Chromosomes by DNA-Binding Fluorescent Agents». *Chromosoma (Berl.)* 30 (1970), pp. 215-227.
- CHAPMAN, A.: «England's Leonardo; Robert Hooke (1635-1703) and the art of experiment in restoration England». *Proceedings of the Royal Institution of Great Britain* 67 (1996), pp. 239-275. <https://web.archive.org/web/21110306084446/http://home.clara.net/rod.beavon/Leonardo.htm>
- CORRENS, C. G.: «Mendel's Regel über das Verhalten der Nachkommenschaft der Rassenbastarde». *Berichte der Deutschen Botanischen Gesellschaft* 18 (1900), pp.158-168.
- CREIGHTON, H.B., MCCLINTOCK, B.: «A correlation of cytological and genetical crossing-over in *Zea mays*» *Proc. Nat. Acad. Sci.* 17 (1931), pp. 492-497.
- DE GROUCHY, J., LAMY, M., THIEFFRY, S., ARTHUIS, M., SALMON, C.: «Dysmorphie complexe avec oligophrénie: Délétion des bras courts d'un chromosome 17-18». *C R Acad Sci (Paris)* 258 (1963), pp. 1098-102.
- DE GROUCHY, J., DE ROUBIN, P., PASSAGE, E.: «Microtechnique pour l'étude des chromosomes humains à partir d'une culture de leucocytes sanguins» *Ann. Génét.* 7 (1964), pp.45.
- DE GROUCHY, J., ROYER, P., SALMON, C., LAMY, M.: «Partial deletion of the long arms of the chromosome 18». En DE GROUCHY, J.: «Chromosome

- 18: a topologic approach». *J Pediatr.* 66 (1965), pp. 414-31. doi: 10.1016/s0022-3476(65)80198-6.)
- DE VRIES, H.: Sur la loi de disjonction des hybrides. *Comptes Rendus de l'Academie des Sciences (Paris)*, 130 (1900), pp. 845-847.
- DEMYDA-PEYRÁS, S., MEMBRILLO, A., BUGNO-PONIEWIERSKA, M., PAWLINA, K., ANAYA, G., MORENO MILLAN, M.: «The Use of Molecular and Cytogenetic Methods as a Valuable Tool in the Detection of Chromosomal Abnormalities in Horses: A Case of Sex Chromosome Chimerism in a Spanish Purebred Colt». *Cytogenet Genome Res* 2013;141 (1913), pp. 277–283. doi: 10.1159/000351225
- DUTRILLAUX, B.: «Nouveau système de marquage chromosomique: les bandes T». *Chromosoma* 41 (1973), pp. 395-402.
- _____ «Chromosomal evolution in Primates: Tentative phylogeny from *Microcebus murinus* (Prosimian) to man». *Human Genetics* 48 (1979), pp. 251–314.
- DUTRILLAUX, B., LEJEUNE, J.: «Sur une nouvelle technique d'analyse du caryotype humain». *Compt Rend Acad Sci Paris* 272 (1971), pp. 2638-40.
- _____ «New Techniques in the Study of Human Chromosomes: Methods and Applications». *Advances in Human Genetics*, (1975), pp. 119–156. doi:10.1007/978-1-4615-9068-2_2
- EDWARDS, J.H., HARNDEN, D.G., CAMERON, A.H., CROSSE, V.M., WOLFF, O.H.: «A new trisomic syndrome. The lancet (1969), pp. 787-789.
- FLEMMING, W.: «Beitrag zur Kenntniss der Zelle und ihrer Lebenserscheinungen». *Arch. Mikroskop. Anat.* 18 (1880), PP. 151-289
- GOODPASTURE, C., BLOOM, S.E.: «Visualization of nucleolar organizer regions in mammalian chromosomes using silver staining». *Chromosoma* 53 (1975), pp. 37–50.
- HALL, K., SANKARAN, N.: «DNA translated: Friedrich Miescher's discovery of nuclein in its original context». *The British Journal for the History of Science* 54 (2021), pp. 99-107.
- HARVEY, W. (1578-1657). En LOPEZ, A. (2010). «William Harvey (1578-1657)». *Embryo Project Encyclopedia* (2010-06-18). ISSN: 1940-5030 <https://hdl.handle.net/10776/1804>
- HOOKE, R.: «Micrographia». *Royal Society* (1665). SHIMMIN, R., EDKINS, K. *The Project Gutenberg eBook of Micrographia* (2021).
- HSU, T.C.: «Mammalian chromosomes in vitro I. The karyotype of man» *Journal of Heredity* 43 (4) (1952), pp. 167-172.
- HSU, T.C., PATHAK, S., SHAFER, D.A.: «Induction of chromosome crossbanding by treating cells with chemical agents before fixation». *Exptl Cell Res* 79(2) (1973), pp. 484-487. doi:10.1016/0014-4827(73)90477-1

- IKUSHIMA, T., WOLFF, S.: «Sister chromatid exchanges induced by light flashes to 5-bromodeoxyuridine and 5iododeoxyuridine substituted Chinese hamster chromosomes». *Exp. Cell Res.* 87 (1974), pp. 15-19. doi.org/10.1016/0014-4827(74)90521-7
- KLINFELTER, H. F., REIFENSTEIN, E. C., ALBRIGHT, F.: «Syndrome Characterized by Gynecomastia, Aspermatogenesis without A-Leydigism, and Increased Excretion of Follicle-Stimulating Hormone». *J. Clin. Endo.* 2(11) (1942), pp. 615–627. doi:10.1210/jcem-2-11-615
- KOSSEL, A.: «The Chemical Composition of the Cell Nucleus». Nobel Lecture. *NobelPrize.org. Nobel Prize Outreach AB* (2024). <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1910/kosssel/lecture/>
- LATT, S.A.: «Microfluorometric Detection of Deoxyribonucleic Acid Replication in Human Metaphase Chromosomes». *Proc. Nat. Acad. Sci* 70 (12) (1973), pp. 3395-3399. doi.org/10.1073/pnas.70.12.3395
- LEJEUNE, J., TURPIN, R., GAUTHIER, M.: «Le mongolisme, premier exemple d'aberration autosomique humaine». *C. R. Acad. Sci* 2 (1959), pp. 41-49.
- LEJEUNE, J., LAFOURCADE, J., BERGER, R., VIALATTE, J., BOESWILL-WALD, M., SERINGE, P., TURPIN, R.: «Trois cas de délétion partielle du bras court d'un chromosome 5» *C. R. Acad. Sci* 257 (1963), pp.3098-3102.
- LEVAN, A., FREDGA, K., SANDBERG, A.A.: «Nomenclature for centromeric position on chromosomes». *Hereditas*, 52(2) (1964), pp. 201-220. doi:10.1111/j.1601-5223.1964.tb01953.x
- MENDEL, G.: Versuche über Pflanzenhybriden. *Verhandlungen des naturforschenden Vereines in Brünn*, IV (1865), pp. 3-47.
- MIESCHER, F.: «Ueber die chemische Zusammensetzung der Eiterzellen». *Med.-Chem. Unters.* 4 (1871), pp. 441-460.
- MOORHEAD, P.S., NOWELL, P.C., MELLMAN, W.J., BATTIPS, D.M., HUNGERFORD, D.A.: «Chromosome preparations of leukocytes cultured from human peripheral blood». *Exp. Cell Res*, 20(3) (1960), pp. 613-616. doi:10.1016/0014-4827(60)90138-5
- MORENO MILLAN, M.: Tesis Doctoral «Comparación de los cariotipos de la oveja y de la cabra». *Servicio de publicaciones Universidad de Córdoba* (1988).
- MORENO MILLAN, M., RODERO, A.: «Estudio comparativo de los cromosomas de *Ovis aries* y *Capra hircus* a partir de sus longitudes relativas». *Arch. Zootec.* 39 (1990), pp. 153-163.
- MORGAN, T.H.: «Sex limited inheritance in drosophila». *Science* XXXII (812) (2010), pp. 120-122.
- MULLER, H.J.: «Are the factors of heredity arranged in a line? » *American Naturalist* LIV (631) (1920), pp. 97-121.

- NÄGELI, K. W. von (1817-1891). Biografía. <http://home.tiscalinet.ch/biografien/biografien/naegeli.htm>
- NOWELL, P.C.: «Phytohemagglutinin: An Initiator of Mitosis in Cultures of Normal Human Leukocytes» *Cancer Research*. 20 (1960), pp. 462-468.
- NOWELL, P. C., HUNGERFORD, D. A.: «A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia». *Science* 142 (1960), pp. 1497.
- PAINTER, T.S.: «Studies in mammalian spermatogenesis, II. The spermatogenesis of man». *J Exp Zool* 37 (1923), pp. 291-338.
- PALLISTER, P.D., MEINSNER, L.F., ELAJALDE, B.R., FRANCKE, U., HERRMAN, J., SPRANGER, J., TIDDY, W., INHORN, S.L., OPITZET, M.: «The Pallister mosaic syndrome». *Birth Defects* 13 (1977), pp. 103-110.
- PARDUE, M.L., GALL, J.G.: «Chromosomal localization of mouse satellite DNA». *Science* 168 (1970), pp. 1356-1358.
- PATAU, D., SMITH, W., THERMAN, E., INHORN, S.L., WAGNER, H.P.: «Multiple congenital anomalies caused by an extra autosome». *The Lancet*, I (1960), pp. 790.
- PERRY, P., WOLFF, S.: «New Giemsa method for the differential staining of sister chromatids». *Nature* 25 (1974), pp. 56-8.
- REMAK, R. (1815-1895). En ANDERSON, C.T. «Robert Remak and the multinucleated cell: eliminating a barrier to the acceptance of cell division». *Bull Hist Med* 60(4) (1986), pp. 523-543.
- ROCA, R., RODERO, A.: «The chromosomes of a sheep x goat hybrid». *Arch. Zoot.* 20(79) (1971), pp. 235-248.
- SÁCHEZ-SÁNCHEZ, R., GÓMEZ FIDALGO, E., PÉREZ-CARNELO, S., MARTÍN-LLUCH, M., DE LA CRUZ-VIGO, P.: «Prevalence of chromosomal aberrations in breeding pigs in Spain». *Reprod. Domest. Anim.* 54 (2019), pp. 98–101. doi: 10.1111/rda.13540
- SHAMS, F., D'SOUZA, D., EZAZ, T.: «Balanced Chromosomal Rearrangements Associated with Hypoprolificacy in Australian Boars (*Sus scrofa domestica*)». *Cells* 10(8) (2021), pp. 2000. doi: 10.3390/cells10082000.
- SALCEDO, M. A.: «Herencia y Determinismo Genético en la obra de Sigmund Freud». *A Parte Rei* 69. (2010), pp. 1-17. <Http://serbal.pntic.mec.es/AParteRei>
- SANBERG, A. A., KOEPF, G. F., ISHIHARA, T., HAUSCHKA, T. S.: (1961). «An XYY human male». *Lancet* 278 (7200) (1961), pp. 488-489.
- SEABRIGHT, M.: «A rapid banding technique for human chromosomes». *The Lancet* 30 (1971), pp. 971-972.
- SCHMIDT, K.: «Göbekli Tepe, Southeastern Turkey. A Preliminary Report on the 1995-1999 Excavations». *Paléorient* 26(1) (2000), pp. 45-54, doi: <https://doi.org/10.3406/paleo.2000.4697>

- SCHWANN, T. (1010-1882). Weber, A.S. «Nineteenth century science: a selection of original texts», Cap. 12 Theodor Schwann. *Broadview Press*. (2000), pp. 119-136. ISBN 1551111659.
- SCHLEIDEN, M.J.: «Prodomus Monographiae Lemnacearum oder Conspectus generum atque specierum». *Linnaea* 13(4) (1839), pp. 385-392.
- SCHNEIDER, A.: «Untersuchungen über Plathelminthen». *Bericht der Oberhessischen Gesellschaft für Natur- und Heilkunde* 14 (1873), pp. 69-140.
- STERN, C.: «Faktorenaustausch und Austausch von Chromosomenstücken». *Forschungen Fortschr.*, 7 (1931), pp. 447-448.
- STURTEVANT, A. H.: «The linear arrangement of six sex-linked factors in *Drosophila*, as shown by their mode of association». *Journal of Experimental Zoology* 14(1) (1913), pp. 43-59. doi:10.1002/jez.1400140104
- SUTTON, W.: «The Chromosomes in Heredity». *Biological Bulletin*, 4(5) (1903), pp. 231-251.
- TJIO, J.H., LEVAN, A.: «The chromosome number of man». *Hereditas* 45 (1956), pp. 1-6.
- TSCHERMAK, E.: Über Kunstliche Kreuzung bei *Pisum salivum*. *Berichte Deutsche Botanischen Gesselschaft* 18 (1900), pp. 232-239.
- TURNER, H.H.: «A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus». *Endocrinology* 23(5) (1938), pp. 566–574. doi:10.1210/endo-23-5-566
- ULLRICH, O.: «Über typische Kombinationsbilder multipler Abartungen». *Eur J Pediatr.* 49 (1930), pp. 271-276.
- VAN BENEDEN, E. (1846-1910). *Biografia*.
<https://200.ulg.ac.be/vanbeneden.html>
- VAN DE SANDE, J.H., LIN, C.C., JORGENSON, K.F.: «The reverse banding patterns (R-bands) on chromosome produced by G-C specific binding antibiotic: olivomycine» En DESCAILLEAUX, J.: «Avances en los estudios citogenéticos». *Revista de Ciencias U.N.M.S.M.* 72 (1980), pp. 71-85.
- VAN LEEUWENHOEK, A. (1632-1723). En FORD, B. J. «The van Leeuwenhoek Specimens». *Notes and Records of the Royal Society.* 36(1) (1981), pp. 37–59. doi:10.1098/rsnr.1981.0003
- VIRCHOW, R. (1821-1902). En Breathnach, C.S. «Rudolf Virchow (1821-1902) and Die Cellularpathologie (1858)». *J Ir Coll Physicians Surg* 31(1) (2002), pp. 43-46.
- von WALDEYER, H.W.G.: «Ueber Karyokinese und ihre Beziehungen zu den Befruchtungsvorgängen». *Arch. Mikrosk. Anat.* 32 (1888), pp. 1-122.
- WILSON, E.B.: «The cell in the development and inheritance». Columbia University Biological Series, 2nd Edition. Edited by H.F. Osborn and E.D. Wilson. New York The MACMILLAN COMPANY (1900).

- ZACHARIAS, E. (1881). En *His, W., et al. (Eds.), Die Histochemischen und Physiologischen Arbeiten von Friedrich Miescher, vol. 1 (1897)*. F.C.W. Vogel Leipzig, pp. 5-32.
- ZAKHAROV, A. F., SELEZNEV, J. V., BENJUSCH, V. A., BARANOVSKAYA, L. I., DEMINTSEVA, V. I.: «Differentiation along human chromosomes in relation to their identification». *Excerpta Med. Int. Congr. Ser 233 (1971)*, pp. 193.