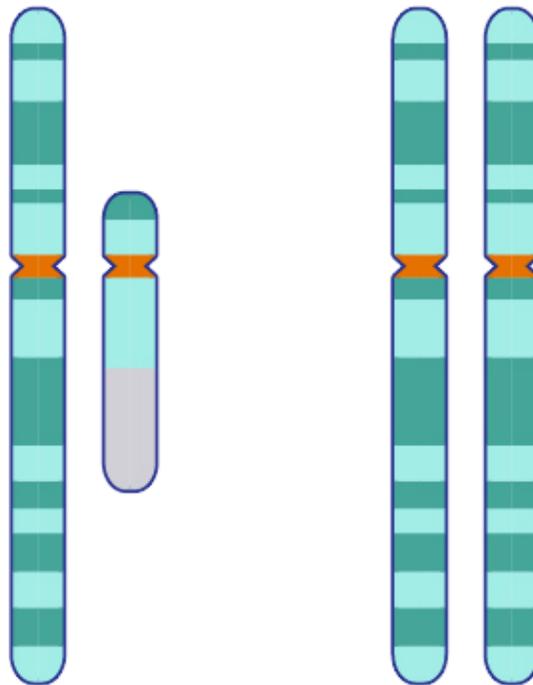


# Determinación del sexo y evolución de los cromosomas sexuales



Autor: Joaquín Márquez Florido

Tutora: Ana María Rincón Romero

Determinación del sexo y evolución de los cromosomas sexuales

Índice

Resumen .....2

1. Características y evolución de los cromosomas sexuales.....3

    a. Clasificación de los cromosomas sexuales .....3

    b. Particularidades de los cromosomas sexuales respecto a los autosomas .....5

        i. Ausencia de recombinación, posibles orígenes y mecanismos .....5

        ii. Degeneración, heterocromatina y acumulación de genes especializados .....8

        iii. Compensación de dosis y silenciamiento .....9

    c. Evolución de los cromosomas sexuales ..... 11

2. Determinación del sexo ..... 15

    a. Sistemas de determinación sexual ..... 15

    b. Determinación del sexo en humanos ..... 19

        i. Desarrollo fisiológico inicial del sexo ..... 19

        ii. Excepciones al sistema binario: intersexo .....21

3. Conclusión .....25

4. Bibliografía.....26

## Determinación del sexo y evolución de los cromosomas sexuales

## Resumen

Los cromosomas sexuales son uno de los mayores ejemplos de los que tenemos constancia de convergencia evolutiva: una serie de cromosomas especializados en la determinación sexual con roles y propiedades similares extendidos en una forma u otra a lo largo de prácticamente todo el árbol evolutivo de los eucariotas. Existen múltiples modelos diferentes de cromosomas sexuales y, por supuesto, hay diferencias considerables entre estos. No obstante, sus similitudes son mucho más interesantes si consideramos su aparición independiente en tantos taxones distintos. Estas similitudes son la supresión de la recombinación, un elemento que entendemos como básico para cualquier otro cromosoma eucariota; su tendencia evolutiva a degenerar y agrupar genes específicos, muchas veces en forma de supergenes, y los mecanismos que surgen para compensar las dosis genéticas inherentemente distintas que poseen los organismos de distintos sexos de las especies que portan cromosomas sexuales. El proceso exacto por el que evolucionan estos cromosomas es una pregunta para la que aún no existe una respuesta definitiva y para la que quizá nunca la haya, pues, aunque tenemos cada vez más teorías respaldadas con pruebas empíricas también encontramos más y más excepciones que se salen de nuestras expectativas.

Existen, por supuesto, otros mecanismos para determinar el sexo ajenos a los cromosomas sexuales, principalmente en aquellas especies donde este se decide en respuesta a condiciones ambientales o sociales. Además, incluso los organismos donde el sexo sí viene determinado por su genoma pueden tener otros sistemas que no requieran de estos cromosomas especializados, y los que sí los usan, como ya se ha mencionado anteriormente, pueden tener muchos acercamientos diferentes a la función exacta de estos. El ser humano usa uno de los sistemas más comunes, el de la regulación por un gen maestro, el cual es suficiente y necesario para iniciar toda la cascada de señalización que determina un sexo u otro. Este proceso se explicará con cierto detalle posteriormente, así como algunas excepciones a los resultados canónicos que pueden ocurrir con un sistema de determinación sexual como el nuestro.

Determinación del sexo y evolución de los cromosomas sexuales

## 1. Características y evolución de los cromosomas sexuales

### a. Clasificación de los cromosomas sexuales

#### sexuales

Existen multitud de sistemas de determinación sexual en la naturaleza, muchos dependientes de cromosomas diferenciados y específicos cuyos genes en su mayoría contribuyen a esta función (Bachtrog et al, 2014). El primer tipo de cromosomas sexuales descubiertos fue el par **XX/XY** por Nettie M. Stevens en 1905, quien observó que el coleóptero *Tenebrio molitor* producía dos tipos de esperma, uno que contenía un cromosoma mayor (X) y daba lugar a hembras y otro con uno de menor tamaño (Y), que siempre resultaba en machos (Carey et al, 2022) (Figura 1.A).

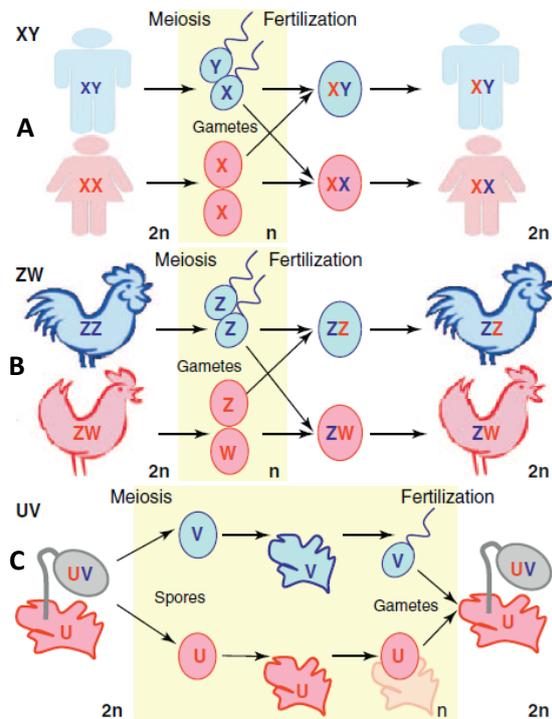


Figura 1. Esquema general del funcionamiento básico de los sistemas cromosómicos XX/XY, ZW/ZZ y UV (Bachtrog et al, 2011).

Muy próximo a este descubrimiento otros sistemas similares comenzaron a vislumbrarse: un sistema converso, donde la heterogamia es propia de las hembras (**ZW/ZZ**) (Figura 1.B) y sistemas donde un sexo está determinado por la haploidía o diploidía referente a un único cromosoma sexual. El caso de la haploidía femenina es referido como **Z0/ZZ** y en las especies donde es el macho la que solo tiene una copia se denomina **XX/X0** (Furman et al, 2020). En la mayoría de los casos se cree que estos dos últimos modelos son el resultado de la pérdida de los cromosomas W e Y respectivamente, existentes previamente en la línea evolutiva de dichas especies (Kuroiwa et al, 2010).

Cabe mencionar un último modelo drásticamente distinto de cromosomas sexuales que se ha observado en organismos que poseen una etapa haploide en su ciclo de vida, tales como algunas algas y briofitas. Este sistema se denomina **UV** y consiste en que durante el estado haploide los organismos solo poseen uno de estos cromosomas, identificando el cromosoma U

## Determinación del sexo y evolución de los cromosomas sexuales

a las hembras y el V a los machos. Durante la fase diploide ambos cromosomas están presentes en el individuo (Bachtrog et al, 2011) (Figura 1.C).

Una aclaración importante es que todos estos modelos no son más que clasificaciones generales. Diferentes especies dentro de cada una de esas categorías poseen sistemas distintos y cromosomas sexuales vastamente diferentes unos de otros. Una distinción adicional que puede ayudar a catalogar con algo más de precisión es la de separar adicionalmente entre cromosomas **heteromórficos** y **homomórficos**. El primer término hace referencia a sistemas en los que los dos cromosomas de un mismo modelo poseen amplias diferencias genéticas entre sí (inversiones, deleciones, SNPs...). El caso de los cromosomas homomórficos referenciaría casos donde si bien existen dos cromosomas sexuales diferenciados, conservan muchas similitudes. Desgraciadamente, esta clasificación es aún muy ambigua, pues no existe un consenso claro al respecto y generalmente la valoración de un sistema como heteromórfico u homomórfico se debe exclusivamente a diferencias visibles en los cariotipos (Furman et al, 2020).

Un buen ejemplo sería la diferencia de los modelos presentes en *Drosophila melanogaster* y *Poecilia reticulata*. Ambas especies poseen un sistema XX/XY, sin embargo, en el primer caso los cromosomas X e Y son radicalmente distintos. El cromosoma X posee aproximadamente 22 Mb de secuencia eucromática, en la cual se han descrito alrededor de 2200 genes. El cromosoma Y, sin embargo, aún con una longitud total de aproximadamente 40Mb está compuesto casi enteramente de heterocromatina y solo tiene 13 genes que codifiquen proteínas (Bachtrog, 2013). Es decir, es un claro caso de cromosomas heteromórficos. Por el contrario, *P. reticulata* apenas posee diferencias entre los cromosomas X e Y, hasta el punto de que casi no tiene sistemas de compensación de dosis cromosomal (Darolti et al, 2019). Por lo que puede categorizarse cómodamente como un sistema homomórfico.

En muchas ocasiones cuan homomórfico es el modelo de una especie es un indicador de su antigüedad evolutiva, aunque no siempre es el caso (Wright et al, 2016). Existiendo ejemplos de sistemas homomórficos evolutivamente antiguos, tales como *Hyla arborea* (Stöck et al, 2011). Así como sistemas heteromórficos jóvenes, como *Poecilia wingei* (Darolti et al, 2019).

## Determinación del sexo y evolución de los cromosomas sexuales

**b. Particularidades de los cromosomas sexuales respecto a los autosomas**

Los cromosomas sexuales han evolucionado de forma independiente numerosas veces en los eucariotas y representan uno de los mayores ejemplos existentes de **convergencia evolutiva**. A pesar de carecer de un origen común existen una serie de propiedades similares que separan los cromosomas sexuales de los autosomas a lo largo de especies de taxones muy separados en el árbol evolutivo (Wright et al, 2016).

**Ausencia de recombinación, posibles orígenes y mecanismos**

La más característica y casi universal de estas propiedades es la presencia de **una ratio de recombinación vastamente reducido o directamente nulo** en regiones concretas o incluso en el cromosoma entero (Bachtrog et al, 2011). Es de hecho esta propiedad la que ha permitido que evolucionen los cromosomas sexuales en la mayoría de los casos, ya que el impedimento del traspaso de material genético entre la pareja de cromosomas habilita una **evolución independiente** de cada uno y resulta en su **diferenciación** (Wright et al, 2016). Esto es consecuencia de una serie de procesos evolutivos que se ven facilitados por esta ausencia de recombinación tales como: el **autoestopismo genético**, dicese de cuando un alelo cambia su frecuencia no por estar directamente bajo la influencia de la selección natural sino por encontrarse muy cerca de otro que sí (Smith et al, 1974); la **Raqueta de Muller**, la acumulación de mutaciones deletéreas en un cromosoma debido a la falta de recombinación (Muller, 1932) o la **selección de fondo**, la pérdida de diversidad genética en loci no deletéreos debido a la selección negativa de alelos en genes a los que están ligados (Charlesworth et al, 1993).

El por qué ocurre esta detención de la recombinación es una pregunta que muchos biólogos se han hecho y para la que aún **no existe una respuesta clara**. Sin embargo, la hipótesis más aceptada por el momento está relacionada con el concepto de los **supergenes**. Este hace referencia a complejos de genes co-adaptados que han sido permanentemente ligados. Esta teoría, conocida como la **hipótesis del antagonismo sexual**, fue creada en base los descubrimientos sobre los genes relacionados con la coloración del pez *P. reticulata*, los cuales están en su mayoría ligados al cromosoma Y (Wright et al, 2016). La hipótesis teoriza que la recombinación es seleccionada negativamente en regiones entre un gen de determinación sexual y genes cercanos con efectos específicos para un sexo. En este caso particular, una coloración

## Determinación del sexo y evolución de los cromosomas sexuales

más llamativa resulta detrimental de forma general para individuos de ambos sexos, pues facilita la depredación del animal. Sin embargo, para los machos también supone una ventaja pues permite atraer hembras, aumentando su eficacia reproductiva. Es decir, para las hembras una coloración brillante solo resulta negativo (ya que los machos no se ven necesariamente atraídos por hembras de coloración más viva) pero para los machos los beneficios superan a las consecuencias negativas y esto ha dado lugar a lo largo de la evolución de esta especie a la formación de un supergen entre los loci relacionados con la masculinización y la ornamentación cromática, los cuales son siempre heredados simultáneamente (Rice, 1996).

Cabe destacar que, aunque se trata de la hipótesis más aceptada, **existe muy poca evidencia** tanto que la apoye como que la desmienta. Es además un problema que en muchos sistemas evolutivamente antiguos es casi imposible distinguir causa de consecuencia (Wright et al, 2016). No se puede saber con certeza si genes específicos de cromosomas Y o W realmente apoyan la hipótesis del antagonismo sexual o fueron recolocados a estos cromosomas después de que se detuviese la recombinación. De hecho, existen incluso casos donde hay indicios de que esto sea lo más probable, tales como ciertos genes duplicados al cromosoma Y en *Drosophila* (Koerich et al, 2008). También existe la posibilidad de que estos genes originalmente no tuviesen funciones específicas para el sexo y las desarrollasen después de la divergencia, lo cual también tiene sentido ya que una vez un cromosoma se vuelve exclusivo de un sexo es mucho más probable evolutivamente que aparezcan en él adaptaciones que solo favorecen a este, pero que no haya jugado ningún papel en la propia supresión de la recombinación (Zhou et al, 2012).

Por supuesto, existen teorías alternativas que intentan explicar este fenómeno desde distintos ángulos. Como que la supresión de la recombinación es un mecanismo para evitar la homocigosis de alelos deletéreos recesivos, especialmente en poblaciones endogámicas (Charlesworth & Wall, 1999). Otra hipótesis sería que las distintas mutaciones y reordenaciones cromosómicas que permiten esta ausencia de recombinación son el resultado de deriva génica en poblaciones pequeñas (Charlesworth et al, 1987). De hecho, existe evidencia a favor de esta teoría basada en estudios de inversiones en determinados insectos como los escarabajos de agua (Aradottir & Angus, 2004), que se mantienen en un equilibrio de Hardy-Weinberg, lo cual indica cierta neutralidad de cara a la selección de este tipo de mutaciones. No obstante, no queda claro cómo puede trasladarse esto a grupos mayores que una población aislada (Ironsides, 2010).

## Determinación del sexo y evolución de los cromosomas sexuales

Independientemente del origen evolutivo de los mismos, existen múltiples mecanismos bioquímicos y genéticos que actúan para impedir esta recombinación. El más famoso son las **inversiones**, loci cuya secuencia se invierte, impidiendo la recombinación de estos. Esta inversión normalmente solo aplica al locus de determinación sexual y otros cercanos en las primeras etapas evolutivas del cromosoma, pero pueden y suelen, ocurrir **eventos de inversión posteriores**, que amplían la región no recombinante (Otto et al, 2011). Esto da lugar a lo que típicamente es referido como **estratos**, regiones donde las características genómicas se juntan en grupos diferenciados. La edad evolutiva de las inversiones es una importante característica con la que se determinan, tendiendo los estratos más viejos a representar el evento inicial de supresión de recombinación, caracterizado por ser la zona con mayor divergencia entre los cromosomas del par. (Furman et al, 2020). No obstante, existen datos que sugieren que las inversiones no son una auténtica causa de la supresión de recombinación, sino un resultado de esta. Esta es una noción relativamente moderna que pone en duda la forma de entender los cromosomas sexuales en estratos, apoyando que si bien pueden ser útiles en la clasificación no son una verdadera realidad evolutiva (Sun et al, 2017).

Otro mecanismo importante es la presencia de **elementos transponibles (TEs)**, secuencias capaces de replicarse e insertarse a lo largo del genoma. De forma general se cree que la incorporación de estos elementos ocurre después de que la recombinación se detenga. Sin embargo, es un hecho que la inserción de TEs próximos al locus de determinación sexual puede actuar como agente supresor de la recombinación debido a la activación de mecanismos para silenciarlos que inhabiliten la recombinación en zonas próximas a estos (Kent et al, 2017). Una vez esto ha ocurrido tienden a acumularse más TEs, debido a que con la recombinación detenida existen menos mecanismos que eviten la inserción de nuevos elementos. Además, se ha observado que son frecuentes en las fronteras entre zonas que recombinan y no, lo que sugiere que efectivamente son un mecanismo causal (Furman et al, 2020). Un último dato relevante de los TEs es que se ha comprobado que pueden incentivar la **recombinación ectópica** (recombinación entre dos elementos no alélicos que se encuentran en zonas no homólogas del par cromosómico), lo cual facilita una mayor reordenación genómica y dificulta aún más futuras recombinaciones (Bonchev & Willi, 2018).

Por último, se cree que varios de los cambios que afectan a la supresión de la recombinación podrían ser **epigenéticos y reversibles**. Generalmente estos cambios estarían

## Determinación del sexo y evolución de los cromosomas sexuales

relacionados con **metilaciones del ADN** y **modificaciones de histonas**, ambos cambios tradicionalmente asociados con el silenciamiento transcripcional y no con la recombinación. Sin embargo, se ha encontrado un gran número de estas modificaciones en regiones no recombinantes de algunas especies, por lo que una conexión entre ambos no es algo que se pueda descartar por completo. La hipótesis que sí es menos cuestionable es que estas modificaciones jueguen un papel importante en cromosomas homomórficos, donde el contenido genético entre los cromosomas del par sexual es extremadamente similar, permitiendo alterar la expresión de estos genes presentes en ambos sexos (Furman et al, 2020).

## Degeneración, heterocromatina y acumulación de genes especializados

Otra peculiaridad de los cromosomas sexuales es que en aquellos modelos donde existe un sexo homocigoto y otro heterocigoto (XX/XY & WZ/ZZ) el cromosoma heterocigótico tiende a estar **altamente especializado**, conteniendo casi exclusivamente genes relevantes para el sexo y estando compuesto en su mayoría por heterocromatina (Bachtrog, 2006). Esto es resultado de la acumulación de **mutaciones deletéreas** que provocan una pérdida de función en los genes. La ausencia de recombinación explicada anteriormente es un motivo directo de por qué esto se da. La recombinación permite que la selección natural actúe de forma independiente en cada mutación que aparece, pero la carencia de recombinación fuerza a que solo pueda actuar sobre el cromosoma al completo, lo cual implica que producirá una selección valorando la eficacia biológica que aporta el conjunto de los genes que existen en el cromosoma, purgándolo o continuando en la población este en base al beneficio o perjuicio total que aporta (Hill & Robertson, 1966). Al unir esto con el hecho de que estos cromosomas heterocigóticos son algo exclusivo de un sexo particular, favorece que a lo largo de la evolución se acumulen mutaciones deletéreas que perjudiquen los genes remanentes de su origen como autosoma y acumule genes y **mutaciones específicamente beneficiosas** para el sexo en cuestión (Bachtrog, 2013).

Cabe destacar que existe una teoría popular que afirma que la desaparición de los cromosomas heterocigóticos es una inevitabilidad evolutiva debido a su constante degeneración y pérdida de genes. Sin embargo, un estudio más cercano parece evidenciar lo contrario, ya que todo parece indicar que la frecuencia con la que ocurre esta degeneración decrece con el tiempo

## Determinación del sexo y evolución de los cromosomas sexuales

y a partir de cierto umbral la ganancia de nuevos genes es incluso más frecuente que la pérdida de estos. Podemos encontrar ejemplos de cromosomas heterocigóticos que parecen haber alcanzado estabilidad evolutiva en muchas especies diferentes, entre ellas *Drosophila* y el propio ser humano (Bachtrog et al, 2014).

## Compensación de dosis y silenciamiento

Debido a las propiedades especificadas en el apartado anterior toda especie que posea un sistema que dependa de cromosomas heteromórficos sufre de forma innata de un desajuste en la dosis genética entre autosomas y cromosomas sexuales, lo cual puede llegar a ser extremadamente negativo e incluso letal. Sobre todo, al tener en consideración realidades como que, por ejemplo, el cromosoma X de mamíferos posee una gran cantidad de genes vitales para el individuo que carecen de relación alguna con la determinación sexual. Esto es solucionado por un proceso conocido como **compensación de dosis**, cuya función es modular la expresión del cromosoma homocigótico. Existen múltiples sistemas de compensación de dosis en la naturaleza. El más conocido y estudiado es el que posee *Drosophila*, donde el macho duplica la actividad del cromosoma X. En mamíferos encontramos uno extremadamente similar, con la particularidad de que la hembra silencia uno de sus cromosomas X y también duplica la actividad del otro (Deng & Distech, 2007). En organismos con sistemas ZW/ZZ la compensación parece existir solo a nivel de algunos genes individuales (Zimmer et al, 2016), y se teoriza que esta descompensación genética juega un papel en la propia determinación del sexo (McQueen et al, 2001).

Respecto al silenciamiento del cromosoma X en mamíferos, esta requiere una modificación de la cromatina a múltiples niveles, como metilación del ADN, reorganización del superenrollamiento, modificación de colas de histonas o incluso sustitución de estas por histonas variantes. Esto se aplica según lo que se conoce como la “**regla del n-1**”, por la cual se silencian todas las copias del cromosoma X excepto una, independientemente de cuantas existan (Brockdorff & Turner, 2015). Cabe destacar que alrededor de un 15% del cromosoma X escapa al silenciamiento, la mayoría de estos genes localizados en la llamada **región PAR** (genes que también se encuentran en el cromosoma Y o tienen un homólogo en este; es la región por la que se unen los cromosomas X e Y durante la meiosis) (Carrel & Willard, 2005).

## Determinación del sexo y evolución de los cromosomas sexuales

El sistema más común por el que se elige el cromosoma a silenciar es simple aleatoriedad. En etapas tempranas del embrión uno de los dos cromosomas es inhibido al azar y las líneas celulares descendientes de cada célula de esta fase mantiene silenciado el mismo cromosoma (Novo Villaverde, 2007).

Antes de continuar es necesario mencionar que existe un interruptor maestro en el cromosoma X, que controla la inactivación de este en su totalidad, llamado **Xic** (de las siglas de centro de inactivación del X en inglés). Este centro transcribe un ARN no codificante llamado **Xist**, que se une a zonas diversas de todo el cromosoma X (Brown et al, 1991). Este evento señala el silenciamiento del cromosoma (Lee et al, 1996) (ver figura 2). Existe también, otra región en el Xic que se transcribe de forma inversa, leyendo el gen al revés, motivo por el cual al ARN resultante se le ha dado el nombre de **Tsix**. Este nuevo ARN regula la expresión del Xist, inhibiéndola (Lee et al. 1999). Se cree que la región que transcribe para Xist procede de un locus que podemos encontrar en otros vertebrados, en mamíferos solo en marsupiales, llamado LNX3, el cual sí que codifica una proteína (Duret et al, 2006).

El cómo la célula es capaz de discernir la cantidad de cromosomas X que posee para poder seguir la “regla del n-1” es una duda que se ha tenido prácticamente desde el descubrimiento de esta. A este fenómeno se le suele llamar sencillamente “**contar**” y a lo largo de las décadas han surgido múltiples hipótesis respecto a cómo la célula lo realiza. En el presente, el modelo sobre el que existe mayor consenso sugiere la existencia de un proceso en el que **factores autosómicos promueven la represión de Xist**, por ejemplo, induciendo la transcripción de Tsix, mientras que **el cromosoma X produce el propio Xist**, causando **competencia** entre los dos factores. Además, esta hipótesis afirma la presencia de múltiples puntos de control para asegurar que no haya casos en los que se inactivan los dos o ninguno, pudiéndose reiniciar el proceso al llegar a un resultado no deseado (Nora & Heard, 2009).

Determinación del sexo y evolución de los cromosomas sexuales

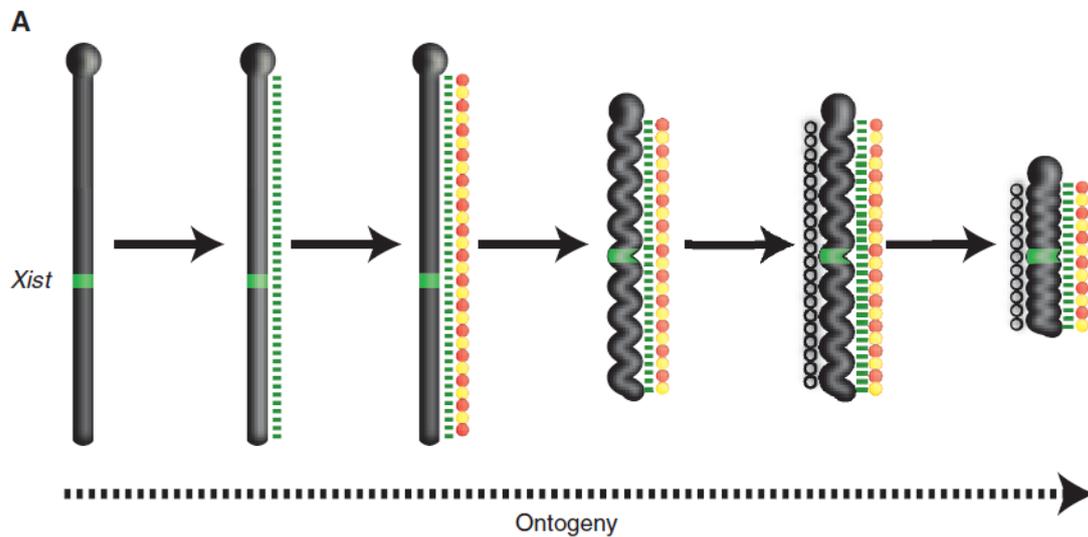


Figura 2. Representación del mecanismo de acción del Xist. A medida que avanza el desarrollo, el ARN transcrito (líneas verdes) se une al cromosoma, esto recluta a modificadores de la cromatina (círculos rojos y amarillos). La actividad de estos, a su vez, causa el reclutamiento de un segundo grupo de proteínas (círculos grises) que contribuye a condensar aún más la heterocromatina (Brockdorff & Turner, 2015).

c. Evolución de los cromosomas sexuales

En la determinación genética del sexo debe haber uno o varios genes capaces de tomar el control de toda la cascada de señalización implicada en la determinación sexual. El punto de vista clásico afirma que los cromosomas sexuales **tienen su origen en un par de autosomas que ganan un gen maestro de determinación sexual** (Figura 3). Este puede originarse por multitud de motivos: pérdida o ganancia de función en un gen antiguo, cambios en su regulación, duplicación de un gen seguida de una divergencia en función, etc. Esta es una teoría con gran cantidad de evidencia empírica. Sin embargo, recientemente se han observado casos que escapan de este paradigma clásico. Hay especies donde parece ser que los cromosomas limitados a un sexo (Y o W) tienen un origen propio y separado del de su pareja. Por ejemplo, existe evidencia de que este es el caso del cromosoma W de los lepidópteros (Furman et al, 2020).

Determinación del sexo y evolución de los cromosomas sexuales

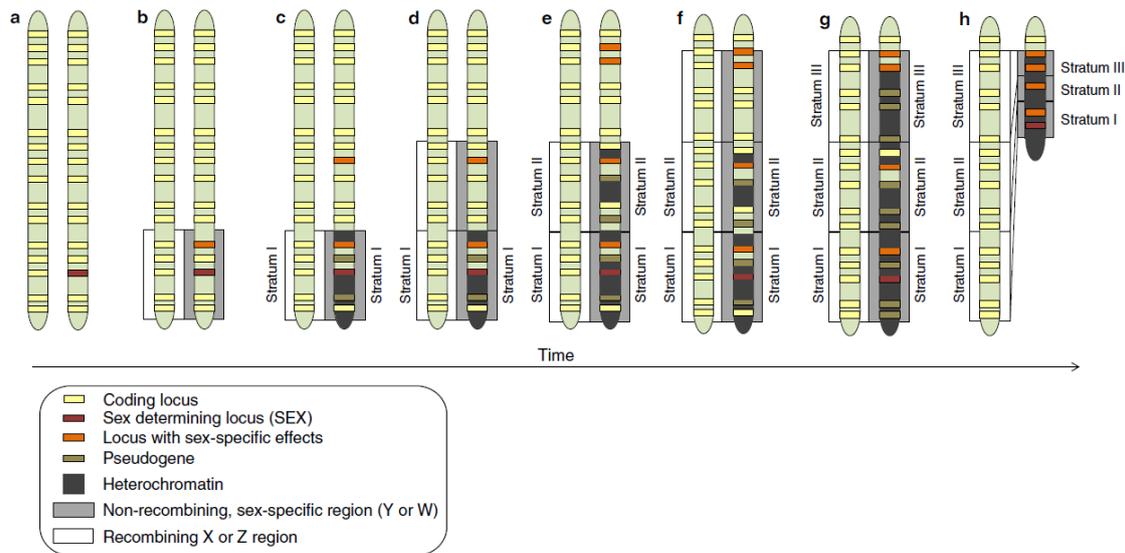


Figura 3. Modelo teórico de la diferenciación de un cromosoma sexual a partir de autosomas. Tras la aparición de un locus de determinación sexual, surgen alelos sexualmente antagónicos en loci cercanos a este y se selecciona la supresión de la recombinación entre el par de cromosomas. Paulatinamente, esto tiene el efecto de causar heterocromatinización en el cromosoma, extendiéndose a otras regiones de este. También aparecen genes de beneficio específico para el sexo que porta este cromosoma, así como la transformación en pseudogenes de loci que no tienen un beneficio específico. La región no recombinante se va extendiendo por el cromosoma, repitiendo partes de este proceso hasta que eventualmente apenas existen regiones homólogas entre el par (Wright et al, 2016).

Lo más común y estable desde el punto de vista evolutivo es que un par de cromosomas sexuales se originen en una especie hermafrodita que se encuentra en proceso de transición a la dioecia. Este proceso está facilitado por múltiples factores que, además, también causan que sea más común la aparición de sistemas XX/XY frente a los sistemas ZW/ZZ (Charlesworth & Mank, 2010). Específicamente, el camino más estable sería el siguiente: primero, en una población completamente hermafrodita, aparece una **mutación recesiva que causa esterilidad masculina** y esta se extiende, dando lugar a una población ginodioica (hembras y hermafroditas); posteriormente, aparece una **segunda mutación, esta dominante, que causa esterilidad femenina**, lo cual introduciría machos a la población (Bachtrog et al, 2011). Si bien este es el camino estadísticamente más probable, existen multitud de casos donde hay evidencia de que no se ha cumplido, como por ejemplo podría ser el caso de múltiples especies de crustáceos que, contrariamente a este modelo, poseen androdioecia (población con machos y hermafroditas) (Weeks et al, 2006).

## Determinación del sexo y evolución de los cromosomas sexuales

Un origen alternativo de un sistema dioico controlado genéticamente podría darse en especies que ya son dioicas pero cuyo sexo viene determinado por condiciones ambientales. En estos casos puede ocurrir que, por cualquier motivo, un sexo u otro ofrezca ventajas ante factores ambientales, en cuyo caso puede aparecer y extenderse una mutación que masculinize o feminice (según el sexo favorable), dando lugar a la eventual aparición de un sistema XX/XY o ZW/WW respectivamente (Bachtrog et al, 2011).

Una opción más es que el nuevo cromosoma sexual provenga, una vez más, de un linaje dioico, en la que la determinación sexual sea poligénica. En este caso el proceso que llevaría a la creación del nuevo cromosoma sexual se daría cuando un factor de determinación sexual mayor se fija en la población porque dicho gen, o uno ligado, es beneficioso para el sexo heterogamético (Rice, 1986).

Además, es posible la aparición de **nuevos cromosomas sexuales en una especie que ya los posea** si aparece un nuevo locus de determinación sexual y el cromosoma heterocigótico no ha sufrido demasiada degeneración. Este es un proceso que ha sido documentado y se tienen evidencias de transiciones entre sistemas XX/XY y ZW/ZZ en especies de grupos diversos, incluyendo anuros, peces e insectos. Existen cuatro hipótesis sobre por qué estos eventos pueden darse, aunque actualmente son puramente especulativas, careciendo de suficientes pruebas cuantitativas que las apoyen. La primera es que esto ocurra en poblaciones pequeñas, donde la deriva génica puede fijar el nuevo cromosoma. La segunda es que el nuevo gen determinante del sexo sea beneficioso para la eficacia biológica de los portadores, dando lugar a su eventual fijación debido a un efecto pleiotrópico. La tercera sugiere que en poblaciones con ratios sexuales que favorecen enormemente a un sexo (mucho más machos que hembras o viceversa) la selección natural favorecería este nuevo sistema si provoca un aumento del porcentaje del sexo minoritario. Por último, la cuarta hipótesis implica la aparición de una mutación de cambio de sexo en un autosoma cerca de un locus que se encuentra bajo selección sexual antagónica, evento el cual puede llevar a la creación de un neo-cromosoma sexual que reemplace a los ancestrales (Bachtrog et al, 2011).

Análisis de la filogenia en anuros sugiere que una transición de un sistema ZW/ZZ a uno XX/XY es más frecuente que lo contrario (Hillis & Green, 1990). Existen pruebas tanto que justifican como que contradicen esta preferencia evolutiva: el primero, apoyándola, es que

## Determinación del sexo y evolución de los cromosomas sexuales

puede haber diferencias en las frecuencias con las que se dan las mutaciones que masculinicen o feminicen. Por ejemplo, las mutaciones de pérdida de función que causen desarrollo del “sexo por defecto” probablemente sean más frecuentes que mutaciones de ganancia de función, resultando en diferencias en las ratios de origen de nuevos sistemas. En una especie donde el sexo que se desarrolla por defecto son los machos y es la presencia de un cromosoma W lo que determina a las hembras sería mucho más probable que se realizase una transición a un sistema XX/XY. El segundo motivo, contradiciendo la preferencia evolutiva observada en anuros, es que existen tres especies donde coexisten cromosomas X, Y y W en la misma población y en las tres se mantiene el mismo orden de dominancia, donde W es dominante respecto a Y, el cual a su vez prevalece sobre X. La teoría indica que los sistemas de determinación dominante se deberían extender con más facilidad que los recesivos, lo cual favorecería la transición de XX/XY a ZW/ZZ (Bachtrog et al, 2011).

**Los cromosomas heterogaméticos**, aquellos limitados a un sexo (U, V, W e Y) **tienden a sufrir cambios más drásticos y rápidos de lo normal**, ya que la ausencia de recombinación y la presencia de estos en solo un sexo facilita muchísimo la acumulación de mutaciones, tanto deletéreas que no sean específicamente perjudiciales para el sexo en cuestión, como otras que solo beneficien a dicho sexo. Además, la “barrera” entre la **SDR** (*sex determining region*) y la zona PAR (aquella que guarda homología con el otro cromosoma) es una zona evolutivamente muy dinámica en estos cromosomas (Bachtrog et al, 2011).

Teóricamente, la SDR en los cromosomas V e Y se expandiría más rápidamente que en U y W. Esto se debe a que normalmente existe una mayor selección sexual en los machos, lo cual puede promover una selección sexualmente antagonista con alelos beneficiosos para los machos y perjudiciales para las hembras. Por lo tanto, es más probable que, por ejemplo, un cromosoma Y contenga más genes específicamente beneficiosos para un macho de lo que un W tendría para una hembra. Además, los machos tienden a tener ratios de mutación ligeramente mayores, lo que favorecería una mayor tasa de cambios en los cromosomas Y, tanto de mutaciones deletéreas como positivas (Rice, 1987).

La situación en los sistemas UV es un fuerte contraste con todos los demás conocidos, pues al estar siempre ambos presentes cuando hay diploididad, la aparición de alelos sexualmente agonísticos en cualquiera de los dos sexos favorece la ausencia de recombinación

## Determinación del sexo y evolución de los cromosomas sexuales

y, por lo tanto, la divergencia entre ambos. Esto lleva a que la degeneración y el crecimiento de la SDR en estos sistemas sea más rápida que en ningún otro (Bachtrog et al, 2011).

**Los cromosomas homogaméticos (X y Z)**, por su parte, tienen la particularidad de tener **un patrón de transmisión y una situación de ploidía únicos**, lo que resulta en propiedades inusuales con consecuencias para la variación genética, las ratios evolutivas, el contenido genético, la selección sexual y los patrones de expresión génica (Bachtrog et al, 2011). X y Z tienen diversas características que alteran cómo afecta la selección a sus genes. El hecho de que pasan diferentes fracciones de su “vida evolutiva” en cada sexo es un factor muy importante. Esto favorece que se mantengan polimorfismos con efectos sexualmente agonísticos si lo comparamos con los autosomas. Además, al encontrarse en hemicigosis un tercio de las veces, los alelos deletéreos recesivos sufren una mayor selección purgadora y es más probable la permanencia de los ventajosos (Price, 1984).

Como repunte adicional, los cromosomas Z tienden a ser menos genéticamente densos que los X y poseen muchas más secuencias repetidas, principalmente elementos LINE (Graves, 2014).

## 2. Determinación del sexo

### a. Sistemas de determinación sexual

Existen multitud de sistemas de determinación del sexo, tanto dependiente de cromosomas sexuales especializados como no. Podemos clasificarlos en dos grandes grupos: **ESD** (determinación sexual ambiental) y **GSD** (determinación sexual genotípica), siendo esta segunda categoría la más común (Figura 4). No obstante, la línea entre estos grupos en ocasiones puede ser difusa, pues existen especies cuyo sexo viene determinado por una combinación de factores genéticos y ambientales. Un ejemplo serían los peces lenguados que, aunque poseen cromosomas Z y W perfectamente funcionales, los embriones incubados a altas temperaturas se desarrollarán siempre como machos, independientemente de su dotación cromosómica. Esto parece causarse mediante metilaciones en genes implicados con las cascadas de señalización de la determinación del sexo (Bachtrog et al, 2014).

Determinación del sexo y evolución de los cromosomas sexuales

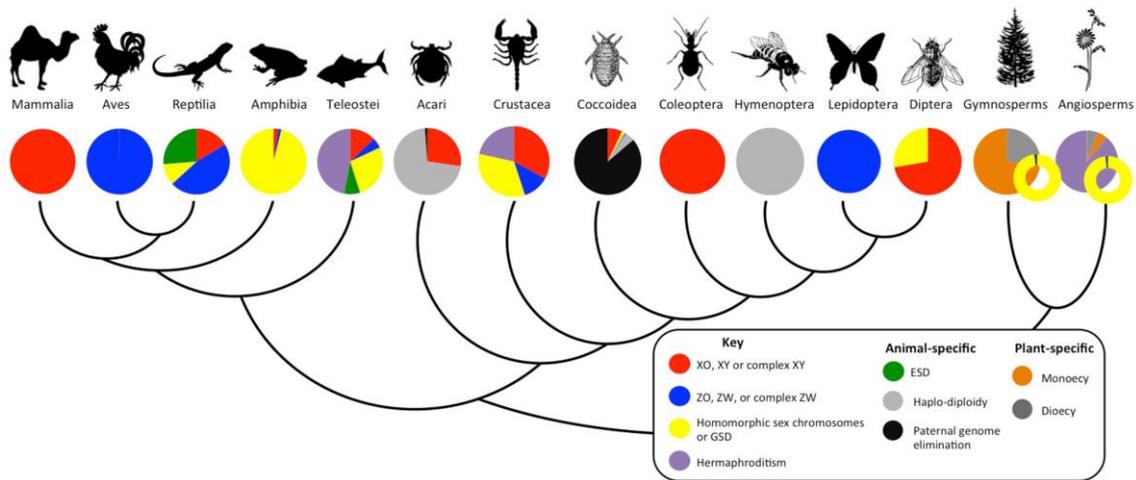


Figura 4. Representación esquemática de la diversidad de sistemas de determinación sexual. Se puede apreciar cómo hay una considerable dominancia de los sistemas GSD frente a los ESD. Además de ser los modelos XX/XY y XW/ZZ (o una variante de estos) los más prominentes (Bachtrog et al, 2014).

Hay muchos factores ambientales que causan el desarrollo como un sexo u otro según la especie. El caso más estudiado es el de muchos reptiles, cuyo sexo depende de la **temperatura** a la que los huevos son incubados. Otro ejemplo serían grupos como los percebes y los anfípodos cuyo sexo es dependiente del **fotoperiodo**. Además, los factores que determinan el sexo no tienen por qué ser únicamente abióticos: los *Bonellidae*, por ejemplo, una familia de gusanos marinos, solo se desarrollan como machos si en su estado larvario encuentran una hembra. Además, existen múltiples ejemplos muy estudiados de gasterópodos y peces que cambian de sexo **en respuesta a estímulos sociales** (Valenzuela & Lance, 2004). Cómo se producen estos cambios de sexo no se sabe con certeza, pero estudios en lubinas europeas parecen indicar que depende de cambios epigenéticos, sobre todo metilaciones (Bachtrog et al, 2014).

Cabe destacar que **la evolución de sexos separados en animales es algo muy común pero no universal**. El 5% de las especies animales conocidas son hermafroditas, pero este número es tan bajo debido a lo poco frecuente que es en insectos, el grupo con más especies. Las especies hermafroditas son mucho más comunes en otros taxones como los moluscos, los cnidarios, los trematodos o los equinodermos (Jarne & Auld, 2006). Aunque incluso en esos

## Determinación del sexo y evolución de los cromosomas sexuales

grupos existe la tendencia a la separación de sexos en el organismo, principalmente en forma de **hermafroditismo secuencial** (Munday et al, 2006).

Los modelos ESD están beneficiados cuando un ambiente específico es más beneficioso para un sexo concreto, por lo que se seleccionan mecanismos de determinación que hagan que cada sexo se desarrolle en las condiciones preferibles para este. Los sistemas GSD, en cambio, son más estables evolutivamente si la especie está en un ambiente impredecible o demasiado poco variable, donde una determinación ambiental podría desequilibrar demasiado las ratios sexuales. Un ejemplo de esto lo encontramos en el género de reptiles *Carinascincus*. Las especies que habitan a bajas altitudes tienen ESD, donde nacimientos tempranos son beneficiosos para las hembras y la variación de temperatura entre años es notable pero leve. Sin embargo, otras especies del mismo género que habitan en zonas de mayor altitud ven su sexo determinado genéticamente, pues en sus hábitats no hay ninguna ventaja ambiental para ningún sexo y la variación de temperatura es demasiado extrema (Bachtrog et al, 2014).

En muchas especies también encontramos una **ratio sexual** desigual cuyo origen puede recaer en multitud de factores. Uno de estos sería la presencia de muchos genes autosómicos que favorezcan el sexo “por defecto” (aquel que se desarrolla en caso de no cumplirse alguna condición que causa el desarrollo como el otro), otro sería que los genes mitocondriales, heredados solo de las hembras, también posean genes que favorezcan a estas sobre los machos. También existen casos donde diversos elementos genéticos sesgan la proporción de los gametos a favor de los cromosomas que los portan, favoreciendo la aparición de machos si están en el Y o Z y de hembras si están en el X o el W (Bachtrog et al, 2014). Podemos encontrar ejemplos de esto último en los cromosomas Y de muchas especies de *Drosophila* (Tao et al, 2007), así como los cromosomas X de algunos roedores (Cocquet et al, 2012). Es muy común la presencia de genes autosómicos cuyo propósito sea equilibrar estas diferencias.

Al igual que encontramos muchas variantes de determinación ambiental también existen modelos muy diversos de GSD. Uno de estos sería la determinación según el **genoma completo**. Hay muchos animales donde la determinación no depende de cromosomas sexuales (o al menos no solo de) sino de todo. Un ejemplo serían muchos himenópteros, como abejas u hormigas, donde los machos son haploides y serlo es lo que los determina como tales (Bachtrog et al, 2014). Otro caso muy distinto de determinación según el genoma completo lo podemos

## Determinación del sexo y evolución de los cromosomas sexuales

encontrar en las moscas, donde el sexo final se decide por **comparación entre la cantidad de cromosomas X y autosomas**, la presencia del cromosoma Y no afecta al sexo final. Un organismo XXY se desarrolla como hembra y uno con tan solo un cromosoma X, aunque no tenga Y, como macho (Novo Villaverde, 2007).

Una determinación genética más localizada la podríamos encontrar en el pez cebra, que tiene lo que se denomina un **sistema de determinación poligénica**. Esto implica que tienen múltiples genes repartidos por el genoma que contribuyen hacia un umbral cuantitativo, que resulta en la determinación como hembra solo si este se alcanza (Siegfried & Nüsslein-Volhard, 2008). Se han podido encontrar sistemas parecidos en otros peces, así como algunos invertebrados (Yusa, 2007).

Por último, la versión más especializada del GSD es la presencia de un **gen maestro** que controla la determinación de un sexo final en el individuo. El gen maestro puede actuar de forma dominante o recesiva, lo primero hace referencia a cuando el cromosoma homocigótico es la clave de la determinación como macho o hembra (la presencia del cromosoma Y o W es suficiente y necesaria para determinar el sexo del organismo). Es también posible que este gen maestro se comporte de forma recesiva, causando un efecto u otro según la dosis del producto de este gen y solo llevando al desarrollo como el sexo en cuestión con dos copias en el genoma (Furman et al, 2020)

Los caminos genéticos que controlan la determinación sexual solo se han estudiado en profundidad a un nivel molecular en *Drosophila melanogaster*, *Caenorhabditis elegans* y mamíferos. Los tres tienen un gen maestro. Existen multitud de genes que actúan como gen maestro a lo largo del árbol evolutivo, en ocasiones incluso variando entre especies cercanas (Bachtrog et al, 2014).

**SRY** suele ser el gen maestro en mamíferos (Stévant et al, 2018). Otro gen maestro muy común en vertebrados no mamíferos es **DMRT1** (o parálogos de este), por ejemplo, en *Xenopus*, en el pollo o en el pez medaka (Bachtrog et al, 2014). En insectos, un gen maestro común es el gen **TRA** y sus parálogos (Hediger et al, 2010). Hay ocasiones en las que un gen maestro es único para una especie o taxón, sin similitudes en otros cercanos. Por ejemplo, el gen maestro de *Drosophila*, **SXL**, tiene un ortólogo en otras moscas, pero su función no está relacionada con la determinación sexual, sino que contribuye al splicing de ARNm (Cline et al, 2010).

## Determinación del sexo y evolución de los cromosomas sexuales

Por último, una peculiaridad evolutiva es que el sexo no siempre se determina en la misma zona corporal. En humanos (y en mamíferos en general) es específicamente una señalización de origen gonadal la que indica al resto del cuerpo cómo desarrollarse, mientras que, en aves, *Drosophila* y nematodos la diferenciación parece ocurrir a nivel individual de cada célula, aunque con regulación de moléculas secretadas (Bachtrog et al, 2014).

### b. Determinación del sexo en humanos

#### Desarrollo fisiológico inicial del sexo

Los humanos, al igual que la mayoría de los mamíferos, seguimos un **sistema GSD con un gen maestro controlador de la determinación sexual, SRY** (siglas en inglés región determinante del sexo del Y). Su expresión causa un desarrollo masculino y su ausencia supone un desarrollo gonadal femenino del individuo (Novo Villaverde, 2007). SRY funciona principalmente como **factor de transcripción**, además de como reclutador de un complejo de proteínas mayor sensible a los cambios espaciales que este provoca sobre la hebra de ADN. Curiosamente, SRY es de las pocas proteínas que al interactuar con el ADN lo hace con el surco menor en lugar del mayor (Solari & Roubicek, 2011). El objetivo principal de SRY es un gen llamado **SOX9**, el cual una vez activado entra en un ciclo de “feedback” positivo consigo mismo y es crucial en multitud de cascadas de señalización de la diferenciación masculina (Elzaiat et al, 2022).

En el embrión humano primero se desarrolla una **gónada primigenia** que se puede convertir en testículos u ovarios según las señales externas e internas que reciba. En caso de que SRY esté presente, la acción de este junto a SOX9 hace que la gónada primitiva indiferenciada se desarrolle como testículo (Novo Villaverde, 2007). Este, a su vez, producirá factores que inhiben el desarrollo de los conductos de Müller: la HAM (hormona antimülleriana), cuyo su gen tiene un promotor con secuencias afines a SRY (Solari & Roubicek, 2011). Esto estabiliza el desarrollo de los conductos de Wolff y promueven el desarrollo de los genitales externos masculinos. Otros genes implicados son MIS-R (receptor de andrógenos), INSL4 y LGR8. Por otro lado, en ausencia de SRY los principales factores de transcripción serán DAX1 y WNT4, los cuales promueven la diferenciación de la gónada primitiva hacia tejido ovárico. La ausencia del receptor de andrógenos y la presencia de WNT4 promueven la

## Determinación del sexo y evolución de los cromosomas sexuales

regresión de los conductos de Wolff y el desarrollo de las estructuras derivadas de los conductos de Müller (Novo Villaverde, 2007). FOXL2 y RSPO1 son dos genes responsables de activar múltiples cascadas de señalización del desarrollo femenino. FOXL2, entre muchas otras funciones, es un represor de SOX9 (Tucker, 2022). RSPO1, por su parte, es una pieza crucial en la activación de los genes WNT, incluyendo WNT4 mencionado anteriormente (Solari & Roubicek, 2011).

**La diferenciación comienza en la 7ª semana del embrión.** Los primeros signos de desarrollo testicular consisten en la diferenciación de las células de pre-sertoli, que aparecen como células con capacidad secretora. Después hay una diferenciación morfológica, se forman esbozos de tubos seminíferos en los que las células de pre-sertoli rodean a los gonocitos. **En caso de desarrollo ovárico, este comienza entre la 8ª y la 9ª semana.** Los gonocitos, tras varios ciclos de replicación, son rodeados parcialmente por células del estroma que constituyen los antecesores de las células foliculares y luego comienzan a entrar en la profase meiótica. Esta diferenciación, sea la que sea de las dos, determina el destino de los conductos genitales (Wolff y Müller), que acompañan a la gónada primaria, y de los genitales externos. El desarrollo de estos conductos depende del de la gónada. Con una gónada masculina los conductos de Wolff se desarrollan ampliamente y los de Müller desaparecen casi por completo. Si la gónada es femenina (o no hay gónada) ocurre lo contrario. A partir de los conductos de Wolff se forman los conductillos eferentes, el epidídimo, las vesículas seminales, los conductos deferentes y los conductos eyaculadores. En caso de un embrión femenino, a partir de los conductos de Müller se forman las trompas de Falopio, el útero y la porción superior de la vagina (Solari & Roubicek, 2011).

En general, hay 3 niveles de desarrollo sexual desde el punto de vista citogenético: primero la expresión de genes de determinación sexual (SRY y subsiguientes); segundo, la expresión de genes de desarrollo ductal y acciones accesorias (HAM, inhibina) y tercero, la expresión de genes relacionados con las hormonas sexuales y sus receptores (gen del receptor de andrógenos RA, gen de la 5 $\alpha$ -reductasa, genes reguladores de la esteroidogénesis) (Solari & Roubicek, 2011) (Figura 5).

Determinación del sexo y evolución de los cromosomas sexuales

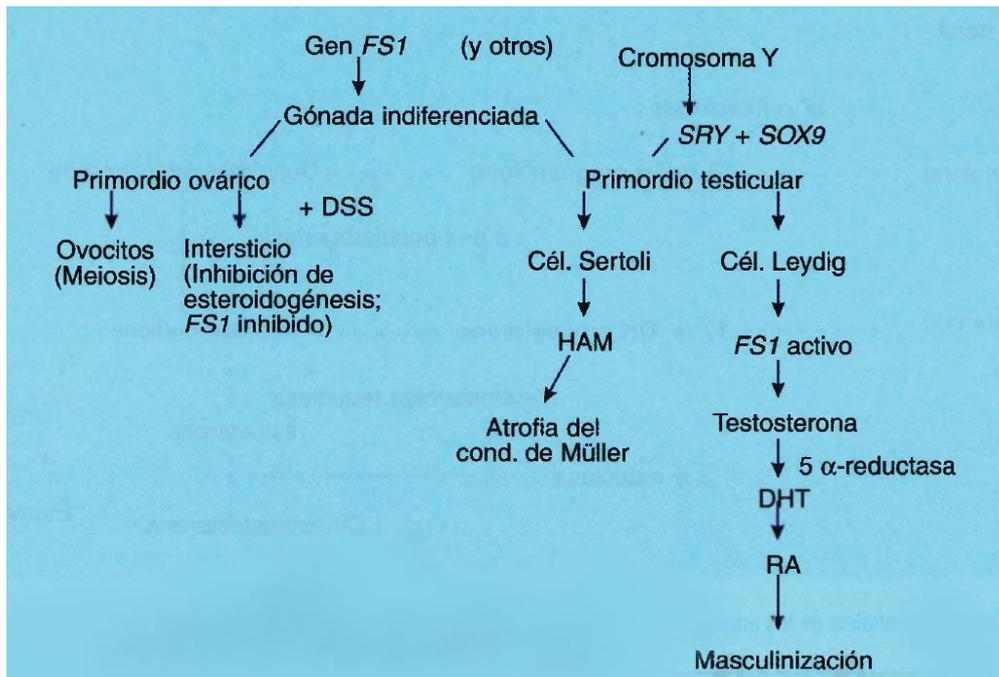


Figura 5. Esquema de la cadena de eventos que llevan al desarrollo de las gónadas de un sexo u otro a partir de las indiferenciadas en humanos (Solari & Roubicek, 2011).

Excepciones al sistema binario: intersexo

Los cromosomas sexuales humanos son **indiscutiblemente heteromórficos**: poseen amplias diferencias entre ellos y dotaciones genéticas radicalmente distintas. Sin embargo, estos también tienen **regiones pseudoautosómicas**, pequeñas zonas extremadamente similares que permiten su apareamiento meiótico y entre las cuales existe recombinación. Esto es mucho más frecuente en la llamada zona **PAR1 del cromosoma Y**, que ocupa las primeras 2,7Mb del brazo proximal (Cotter et al, 2016). Sin embargo, el gen maestro de la determinación del sexo humana, **SRY**, se encuentra a tan solo 5kb de esta región. Lo cual provoca que con cierta frecuencia este gen se vea involucrado en la recombinación, trasladándose al cromosoma X (Solari & Roubicek, 2011).

Esta es solo una de las muchas formas en las que se pueden producir lo que se denomina como **intersexo**, es decir, individuos que nacen con una o múltiples características, incluyendo patrones cromosómicos, gónadas o genitales, que no encajan con la determinación binaria estándar del sexo. Según las Naciones Unidas, esto representa a alrededor del **1,7% de la población total** (Naciones Unidas, 2015).

## Determinación del sexo y evolución de los cromosomas sexuales

Es importante mencionar que muchas de las condiciones que dan lugar a los individuos intersexo pueden resultar en problemas en el correcto desarrollo del organismo y por lo tanto suelen categorizarse como desordenes o síndromes (Witchel, 2018). Sin embargo, este no es siempre el caso y es frecuente que individuos intersexo no posean ninguna consecuencia mayor que merite la denominación de su condición como patológica, pues existen amplios ejemplos de personas intersexo que carecen de características sindrómicas típicamente asociadas a estas condiciones, como podrían ser desordenes del aprendizaje, impedimentos cognitivos o anormalidades externas al sistema genital (Délot & Vilain, 2003). Es también imperativo aclarar que esto **no está necesariamente relacionado** con conceptos como la orientación sexual, la identidad de género o la transexualidad. El termino intersexo hace referencia exclusivamente a una **condición genética y sus consecuencias fisiológicas** (Naciones Unidas, 2015).

A continuación, se proporciona una lista de algunos tipos de condiciones intersexo conocidas, tanto patológicas como no (aunque al tener estas su origen en mutaciones y recombinaciones no canónicas es imposible generalizar sobre la condición sindrómica de estas, pues cada individuo divergirá de forma diferente y un caso puede sufrir de algún problema mayor mientras que otro no).

*Síndrome de De la Chapelle*

Este término hace referencia a personas con desarrollo masculino que poseen una dotación cromosómica XX. Se calcula que tiene una frecuencia de aproximadamente uno de cada 20000 nacimientos masculinos. Esta condición agrupa a individuos de tres tipos: el primero y más común son personas fisiológicamente masculinas estándar, el segundo son hombres con genitales ambiguos y el tercero son hermafroditas (Vorona et al, 2007). Alrededor del 90% de las personas con esta condición surgen de la situación descrita al inicio de esta sección, una recombinación no canónica que desplaza el gen SRY al cromosoma X durante la meiosis que da lugar al espermatozoide. El otro 10%, sin embargo, no posee el gen SRY y, aunque aún no existe un consenso sobre el origen del síndrome en estos casos, lo más probable es que se dé debido a una mutación del SOX9 que cause su activación aun en ausencia de SRY. Cabe destacar que estos casos tienden a dar resultados más sexualmente ambiguos que aquellos que sí poseen SRY (Vetro et al, 2011).

## Determinación del sexo y evolución de los cromosomas sexuales

Los individuos con De la Chapelle pueden poseer ambigüedades sexuales tales como hipospadias (apertura de la uretra en una posición extraña), pene anormalmente pequeño, clitoromegalia (presencia de un clítoris de enorme tamaño en lugar de un pene), altura y peso inferiores a la de un varón estándar, esterilidad o ginecomastia (engrosamiento parcial de uno o ambos pechos) (Chen, 2012). Cabe destacar que la infertilidad, aunque muy común, no es segura, y hay casos registrados de individuos con esta condición que podían producir espermatozoides funcionales (Vorona et al, 2007).

Al estar el SRY en estos casos presente en un cromosoma X el rango de masculinización es variable debido al potencial silenciamiento de este. No obstante, se ha observado que la presencia del gen afecta enormemente a la probabilidad del silenciamiento y en alrededor del 90% de los casos el cromosoma con SRY será seleccionado como el activo, silenciando el otro (Bouayed et al, 2003).

*Síndrome de Klinefelter*

Se trata de una aneuploidía en la que un hombre posee uno o más cromosoma X adicional. Se trata de la condición intersexo más común, con una prevalencia de uno de cada 500 hombres. Aunque usualmente se describe únicamente a varones XXY también existen casos con más copias del cromosoma X (aunque mucho menos comunes), siendo el máximo registrado de tres cromosomas adicionales al par XY que portaría un individuo estándar. Las principales características de este síndrome son infertilidad y testículos de pequeño tamaño de funcionalidad pobre. Aunque también hay otros síntomas menos comunes como problemas de coordinación motora, crecimiento de pechos, exceso de altura o debilidad muscular. No parece haber una relación entre este síndrome y una baja inteligencia, pero es común que los individuos con esta condición posean dificultades en la lectura y problemas en el habla. Por regla general los síntomas son muy sutiles y poco marcados, hasta el punto de que la mayoría de los afectados no son siquiera conscientes de su condición (Visoosak & Graham, 2006).

Este síndrome se origina de una no disyunción en la meiosis de uno de los gametos que da lugar al embrión, con probabilidad equivalente a ser de origen materno o paterno (Kanakis, 2018).

## Determinación del sexo y evolución de los cromosomas sexuales

*Síndrome de Swyer*

También conocido como digenesis gonadal XY. Se trata de una condición intersexo que poseen a uno de cada 80000 nacimientos femeninos. Las personas con este síndrome poseen una dotación cromosómica XY, pero con un gen SRY ausente o inactivo. Estas personas desarrollan caracteres femeninos, pero con ovarios disfuncionales, que son típicamente extirpados al nacer debido a que poseen una probabilidad aumentada de desarrollar cáncer (Meyer et al, 2019). Los individuos con esta condición no experimentan pubertad sin un tratamiento hormonal externo, pero si este se aplica no presentan ninguna diferencia mayor de una mujer estándar salvo por la infertilidad (Massanyi et al, 2013).

*Hipospadia perineoescrotal pseudovaginal*

Se trata de una condición rara que implica una mutación recesiva de pérdida de función del gen SRD5A2, codificante para enzima *5 $\alpha$ -reductasa de tipo 2*. Esta condición solo afecta a varones. Las mujeres que porten la mutación, incluso en homocigosis, no expresan ninguna condición anómala. En ausencia de la enzima, los niveles de DHT (dihidrotestosterona) son extremadamente bajos y esto provoca un desarrollo genital incompleto en las etapas embrionarias e infantiles. Los genitales internos se desarrollan con cierta normalidad, pero al nacer los individuos con esta condición muestran genitales externos ambiguos más similares a los femeninos que los masculinos. Generalmente al alcanzar la pubertad los niveles de testosterona y DHT suben hasta el punto de compensar la deficiencia causada por la mutación y tras ese punto el individuo sufre un desarrollo típicamente masculino (Mendonca et al, 2008).

*Síndrome de insensibilidad a andrógenos (SIA)*

También conocido como síndrome de Morris es una condición presente en uno de cada 99000 nacimientos femeninos (Boehmer et al, 2001). Las personas con esta condición desarrollan fenotipos femeninos a pesar de tener una dotación cromosómica XY con SRY funcional, debido a una mutación en el gen codificante para el receptor de andrógenos, dando lugar a un receptor que con incapacidad o habilidad mermada para interactuar con la testosterona y la DHT. Esta insensibilidad posee diferentes grados, con resultados fenotípicos distintos, según esto podemos hablar de una insensibilidad completa (genitales externos femeninos), leve (genitales externos masculinos) o parcial (genitales externos ambiguos) (Hughes & Deeb, 2006).

## Determinación del sexo y evolución de los cromosomas sexuales

### 3. Conclusión

Aún nos queda mucho por conocer sobre los procesos por lo que los cromosomas sexuales aparecen, evolucionan e incluso desaparecen. Este es un campo con más de un siglo de antigüedad, sin embargo, no ha sido hasta las últimas décadas, con el descubrimiento y uso de técnicas moleculares más complejas cuando realmente hemos podido empezar a estudiar en detalle la evolución de estas estructuras tan particulares. No obstante, cuanto más aprendemos más parece inevitable la conclusión de que el caso de cada taxón, en ocasiones incluso de cada especie, es único, evolucionando de la forma en la que lo ha hecho por una mezcla de selección natural y azar. Además, no son pocos los que sugieren, no sin motivos de peso, que la evolución de los cromosomas sexuales es un ciclo, en el que eventualmente todo par de cromosomas sexuales acabará dando lugar al nacimiento de un nuevo autosoma, lo cual muy probablemente acabe en la aparición de otro cromosoma sexual más tarde en el camino evolutivo de la especie (Furman et al, 2020).

También es importante no olvidar los procesos que todos estos cromosomas regulan en los organismos. Hoy en día solo conocemos en completo detalle los procesos de determinación sexual en mamíferos y dos de los invertebrados más relevantes para la investigación, dejando de lado a la enorme mayoría de especies existentes. Con esto no quiero decir que el campo esté estancado ni que se haya desarrollado visión de túnel, ni mucho menos. Obviamente, existe investigación al respecto de otras especies, especialmente la determinación sexual en aves cada vez se conoce en más detalle y hace años que muchos de los mecanismos moleculares y fisiológicos de esta dejaron de ser un misterio (Graves, 2014). Además, es importante profundizar aún más en las especies que sí que conocemos, especialmente el propio ser humano. Pues si una sección de este trabajo está dedicada a la curiosa realidad del intersexo, es en parte debido a que, si bien tal y como se especifica al inicio de dicho apartado no hay que confundirlo con otros aspectos más sociales, es innegable que para muchas personas sí que tendrá una relación. Es el deber de la ciencia explicar la realidad, darle al caos que el ojo humano percibe en el mundo un sentido, y conocer mejor los procesos por los que estas realidades ocurren no puede hacer otra cosa sino mejorar la condición, aunque sea solo un poco, de toda la humanidad.

## Determinación del sexo y evolución de los cromosomas sexuales

## 4. Bibliografía

- Aradottir, G. I., & Angus, R. B. (2004). A chromosomal analysis of some water beetle species recently transferred from *Agabus* Leach to *Ilybius* Erichson, with particular reference to the variation in chromosome number shown by *I. montanus* Stephens (Coleoptera: Dytiscidae). *Hereditas*, 140(3), 185–192. <https://doi.org/10.1111/j.1601-5223.2004.01837.x>
- Bachtrog, D. (2006). A dynamic view of sex chromosome evolution. *Current Opinion in Genetics & Development*, 16(6), 578–585. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2006.10.007>
- Bachtrog, D. (2013). Y-chromosome evolution: Emerging insights into processes of Y-chromosome degeneration. *Nature Reviews Genetics*, 14(2), 113–124. <https://doi.org/10.1038/nrg3366>
- Bachtrog, D., Kirkpatrick, M., Mank, J. E., McDaniel, S. F., Pires, J. C., Rice, W. R. & Valenzuela, N. (2011). Are all sex chromosomes created equal? *Trends in Genetics*, 27(9), 350–357. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2011.05.005>
- Bachtrog, D., Mank, J. E., Peichel, C. L., Kirkpatrick, M., Otto, S. P., Ashman, T.-L., Hahn, M. W., Kitano, J., Mayrose, I., Ming, R., Perrin, N., Ross, L., Valenzuela, N., & Vamosi, J. C. (2014). Sex determination: Why so many ways of doing it? *PLoS Biology*, 12(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001899>
- Boehmer, A. L., Brüggewirth, H., van Assendelft, C., Otten, B. J., Verleun-Mooijman, M. C., Niermeijer, M. F., Brunner, H. G., Rouwé, C. W., Waelkens, J. J., Oostdijk, W., Kleijer, W. J., van der Kwast, T. H., de Vroede, M. A., & Drop, S. L. (2001). Genotype versus phenotype in families with androgen insensitivity syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(9), 4151–4160. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.9.7825>
- Bonchev, G., & Willi, Y. (2018). Accumulation of transposable elements in selfing populations of *Arabidopsis lyrata* supports the ectopic recombination model of transposon evolution. *The New phytologist*, 219(2), 767–778. <https://doi.org/10.1111/nph.15201>
- Brockdorff, N., & Turner, B. M. (2015). Dosage compensation in mammals. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 7(3), a019406. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a019406>
- Bouayed Abdelmoula, N., Portnoi, M.-F., Keskes, L., Recan, D., Bahloul, A., Boudawara, T., Saad, A., & Rebai, T. (2003). Skewed X-chromosome inactivation pattern in Sry positive XX maleness: A case report and review of literature. *Annales de Génétique*, 46(1), 11–18. [https://doi.org/10.1016/s0003-3995\(03\)00011-x](https://doi.org/10.1016/s0003-3995(03)00011-x)
- Brown, C. J., Ballabio, A., Rupert, J. L., Lafreniere, R. G., Grompe, M., Tonlorenzi, R., & Willard, H. F. (1991). A gene from the region of the human X inactivation centre is expressed exclusively from the inactive X chromosome. *Nature*, 349(6304), 38–44. <https://doi.org/10.1038/349038a0>
- Carey, S. B., Aközbeke, L., & Harkess, A. (2022). The contributions of Nettie Stevens to the field of sex chromosome biology. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 377(1850). <https://doi.org/10.1098/rstb.2021.0215>
- Carrel, L., & Willard, H. F. (2005). X-inactivation profile reveals extensive variability in X-linked gene expression in females. *Nature*, 434(7031), 400–404. <https://doi.org/10.1038/nature03479>
- Charlesworth, B., Coyne, J. A., & Barton, N. H. (1987). The relative rates of evolution of sex chromosomes and Autosomes. *The American Naturalist*, 130(1), 113–146. <https://doi.org/10.1086/284701>

## Determinación del sexo y evolución de los cromosomas sexuales

- Charlesworth B, Morgan MT, Charlesworth D. (1993). The effect of deleterious mutations on neutral molecular variation. *Genetics*. 1993 Aug;134(4):1289-303. doi: 10.1093/genetics/134.4.1289. PMID: 8375663; PMCID: PMC1205596.
- Charlesworth, B., & Wall, J. D. (1999). Inbreeding, heterozygote advantage and the evolution of neo-X and Neo-Y sex chromosomes. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 266(1414), 51–56. <https://doi.org/10.1098/rspb.1999.0603>
- Charlesworth, D., & Mank, J. E. (2010). The birds and the bees and the flowers and the trees: lessons from genetic mapping of sex determination in plants and animals. *Genetics*, 186(1), 9–31. <https://doi.org/10.1534/genetics.110.117697>
- Chen, Harold. (2012). XX Male. In: Chen, H. (eds) *Atlas of Genetic Diagnosis and Counseling*. Springer, New York, NY. [https://doi.org/10.1007/978-1-4614-1037-9\\_250](https://doi.org/10.1007/978-1-4614-1037-9_250)
- Cline, T. W., Dorsett, M., Sun, S., Harrison, M. M., Dines, J., Sefton, L., & Megna, L. (2010). Evolution of the *Drosophila* feminizing switch gene Sex-lethal. *Genetics*, 186(4), 1321–1336. <https://doi.org/10.1534/genetics.110.121202>
- Cocquet, J., Ellis, P. J., Mahadevaiah, S. K., Affara, N. A., Vaiman, D., & Burgoyne, P. S. (2012). A genetic basis for a postmeiotic X versus Y chromosome intragenomic conflict in the mouse. *PLoS Genetics*, 8(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002900>
- Cotter, D. J., Brotman, S. M., & Wilson Sayres, M. A. (2016). Genetic Diversity on the Human X Chromosome Does Not Support a Strict Pseudoautosomal Boundary. *Genetics*, 203(1), 485–492. <https://doi.org/10.1534/genetics.114.172692>
- Darolti, I., Wright, A. E., Sandkam, B. A., Morris, J., Bloch, N. I., Farré, M., Fuller, R. C., Bourne, G. R., Larkin, D. M., Breden, F., & Mank, J. E. (2019). Extreme heterogeneity in sex chromosome differentiation and dosage compensation in livebearers. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 116(38), 19031–19036. <https://doi.org/10.1073/pnas.1905298116>
- Délot, E. C., & Vilain, E. J. (2003). Nonsyndromic 46, XX Testicular Disorders/Differences of Sex Development. In M. P. Adam (Eds.) et. al., *GeneReviews®*. University of Washington, Seattle.
- Deng, X., & Disteché, C. M. (2007). Decoding dosage compensation. *Genome biology*, 8(2), 204. <https://doi.org/10.1186/gb-2007-8-2-204>
- Duret, L., Chureau, C., Samain, S., Weissenbach, J., & Avner, P. (2006). The Xist RNA gene evolved in eutherians by pseudogenization of a protein-coding gene. *Science (New York, N.Y.)*, 312(5780), 1653–1655. <https://doi.org/10.1126/science.1126316>
- Elzaiat, M., McElreavey, K., & Bashamboo, A. (2022). Genetics of 46,XY gonadal dysgenesis. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*, 36(1), 101633. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2022.101633>
- Naciones Unidas. (2015). Free & Equal Campaign Fact Sheet: Intersex. [https://unfe.org/system/unfe-65-Intersex\\_Factsheet\\_ENGLISH.pdf](https://unfe.org/system/unfe-65-Intersex_Factsheet_ENGLISH.pdf)
- Furman, B. L., Metzger, D. C., Darolti, I., Wright, A. E., Sandkam, B. A., Almeida, P., Shu, J. J., & Mank, J. E. (2020). Sex chromosome evolution: So many exceptions to the rules. *Genome Biology and Evolution*, 12(6), 750–763. <https://doi.org/10.1093/gbe/evaa081>

## Determinación del sexo y evolución de los cromosomas sexuales

- Graves, J. A. (2014). Avian sex, sex chromosomes, and dosage compensation in the age of genomics. *Chromosome research: an international journal on the molecular, supramolecular and evolutionary aspects of chromosome biology*, 22(1), 45–57. <https://doi.org/10.1007/s10577-014-9409-9>
- Hediger, M., Henggeler, C., Meier, N., Perez, R., Saccone, G., & Bopp, D. (2010). Molecular characterization of the key switch F provides a basis for understanding the rapid divergence of the sex-determining pathway in the housefly. *Genetics*, 184(1), 155–170. <https://doi.org/10.1534/genetics.109.109249>
- Hill, W., & Robertson, A. (1966). The effect of linkage on limits to artificial selection. *Genetics Research*, 8(3), 269–294. doi:10.1017/S0016672300010156
- Hillis, D. M., & Green, D. M. (1990). Evolutionary changes of heterogametic sex in the phylogenetic history of Amphibians. *Journal of Evolutionary Biology*, 3(1–2), 49–64. <https://doi.org/10.1046/j.1420-9101.1990.3010049.x>
- Hughes, I. A., & Deeb, A. (2006). Androgen resistance. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 20(4), 577–598. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2006.11.003>
- Ironside, J. E. (2010). No amicable divorce? challenging the notion that sexual antagonism drives sex chromosome evolution. *BioEssays*, 32(8), 718–726. <https://doi.org/10.1002/bies.200900124>
- Jarne, P., & Auld, J. R. (2006). Animals mix it up too: The distribution of self-fertilization among hermaphroditic animals. *Evolution*, 60(9), 1816–1824. <https://doi.org/10.1111/j.0014-3820.2006.tb00525.x>
- Kanakis, G. A., & Nieschlag, E. (2018). Klinefelter syndrome: More Than Hypogonadism. *Metabolism*, 86, 135–144. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.09.017>
- Kent, T. V., Uzunović, J., & Wright, S. I. (2017). Coevolution between transposable elements and recombination. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 372(1736), 20160458. <https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0458>
- Koerich, L. B., Wang, X., Clark, A. G., & Carvalho, A. B. (2008). Low conservation of gene content in the *Drosophila* Y chromosome. *Nature*, 456(7224), 949–951. <https://doi.org/10.1038/nature07463>
- Kuroiwa, A., Ishiguchi, Y., Yamada, F., Shintaro, A., & Matsuda, Y. (2010). The process of a Y-loss event in an XO/XO mammal, the Ryukyu spiny rat. *Chromosoma*, 119(5), 519–526. <https://doi.org/10.1007/s00412-010-0275-8>
- Lee, J. T., Davidow, L. S., & Warshawsky, D. (1999). Tsix, a gene antisense to Xist at the X-inactivation centre. *Nature genetics*, 21(4), 400–404. <https://doi.org/10.1038/7734>
- Lee, J. T., Strauss, W. M., Dausman, J. A., & Jaenisch, R. (1996). A 450 kb transgene displays properties of the mammalian X-inactivation center. *Cell*, 86(1), 83–94. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80079-3](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80079-3)
- Massanyi, E. Z., DiCarlo, H. N., Migeon, C. J., & Gearhart, J. P. (2013). Review and management of 46,XY Disorders of sex development. *Journal of Pediatric Urology*, 9(3), 368–379. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2012.12.002>
- McQueen, H. A., McBride, D., Miele, G., Bird, A. P., & Clinton, M. (2001). Dosage compensation in birds. *Current Biology*, 11(4), 253–257. [https://doi.org/10.1016/s0960-9822\(01\)00070-7](https://doi.org/10.1016/s0960-9822(01)00070-7)
- Mendonca, B. B., Domenice, S., Arnhold, I. J., & Costa, E. M. (2008). 46, XY disorders of sex development (DSD). *Clinical Endocrinology*, 70(2), 173–187. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03392.x>

## Determinación del sexo y evolución de los cromosomas sexuales

- Meyer, K. F., Freitas Filho, L. G., Silva, K. I., Trauzcinsky, P. A., Reuter, C., & Souza, M. B. M. (2019). The XY female and SWYER syndrome. *Urology case reports*, 26, 100939. <https://doi.org/10.1016/j.eucr.2019.100939>
- Muller, H. J. (1932). Some genetic aspects of sex. *The American Naturalist*, 66(703), 118–138. <https://doi.org/10.1086/280418>
- Munday, P. L., Buston, P. M., & Warner, R. R. (2006). Diversity and flexibility of sex-change strategies in animals. *Trends in ecology & evolution*, 21(2), 89–95. <https://doi.org/10.1016/j.tree.2005.10.020>
- Nora, E. P., & Heard, E. (2009). X chromosome inactivation: when dosage counts. *Cell*, 139(5), 865–867. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.11.009>
- Novo Villaverde, F. J. (2007). *Genética humana : conceptos, mecanismos y aplicaciones de la genética en el campo de la biomedicina*. Pearson Educación.
- Otto, S. P., Pannell, J. R., Peichel, C. L., Ashman, T. L., Charlesworth, D., Chippindale, A. K., Delph, L. F., Guerrero, R. F., Scarpino, S. V., & McAllister, B. F. (2011). About PAR: the distinct evolutionary dynamics of the pseudoautosomal region. *Trends in genetics: TIG*, 27(9), 358–367. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2011.05.001>
- Price, T.D. (1984). The evolution of sexual size dimorphism in Darwin's finches. *Am. Nat.* 123, 500–518
- Rice, W. R. (1986). ON THE INSTABILITY OF POLYGENIC SEX DETERMINATION: THE EFFECT OF SEX-SPECIFIC SELECTION. *Evolution; international journal of organic evolution*, 40(3), 633–639. <https://doi.org/10.1111/j.1558-5646.1986.tb00514.x>
- Rice, W. R. (1987). The Accumulation of Sexually Antagonistic Genes as a Selective Agent Promoting the Evolution of Reduced Recombination between Primitive Sex Chromosomes. *Evolution*, 41(4), 911–914. <https://doi.org/10.2307/2408899>
- Rice, W. R. (1996). Evolution of the Y sex chromosome in Animals. *BioScience*, 46(5), 331–343. <https://doi.org/10.2307/1312947>
- Winge, O. (1927). The location of eighteen genes in *Lebistes reticulata*. *J. Genet.* 18, 1–43
- Siegfried, K. R., & Nüsslein-Volhard, C. (2008). Germ line control of female sex determination in zebrafish. *Developmental biology*, 324(2), 277–287. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2008.09.025>
- Smith, J., & Haigh, J. (1974). The hitch-hiking effect of a favourable gene. *Genetics Research*, 23(1), 23–35. [doi:10.1017/S0016672300014634](https://doi.org/10.1017/S0016672300014634)
- Solari, & Roubicek, M. (2011). *Genética humana : fundamentos y aplicaciones en medicina* (4a ed). Médica Panamericana.
- Stévant, I., Papaioannou, M. D., & Nef, S. (2018). A brief history of sex determination. *Molecular and cellular endocrinology*, 468, 3–10. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2018.04.004>
- Stöck, M., Horn, A., Grossen, C., Lindtke, D., Sermier, R., Betto-Colliard, C., Dufresnes, C., Bonjour, E., Dumas, Z., Luquet, E., Maddalena, T., Sousa, H. C., Martinez-Solano, I., & Perrin, N. (2011). Ever-young sex chromosomes in European tree frogs. *PLoS Biology*, 9(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001062>

## Determinación del sexo y evolución de los cromosomas sexuales

- Sun, Y., Svedberg, J., Hiltunen, M., Corcoran, P., & Johannesson, H. (2017). Large-scale suppression of recombination predates genomic rearrangements in *Neurospora tetrasperma*. *Nature communications*, 8(1), 1140. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01317-6>
- Tao, Y., Masly, J. P., Araripe, L., Ke, Y., & Hartl, D. L. (2007). A sex-ratio meiotic drive system in *Drosophila simulans*. I: An autosomal suppressor. *PLoS Biology*, 5(11). <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0050292>
- Tucker, E. J. (2022). The Genetics and Biology of FOXL2. Sexual development: genetics, molecular biology, evolution, endocrinology, embryology, and pathology of sex determination and differentiation, 16(2-3), 184–193. <https://doi.org/10.1159/000519836>
- Valenzuela N, Lance VA (2004) Temperature Dependent Sex Determination in Vertebrates. Washington, DC: Smithsonian Books.
- Vetro, A., Ciccone, R., Giorda, R., Patricelli, M. G., Della Mina, E., Forlino, A., & Zuffardi, O. (2011). XX males SRY negative: a confirmed cause of infertility. *Journal of medical genetics*, 48(10), 710–712. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2011-100036>
- Visootsak, J., & Graham, J. M., Jr (2006). Klinefelter syndrome and other sex chromosomal aneuploidies. *Orphanet journal of rare diseases*, 1, 42. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-1-42>
- Vorona, E., Zitzmann, M., Gromoll, J., Schüring, A. N., & Nieschlag, E. (2007). Clinical, endocrinological, and epigenetic features of the 46, XX male syndrome, compared with 47, XXY klinefelter patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92(9), 3458–3465. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0447>
- Weeks, S. C., Benvenuto, C., & Reed, S. K. (2006). When males and hermaphrodites coexist: A review of Androdioecy in Animals. *Integrative and Comparative Biology*, 46(4), 449–464. <https://doi.org/10.1093/icb/icj048>
- Witchel, S. F. (2018). Disorders of sex development. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*, 48, 90–102. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.11.005>
- Wright, A. E., Dean, R., Zimmer, F., & Mank, J. E. (2016). How to make a sex chromosome. *Nature Communications*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/ncomms12087>
- Yusa, Y. (2007). Nuclear sex-determining genes cause large sex-ratio variation in the apple snail *Pomacea canaliculata*. *Genetics*, 175(1), 179–184. <https://doi.org/10.1534/genetics.106.060400>
- Zimmer, F., Harrison, P. W., Dessimoz, C., & Mank, J. E. (2016). Compensation of Dosage-Sensitive Genes on the Chicken Z Chromosome. *Genome biology and evolution*, 8(4), 1233–1242. <https://doi.org/10.1093/gbe/evw075>
- Zhou, Q., & Bachtrog, D. (2012). Sex-specific adaptation drives early sex chromosome evolution in *Drosophila*. *Science (New York, N.Y.)*, 337(6092), 341–345. <https://doi.org/10.1126/science.1225385>