

# Corpúsculo de Barr

Martínez Medina Melina, Flores Hernández Jorge Rafael

## Objetivos

1. Aprender los conceptos básicos de Genética
2. Conocer el proceso de inactivación del cromosoma X
3. Correlacionar clínicamente este proceso
4. Identificar la cromatina sexual en el microscopio óptico

## Corpúsculo de Barr

### Conceptos Básicos de Genética

**Genoma:** Totalidad el material genético o genes que posee un organismo.

**Gen:** Es un segmento de ADN (ácido desoxirribonucleico) que codifica para una proteína o un ARN (ácido ribonucleico). Es la unidad hereditaria y de almacenamiento de información genética y se encuentra en el cromosoma.

**Fenotipo:** Atributos morfológicos y funcionales de un individuo, que se ven a simple vista y que son resultado de la interacción de los genes y los factores ambientales.

**Genotipo:** Totalidad de genes, se expresan o no, en forma de ADN, de un individuo. El genotipo junto con los factores ambientales determinan las características de un organismo: el fenotipo. Los tres posibles genotipos para una característica son: homocigoto

dominante, homocigoto recesivo y heterocigoto.

**Alelo:** Es cada una de las variantes que puede tener un gen, y que codifica para una característica específica. En un individuo con dos alelos diferentes para una característica determinada, uno de los alelos es predominante y se manifiesta cubriendo los efectos del otro, el primero recibe el nombre de "alelo dominante" y se representa con una letra mayúscula (A), mientras el segundo que no se expresa recibe el nombre de "alelo recesivo" y se representa con una letra minúscula (a).

**Homocigoto:** Genotipo de un individuo que tiene un par de alelos idénticos para una misma característica.

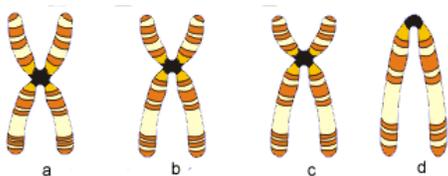
**Heterocigoto:** Genotipo de un individuo que tiene un par de alelos diferentes para una misma característica.

**Locus** (plural= *loci*): Lugar que ocupa el gen en el cromosoma.

**Cromosoma:** Son estructuras en las que se organiza el ADN unido a proteínas (histonas), y se encuentran en el núcleo de la células eucariontes. La palabra es de origen griego “*chromos*” que significa: color y “*soma*” que significa: cuerpo; tienen la propiedad de teñirse con algunos colorantes. Antes de la división de una célula, durante la Profase, la cromatina se condensa para formar a los cromosomas, estos se observan mucho mejor durante la Metafase. El cromosoma tiene dos cromátidas (dos copias iguales de ADN), un centrómero que las mantiene unidas y cada una tiene telómeros en los extremos.

### Tipos de cromosomas

- a) **Metacéntrico:** El centrómero se ubica en el centro, con los brazos de las cromátidas de igual longitud.
- b) **Submetacéntrico:** El centrómero se encuentra alejado del centro, y un par de brazos de las cromátidas es más corto que el otro.
- c) **Acrocéntrico:** El centrómero se encuentra próximo a uno de los extremos, un par de brazos de las cromátidas es casi inexistente.
- d) **Telocéntricos:** El centrómero se encuentra en la región de los telómeros, sólo tiene un par de brazos de las cromátidas.



**Figura 2.1.** Tipos de cromosomas. a. Metacéntrico b. Submetacéntrico c. Acrocéntrico d. Telocéntrico. (Insertar autorías en gris)

**Cromatina:** Es la sustancia descondensada compuesta por ADN, ARN y las proteínas (histonas), y que forma a los cromosomas en su forma condensada. La cromatina se encuentra en el núcleo dándole un aspecto granuloso y es observable en los núcleos de las células que no están en división.

### Tipos de cromatina

**Eucromatina:** Comprende las regiones de cromatina descondensadas que se caracterizan por la unión de grupos acetilos a residuos de lisina en las histonas. Esta acetilación de las histonas ayuda a descondensar la cromatina y a que se ésta se vuelva más accesible para los factores de transcripción, por ésta razón se dice que es transcripcionalmente activa. Es la Cromatina que sí codifica para proteínas.

**Heterocromatina:** Son regiones de cromatina que están más condensadas y las histonas están menos acetiladas en comparación de la eucromatina. Se considera transcripcionalmente inactiva, es la cromatina que no codifica para proteínas. Existen dos tipos:

- **Heterocromatina facultativa:** Cromatina que puede alternar entre eucromatina y heterocromatina, se caracteriza por la presencia de secuencias repetidas tipo LINE y contiene información de genes que no se expresan o que pueden expresarse en algún momento. El corpúsculo de Barr es un ejemplo clásico.
- **Heterocromatina constitutiva:** Es el conjunto de zonas que se encuentran condensadas en todas las células y, por tanto, su ADN no se transcribe nunca en

ninguna de ellas. Contiene ADN satélite, principalmente tipo alfa, I, II y III.

## Corpúsculo de Barr. Definición

El corpúsculo de Barr es una masa condensada de heterocromatina sexual que se encuentran en el núcleo de las células somáticas de las hembras, específicamente en la superficie interna de la membrana nuclear, y es visible durante la interfase del ciclo celular.

El corpúsculo de Barr se ajusta a la "regla (n-1)", la cual establece que el número de corpúsculos de Barr de una célula es igual al número de cromosomas X que posee esa célula (n) menos 1.

## Antecedentes Históricos

Murray Barr y su colaborador, Ewart Bertram, en la década de los 40's, describieron la presencia de una masa de cromatina condensada en los núcleos de las células de las gatas, así como su ausencia en los machos, por lo que plantearon la hipótesis de que el corpúsculo de Barr representaba un cromosoma X condensado.

A estas masas de cromatina se les denominó corpúsculo de Barr.

## Hipótesis de Lyon

Mary Lyon, a principios de la década de los 60's, formuló la hipótesis de que un cromosoma X de cada célula somática de la mujer se encuentra inactivo, con el fin de compensar la cantidad de genes ligados al cromosoma X tanto en hombres como en mujeres.

Esta hipótesis dice que la inactivación de este cromosoma ocurre en las primeras etapas del desarrollo embrionario en la mujer, y que puede inactivarse el cromosoma X que proviene del padre en unas células y el que proviene de la madre en otras.

En cada célula se escoge aleatoriamente uno de los cromosomas X para ser inactivado; de este modo la mitad de las células del embrión tiene inactivo el cromosoma X de la madre y la otra mitad tiene inactivo el del padre.

Una vez que un cromosoma X está inactivo, permanecerá así en la célula y en todos los descendientes de esa célula (inactivación clonal) por lo tanto, la inactivación del cromosoma X es un proceso determinado de forma aleatoria y permanente.

Todas las mujeres normales son mosaicos para la actividad del cromosoma X, porque cuentan con dos poblaciones de células diferentes: una población presenta un cromosoma X activo que provino del padre, y la otra un cromosoma X activo que provino de la madre; en cambio, en los varones sólo tienen una copia del cromosoma X, por lo tanto, no son mosaicos, sino que se consideran hemicigóticos para el cromosoma X.

## Nomenclatura Cromosómica

Como se describió anteriormente, en los cromosomas encontramos el "*locus*", que es el lugar donde podemos hallar un gen determinado. Para poder identificar el *locus* del gen del que se hable, se escribe de la siguiente manera:

- El número del cromosoma: 1-23, X ó Y.

- El símbolo del brazo de este cromosoma, “p” para el brazo corto y “q” para el largo.
- La región del brazo.
- La banda de la región.
- Si se tiene una sub-banda, se coloca un punto y el número de esta.

Un ejemplo de lo anterior sería: **7q31.2**, y se leería así: sub-banda 2 de la banda 1 de la región 3 del brazo largo del cromosoma 7.

## Centro de Inactivación del X

Para que pueda ocurrir la inactivación en cualquiera de los cromosomas X que se encuentren en la célula, se necesita de un segmento específico del cromosoma X: el Centro de Inactivación del X (XIC). Esta región se localiza en: Xq13 donde están los genes específicos para este proceso.

El XIC contiene los siguientes genes:

**XIST:** Este gen es el más importante, sin él no ocurre la inactivación. Su función es la transcripción de varios RNAs que no generan proteínas, sino se mantienen en el núcleo comenzando la inactivación al cubrir al cromosoma que se va a inactivar.

**TSIX:** Este gen se encuentra en la cadena de ADN y es complementaria del gen XIST. Su función consiste en silenciar el gen XIST y la selección del cromosoma que se inactivará.

**Xite:** Este gen potencia las funciones del gen TSIX.

**DXPas34:** Es una región reguladora del gen TSIX y participa en la selección del cromosoma para la inactivación.

**Xce:** Esta región participa en la selección del cromosoma que se va a inactivar.

**Xpr:** Es el sitio de apareamiento de los dos cromosomas X de la célula antes de la iniciación.

## Inactivación

En el desarrollo temprano del embrión, se inactivará uno de los cromosomas X, este proceso se divide en tres fases: la iniciación, la dispersión y el mantenimiento.

La iniciación consta en la elección del cromosoma que se inactivará y la expresión del gen XIST. Para iniciar este proceso, se debe contar el número de cromosomas que se encuentran en la célula, en este caso, siguiendo la regla del número de X menos uno, se determinará la cantidad de cromosomas que serán inactivados.

Después de conocer la cantidad que se inactivará, se hace énfasis en la hipótesis de Lyon, donde declara que la inactivación del cromosoma X será aleatoria.

En esta fase, ocurre el apareamiento de varias regiones del XIC, como son Xpr, Xce, TSIX, DXPas34 y Xite, que por algún mecanismo, escogen cual de los cromosomas será inactivado.

Simultáneamente, el gen XIST se activa, sin causar efecto alguno en ambos cromosomas; al instante en que finaliza la selección, el gen XIST de un cromosoma se inhibe y en el otro cromosoma comienza a transcribirse en mayor cantidad. Mientras la cantidad de ARNs de XIST aumenta, este se expande a lo largo de todo el cromosoma tomando una ruta del XIC en la periferia del cromosoma.

Aunque el cromosoma ya cubierto por los ARNs, el gen XIST se encuentra inactivo, este no se mantiene silenciado por completo, para esto, tienen que suceder mecanismos epigenéticos, que son principalmente la metilación y la desacetilación de las histonas, así como la acción de promotores génicos y otros factores que tendrán como resultado la imposibilidad de que el ADN sea transcrito.

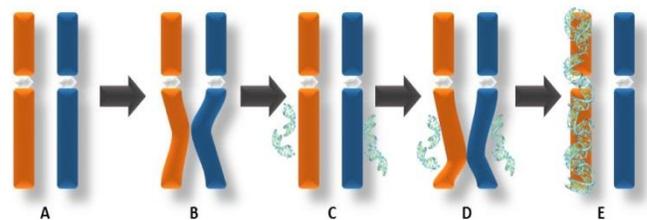
Recordemos que la acetilación y la desmetilación de las histonas activarán el ADN, mientras que la metilación y la desacetilación la inhibirán.

Hay que resaltar que el proceso de inactivación no silencia por completo al cromosoma, por lo cual hay aproximadamente un 15% de genes que se mantendrán activos. Estos genes son homólogos a los que encontramos en el cromosoma Y, esto permite un balance de los genes de ambos sexos y que cada uno contenga la misma cantidad de material genético funcional.

Lo anterior explica el porque las personas con cariotipo 45,X (Síndrome de Turner) ó 47,XXY (Síndrome de Klinefelter) tienen características anormales, a pesar de que funcionalmente tienen un cromosoma X activo.

## Reactivación

Aunque la inactivación aleatoria se mantiene y transmite a las células hijas de cada célula, en los gametos de la mujer sucede una reactivación de este cromosoma. Esta activación del cromosoma X sucede en la profase de la Meiosis I y con esto se asegura que cada uno de los ovocitos obtenga un cromosoma X activo.



## Importancia clínica

El cromosoma X tiene una gran cantidad

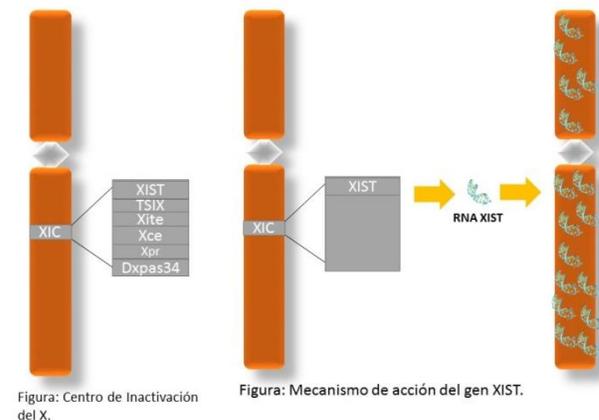


Figura: Centro de Inactivación del X.

Figura: Mecanismo de acción del gen XIST.

Figura 2.3. Izquierda: Centro de Inactivación del X. Derecha: Mecanismo de acción del gen XIST

de genes que no se encuentran en el cromosoma Y. Las hembras tienen el doble de copias de estos genes ligados al X y si no existiera un mecanismo para corregir este desequilibrio, expresarían el doble de los transcritos de estos genes.

Se podría pensar que no tener un cromosoma Y es un problema para las hembras, pero eso no es así, debido a que los pocos genes que hay en el cromosoma Y, sólo son necesarios para el desarrollo de los machos.

La compensación de esta dosis génica demuestra, que a pesar de esta diferencia, las células femeninas y las masculinas tienen cantidades equivalentes de las proteínas codificadas por los genes del cromosoma X.

Las relaciones de dosis son importantes debido a que los productos de los genes ligados al X deben interactuar con los productos de los genes de cromosomas autosómicos en las diferentes vías metabólicas y del desarrollo.

Es muy importante recordar que la inactivación del X no es completa, alrededor del 65% de los genes presentes en el cromosoma X se inactivan; el 20% se inactivan de forma parcial y el 15% no están inactivos. Para evitar las diferencias de dosis génica en estos casos, algunos de estos genes que escapan a la inactivación tienen un gen homólogo funcional en el cromosoma Y, permitiendo que ambos sexos tengan la misma dosis génica funcional.

Se piensa que el fenotipo en las personas con cariotipo 45,X es debido, a la disminución de dosis de todos o de algunos de los genes que no se inactivan.

En los postulados de Mary Lyon se menciona que la inactivación del cromosoma X se realiza al azar en células somáticas, esto podría explicar el patrón de mosaico de algunas enfermedades causadas por genes que están en el cromosoma X, como: la displasia ectodérmica anhidrótica, enfermedad que afecta a diversos tejidos derivados del ectodermo.

Sin embargo, en algunas circunstancias la inactivación puede ser preferencial, inactivándose el mismo cromosoma X en todas las células. Esto sucede, por ejemplo, en los casos de anomalías estructurales como en las deleciones o las duplicaciones, afectando a uno de los cromosomas X, en cuyo caso suele inactivarse el cromosoma que está anormal. En cambio, en individuos con translocaciones equilibradas entre el cromosoma X y un autosoma, se inactiva de preferencia el cromosoma normal; de lo contrario resultaría a una monosomía parcial del autosoma implicado en la translocación.

También se ha observado inactivación preferencial en familias con deleciones que afectan a *XIST* o a *TSIX*, y en familias con mutaciones del promotor de *XIST*. En otros casos raros de enfermedades ligadas al sexo recesivas, la inactivación

preferencial del cromosoma X normal en mujeres portadoras puede dar a lugar a la aparición de la enfermedad.

su estudio se ha enfocado solo para fines didácticos.

La identificación del Corpúsculo de Barr fue de gran utilidad en décadas pasadas en los casos donde el sexo de un individuo estaba en duda, por la presencia de genitales ambiguos al nacimiento. En la actualidad se tienen mayor acceso a estudios más confiables, para este tipo de casos como: **el cariotipo**; por esto, el reconocimiento del corpúsculo de Barr ha caído en desuso y

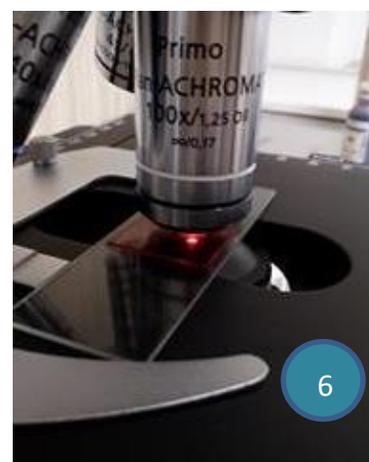
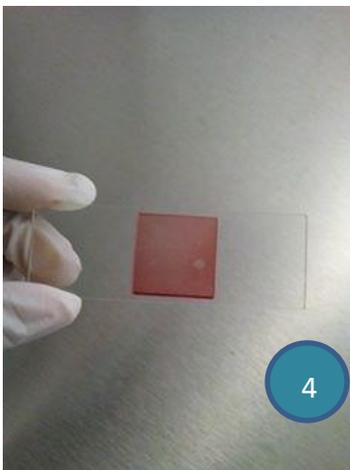
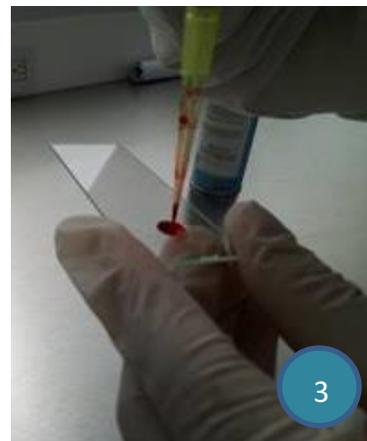
## Materiales

Cantidad	Material
1	Abatelenguas
1	Portaobjetos con cubreobjetos
10 $\mu$ l	Acetato de orceína
1	Citospray®
1	Micropipeta
1 gota	Aceite de inmersión
1	Microscopio óptico



## Procedimiento

1. Realizar un enjuague bucal con agua corriente.
2. Hacer un primer raspado de la mucosa oral con un abatelenguas y desechar.
3. Hacer un segundo raspado y realizar un frotis sobre el portaobjetos con un movimiento firme y rápido.
4. Fijar con metanol o Citospray®
5. Esperar 1 minuto a que seque el fijador.
6. Con la micropipeta colocar 10  $\mu$ l de acetato de orceína sobre la muestra.
7. Colocar el cubreobjetos sobre la gota de acetato de orceína, permitiendo que ésta se expanda por capilaridad.
8. Visualizar la muestra al microscopio con aceite de inmersión.





## Reporte

### ACTIVIDAD UNO

Completa el siguiente cuestionario:

1. ¿Cuál es la diferencia entre la heterocromatina constitutiva y la heterocromatina facultativa?  
¿Qué tipo de heterocromatina es el Corpúsculo de Barr?

---

---

2. ¿En qué fase de la mitosis se observa la cromatina sexual?

---

3. Menciona los postulados de Mary Lyon

---

---

---

4. ¿Dónde se encuentran los genes que participan en la inactivación del cromosoma X?

---

5. En el caso de que hubiera 5 cromosomas X, ¿Cuántos se inactivarían?

---

6. Describe brevemente el mecanismo de acción del gen XIST.

---

---

---

7. ¿Cuándo debe reactivarse el cromosoma X?

---

---

8. ¿Qué porcentaje del cromosoma X permanece activo?

---

9. ¿En qué situaciones la inactivación NO ocurre al azar?

---

---

10. ¿Cuántos corpúsculos de Barr tendría una persona con cariotipo 47,XXY y una con cariotipo 45,X0? ¿De qué síndromes se trata?

---

---

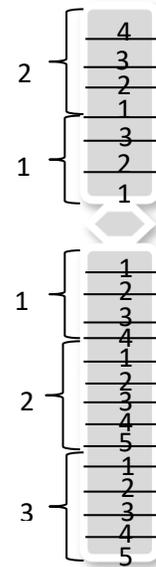
### ACTIVIDAD DOS

Completa la tabla, anotando CON palabras el locus que se encuentra a la izquierda.

LOCUS	INTERPRETACIÓN
21q11.2	
Xq13	
5p22.3	
12q32	
3p21.3	

## ACTIVIDAD TRES

Sombrea el locus del centro de inactivación del X (XIC)



## Bibliografía

- Del Castillo, R. V, Uranga, H. R., & Zafra, R. G. (2012). Genética clínica. México: El Manual Moderno.
- Solari, A. J. (2011). Genética Humana: Fundamentos y aplicaciones. Buenos Aires: Médica Panamericana.
- Jorde, L. B., Carey, J. C., Bamshad, M. J. & White, R. L. (2011). Capítulo 2. Biología celular básica: estructura y función de los genes y cromosomas. Genética Médica. España: Elsevier, pp 5 – 14
- Jorde, L. B., Carey, J. C., Bamshad, M. J. & White, R. L. (2011). Capítulo 4. Herencia autosómica dominante y recesiva Genética Médica. España: Elsevier, pp 56-59
- Jorde, L. B., Carey, J. C., Bamshad, M. J. & White, R. L. (2011). Capítulo 5. Modos de herencia ligados al sexo y no clásicos. Genética Médica. España: Elsevier, pp 76-78
- Brockdorff, N. (2011). Chromosome silencing mechanisms in X-chromosome inactivation: unknown unknowns. Development, 138, 5057-5065. 2017, Marzo 20, De The Company of Biologist Base de datos.
- Acosta Lobo ME, Vásquez Araque NA, Londoño Franco LF. (2013). Inactivación del cromosoma X en el desarrollo embrionario mamífero. Rev CES Med Zootec. Vol 8(2): 108-119
- Disteche, C. M. & Berletch, J. B.. (2015). X-chromosome inactivation and escape. J Genet, 94, 591-599. 2017, marzo 20, De PMC Base de datos