

La poliploidía y sus consecuencias genéticas

Resumen

La poliploidía ha probado ser una de las fuerzas evolutivas más importantes en la formación de especies de plantas y animales. Sin embargo, estos cambios evolutivos no serían posibles sin los rápidos y extensivos cambios en el genoma que llevan a cabo los recién formados individuos poliploides.

Estos cambios son la primera consecuencia medible de la poliploidía, ya que se presentan inmediatamente después del evento de poliploidización y definen el desarrollo de la meiosis, y con ello la fertilidad de los nuevos poliploides, así como los cambios en la expresión genética de los genes duplicados, si se eliminan o conservan y en qué forma, sub-funcionalizando o bien adquiriendo nuevas funciones (neo-funcionalizando).

Estos cambios determinan, dependiendo de su tipo y magnitud, si el recién formado linaje poliploide es capaz de soportar la inestabilidad inicial producto de su nuevo genoma y logra establecerse de manera permanente, generando nuevas especies.

Los cambios a nivel genético producidos por la poliploidía son una fuente de variación que permite incrementar la diversidad biológica a largo plazo.

Abstract

Polyploidy has proved to be one of the most important evolutionary forces in the formation of plant and animal species. However, these evolutionary changes would not be possible without the rapid and extensive changes in the genome that the newly formed polyploid individuals bring about.

These changes are the first measurable consequence of polyploidy, as they appear immediately after the polyploidization event and define the development of the meiosis and the fertility of the new polyploid. They also define changes in the gene expression of duplicated genes, whether they are removed or retained and in what way, sub-functionalizing or acquiring new functions (neo-functionalizing).

These changes determine, depending on their type and magnitude, if the newly formed polyploid lineage is able to withstand the initial instability caused by its new genome and establish itself permanently, thus creating a new species.

The changes at the genetic level produced by polyploidy are a source of variation that can increase biological diversity in the long term.

Résumé

La polyploïdie a démontré être une des forces évolutives les plus importantes pour la formation d'espèces végétales et animales. Cependant, ces changements évolutifs ne seraient possibles sans les changements rapides et extensifs dans le génome qui mettent en place les individus polyploïdes récemment formés.

Ces changements sont la première conséquence mesurable de la polyploïdie, vu qu'ils ont lieu immédiatement après l'événement de polyploïdisation et qu'ils définissent le développement de la méiose, et de ce fait la fertilité des nouveaux polyploïdes, ainsi que les changements dans l'expression génétique des gènes dupliqués, si ils s'éliminent ou se conservent et sous quel forme, en sous-fonctionnant ou en acquérant des nouvelles fonctions.

Ces changements déterminent, selon leur type ou amplitude, si la lignée polyploïde récemment formée est capable de supporter l'instabilité initiale produit de son nouveau génome et si il réussit à s'établir de façon permanente, en produisant de nouvelles espèces.

Les changements au niveau génétique produits par la polyploïdie sont une source de variation qui permet d'augmenter la diversité biologique sur du long terme.

Juan Pablo Alcántar Vázquez.

Palabras clave: Autopoliploides, aloploploides, hibridación, expresión genética, genes duplicados.

Introducción

La poliploidía puede ser definida como el incremento del tamaño del genoma causado por la presencia de uno o más juegos adicionales de cromosomas dentro de las células de un organismo. De esta forma, podemos encontrar individuos con tres juegos de cromosomas (3n, triploides), cuatro (4n, tetraploides), cinco (5n, pentaploides), seis (6n, hexaploides), etc. (Futuyma, 2005; Thorpe *et al.*, 2007; Hegarty y Hiscock, 2008). La poliploidía puede surgir, tanto en plantas y animales, a través de una falla en la división reduccional de la meiosis, durante la profase I (probablemente asociado con los procesos que se llevan a cabo durante esta

Universidad del Papaloapan, Campus Loma Bonita, Oaxaca, México.

etapa, como el entrecruzamiento entre cromátidas), así que el esperma u óvulo "no reducido" es diploide en lugar de haploide. La poliploidía también puede surgir a través de otros procesos, como la polispermia o la hibridación interespecífica (entre especies) (Otto y Whitton, 2000; Futuyma, 2005; Ryan, 2006). En plantas, la poliploidía también puede surgir en las regiones meristemáticas a través de la duplicación somática (Futuyma, 2005).

De acuerdo al origen de sus progenitores, los organismos poliploides pueden ser divididos en dos categorías principales, autopoliploides y alopoliploides. Un autopoliploide es definido como un organismo que contiene tres o más juegos de cromosomas homólogos derivados del mismo individuo o bien de un individuo perteneciente a la misma especie. En este caso, los individuos poliploides son formados por la unión de gametos no reducidos de organismos genética y cromosómicamente compatibles que pueden ser catalogados como pertenecientes a la misma especie. Por otro lado, un alopoliploide es aquel organismo que contiene juegos de cromosomas no-homólogos debido a la hibridación entre diferentes especies. En este caso, la poliploidía se presenta después de la hibridación entre dos especies relacionadas (Futuyma, 2005; Wang et al., 2004; Bennett, 2004; De Bodt et al., 2005; Ryan, 2006; Thorpe et al., 2007; Hegarty y Hiscock, 2008). Es importante distinguir entre auto y alopoliploides, ya que las diferencias entre ambos tipos tienen un efecto importante en la cantidad de rearrreglos a nivel genético que se presentan en el recién creado poliploide. Adicionalmente, el comportamiento de los cromosomas puede variar entre un auto o alopoliploide durante el desarrollo de la meiosis, lo cual puede afectar la posibilidad de sobrevivir del nuevo individuo poliploide.

1. Meiosis en poliploides

Autopoliploides

En un nuevo autopoliploide o alopoliploide segmental (individuos intermedios entre auto y alopoliploides), debido a la presencia de cromosomas homólogos duplicados, se esperan formaciones multivalentes (más de dos cromosomas homólogos) y por lo tanto patrones de herencia polisómica (Mable, 2004a; Comai, 2005). En este tipo de poliploides, posterior a la recombinación, existe una alta frecuencia de no-

disyunción (no separación) de cromátidas hermanas, lo cual es causado porque las cromátidas hermanas, como se comentó, se asocian en multivalentes, en lugar de bivalentes, durante la profase meiótica I, lo cual conduce a la formación de gametos que no poseen el número correcto de cromosomas (aneuploides) y a una supervivencia reducida de cigotos (Fig. 1). A este respecto, se ha descubierto que en autotetraploides recién formados del maíz, del 30 al 40% de la progenie puede llegar a ser aneuploide (Soltis y Soltis, 2000; Comai, 2005; Hegarty y Hiscock, 2008). Lo anterior reduce la fertilidad del nuevo individuo poliploide y por lo tanto sus posibilidades de supervivencia a largo plazo. La selección de individuos con alta fertilidad debería causar, en el caso de un autotetraploide, una reducción paulatina en la formación de multivalentes y la restauración de la herencia disómica; donde cuatro homólogos comienzan a aparearse como dos pares de cromosomas homólogos (Comai, 2005). Esto traería como consecuencia el aumento de la fertilidad en los autotetraploides resultantes. En relación a lo anterior, en autotetraploides del maíz, se ha descubierto que la frecuencia promedio de formación de multivalentes (en este caso tetravalentes) descendió de 8.47 a 7.46% , después de sólo diez generaciones. Resultados similares fueron observados en la nabina (*Brassica campestris*). Lo anterior ha conducido a proponer la hipótesis de que la formación de bivalentes es un mecanismo que estabiliza la poliploidía (Comai, 2005; Otto, 2007). Sin embargo, se ha sugerido que la transición hacia un apareo bivalente no es necesaria para la supervivencia de un linaje poliploide y que una formación de multivalentes funcional puede ser alcanzada por medio de mecanismos genéticos desconocidos. Lo anterior se basa en lo observado en algunas especies de ranas arbóreas tetraploides producidas naturalmente, las cuales se han establecido de manera permanente mostrando una alta frecuencia de apareo multivalente (Comai, 2005). Cualquiera que sea la naturaleza de dichos mecanismos requeridos para normalizar la meiosis en este tipo de autotetraploides, éstos deben ser indispensables para el establecimiento de la gran mayoría de linajes poliploides, debido a que los nuevos autopoliploides frecuentemente producen gametos aneuploides (Comai, 2005; Hegarty y Hiscock, 2008).

Alopoliploides

Al igual que en el caso de los autopoliploides, la formación de bivalentes es necesaria para una meiosis estable y una fertilidad normal en organismos alopoliploides. En este caso, la recombinación intergenómica (entre genomas de diferentes especies) comprometería el mantenimiento de los complementos cromosómicos parentales, es decir, el apareo entre cromosomas homeólogos¹ traería consigo errores al momento de la segregación, lo cual podría generar gametos aneuploides. Por lo tanto, en individuos alopoliploides es posible que el apareamiento entre cromosomas homólogos sea reforzado mediante mecanismos genéticos. Un ejemplo de lo anterior se han observado en el trigo alohexaploide (6n), en el cual existe un gen llamado *Apareo homeólogo 1* (*locus Ph1*), el cual es requerido para evitar el apareamiento entre cromosomas homeólogos, se cree que este gen es el resultado de una adaptación a la poliploidía en este cereal. Un mecanismo similar ha sido reportado en plantas alotetraploides del género *Brassica* (Fig. 1) (Soltis y Soltis, 2000; Comai, 2005; Otto, 2007).

2. Restauración de la herencia disómica, de cromosomas a genes

Un nuevo poliploide, posee varias copias de cada gen en un simple *locus*² (tetrasómico). Los homólogos duplicados (que inicialmente forman multivalentes) son eventualmente transformados, a través de millones de años, en dos pares o bivalentes, lo cuales son independientemente heredados, quedando de esta forma duplicados todos los *loci* (plural de *locus*) (Turner, 1984). El mecanismo primario para la restauración de la herencia disómica es la divergencia estructural de los homólogos duplicados, la cual conduce a la formación de dos pares (bivalente). La efectividad con la cual un re-arreglo reduce el apareo entre cromosomas homólogos depende de los mecanismos meióticos de cada especie, sin embargo, pocos estudios han analizado los efectos de los re-arreglos cromosómicos en el apareo meiótico de los poliploides (Turner, 1984; Adams y Wendel, 2005; Hegarty y Hiscock, 2008). La evolución de los *loci* después de un evento de poliploidización puede dividirse en tres diferentes periodos; el primer periodo ocurre entre la poliploidización y el reestablecimiento de la segregación disómica. Durante este periodo, el cromosoma, y no el *locus* es

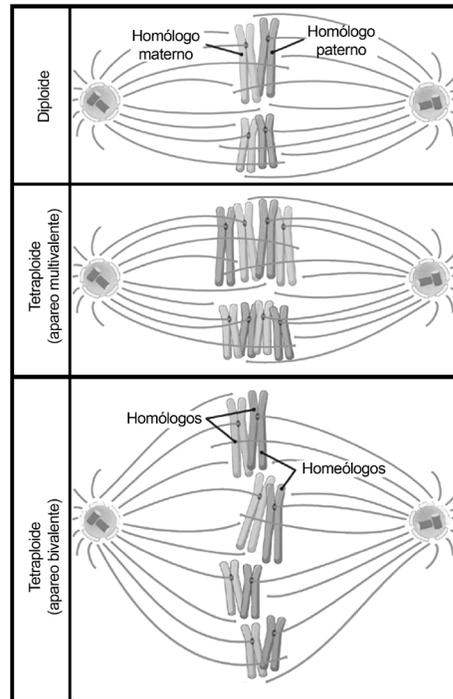


Fig. 1 Diagrama del apareamiento de cromosomas (con sus respectivas cromátidas) durante la meiosis. Recuadro superior, individuos diploides en apareo bivalente. Recuadro medio, apareamiento multivalente (herencia polisómica) en individuos autopoliploides (autotetraploide). En este caso, debido a la alta similitud entre cromosomas, estos se alinean al azar durante la meiosis. Lo anterior genera la producción de gametos aneuploides. Recuadro inferior, apareo bivalente en individuos alopoliploides (alotetraploides). En este caso, cuando la poliploidización involucra cromosomas que son lo suficientemente distintos (cromosomas homeólogos, gris oscuro), éstos se aparean de forma bivalente. Sin embargo, esto depende en última instancia de los genomas parentales. Por lo general, los autopoliploides recién formados exhiben apareamiento multivalente, mientras que los alopoliploides exhiben una gran variedad de patrones, incluido el bivalente. Modificado de Otto (2007).

la unidad de importancia. El segundo período inicia con el reestablecimiento de la herencia disómica. Durante este período, el *locus* original se encuentra funcionalmente duplicado. Ahora existen dos *loci* genéticamente independientes que son equivalentes al *locus* ancestral no duplicado. Es durante este período que la divergencia de los dos *loci* puede iniciarse. El tercer período inicia cuando la divergencia estructural o bien la divergencia regulatoria de los *loci* duplicados ha alcanzado una extensión sustancial (Comai, 2005; Hegarty y Hiscock, 2008). En el caso de la divergencia regulatoria, ésta se inicia cuando diferentes patrones de expresión genética, ya sean ontogénicos o bien tejido-específicos, han sido establecidos entre los dos *loci*. Es imposible, sin embargo, detectar la divergen-

1 Cromosomas duplicados provenientes de diferentes especies.

2 Posición fija de un gen sobre un cromosoma (Aguado y Cartero, 2001).

cia regulatoria sin la presencia de alguna divergencia estructural (Turner, 1984; Adams et al., 2003; Adams y Wendel, 2005).

Es importante diferenciar entre estos tres períodos cuando hablamos del par de *loci* que comparten un *locus* ancestral. Durante el primer período el *locus* debe llamarse multisómico, ya que todavía comparten alelos idénticos (isoloci). Después de la terminación del segundo período, se deberá referir al par de *loci* como parálogos³ (Mable, 2004a).

El tiempo que le toma al nuevo linaje poliploide recuperar la herencia disómica puede ser ilustrado por el ejemplo de los peces óseos, en específico de los salmónidos. En este caso, existe evidencia de una ronda doble de duplicación genómica al inicio de la evolución de los vertebrados, hace más de 400 millones de años. Sin embargo, algunos *loci* pertenecientes a diferentes especies de salmónidos, todavía muestran patrones de herencia multisómica (tetrasómica en este caso) lo cual sugiere que el proceso de regreso a la herencia disómica (diploidización) no ha sido completado todavía en estos grupos (Comai, 2005).

3. Hibridación y su papel en los efectos de la poliploidía en la expresión genética

Inicialmente se creía que la hibridación no era importante dentro del proceso evolutivo de plantas y animales, sin embargo, recientemente se ha descubierto que junto con la poliploidía, es una de las fuerzas evolutivas más importantes, proveyendo una fuente de cambio genético en los linajes en los cuales se presenta. La abundancia de especies de plantas aloploiploides encontradas en la naturaleza parece confirmar lo anterior, sugiriendo que los aloploiploides presentan ventajas selectivas en comparación con sus progenitores diploides (Liu y Wendel, 2003). A este respecto, ha sido demostrado que en algunos aloploiploides, la mayoría de los cambios en la expresión genética son causados por la hibridación, más que por la poliploidización per se (Martelotto et al., 2007; Otto, 2007; Hegarty y Hiscock, 2008). En consecuencia, se esperarían menos cambios en la expresión genética en autoploiploides en comparación con aloploiploides (Otto, 2007). Sin embargo, lo contrario se ha observa-

do en algunas especies de plantas autoploiploides, en las cuales el tamaño del genoma ha sido reducido significativamente a través de la pérdida de cromosomas, lo cual permite restaurar casi completamente el complemento diploide. El mecanismo exacto por medio del cual se presenta esta reducción se desconoce, pero divisiones reductivas similares (llamadas neosis) han sido observadas en líneas de células humanas después de que han llevado a cabo endopoliploidización (replicación de cromosomas sin división del núcleo) en respuesta a agentes carcinógenos (Gallardo et al., 2004; Martelotto et al., 2007; Otto, 2007).

Aunque los re-arreglos genómicos y cambios en la expresión de genes son más numerosos en aloploiploides, aún queda por explorar cuánto depende la extensión de estos re-arreglos y cambios en la expresión, de la divergencia entre los cromosomas parentales (Otto, 2007). Se ha logrado observar que las interrupciones y modificaciones de la regulación genética han sido asociadas en mayor medida con el grado de divergencia entre las especies progenitoras, es decir, se ha observado que los cambios en la expresión son particularmente dramáticos cuando los aloploiploides estudiados comprenden genomas altamente divergentes, mientras que la extensión de los re-arreglos genómicos son mucho menores en aloploiploides formados a partir de dos especies más estrechamente relacionadas (Soltis y Soltis, 2000; Otto, 2007; Hegarty y Hiscock, 2008). En base a lo anterior, es posible que los autoploiploides que son formados por dos individuos de la misma especie, pero de poblaciones distantes, puedan exhibir rápidos re-arreglos y cambios en la expresión genética (Otto, 2007).

4. Depresión endogámica y mutaciones deletéreas

Los poliploides recién formados tienden a sufrir menos las consecuencias de la depresión endogámica asociada a tamaños pequeños de poblaciones (efecto fundador), gracias a que es menos probable que formen descendencia homocigota⁴, comparativamente con su contraparte diploide. Sin embargo, ésta diferencia diploide-poliploide va a ser menos evidente si sus progenitores diploides tienen poca estabilidad genética y tienden fácilmente hacia la mutación (Ronfort, 1999; Otto, 2007; Barringer y Geber, 2008).

3 Con la misma función o similar, derivados de un evento de duplicación.

La depresión endogámica es causada por dos factores diferentes; la fijación de alelos deletéreos y la pérdida de variación alélica en *loci* con superioridad heterocigótica. Estos dos efectos son el resultado de la deriva génica, la cual causa cambios aleatorios en las frecuencias alélicas (Turner, 1984). En general, se presume que los *loci* poliploides poseen un “amortiguador” (buffer) en contra de los efectos de la deriva génica, gracias a que poseen copias genéticas extras (una, dos o más) en cada *locus*. A un *locus* tetrasómico, por ejemplo, le tomará 3.8 más veces alcanzar la misma cantidad de homocigocidad que a un *locus* disómico. Sin embargo, la tasa de pérdida genética en *loci* disómicos o tetrasómicos va a depender de varios factores, como son el tamaño de la población, la tasa de mutación, el flujo génico (migración) y finalmente la selección natural (Winchester, 1981; Turner, 1984). Se ha argumentado frecuentemente, que los individuos poliploides tienen una ventaja sobre los diploides debido a su habilidad para enmascarar mutaciones deletéreas. Es verdad que una mutación deletérea tiene más posibilidades de ser enmascarada en individuos con más alelos no mutados (al poseer más copias de cada gen). Sin embargo, lo anterior podría servir para permitir que la mutación enmascarada se establezca y alcance una frecuencia más alta (Janko et al., 2003; Otto, 2007). Un poliploide recién formado puede ganar un beneficio transitorio al enmascarar dichas mutaciones. Sin embargo, en base a lo anterior, los organismos poliploides sufrirían recurrentemente más mutaciones deletéreas que los organismos diploides (Fig. 2) (Otto, 2007; Barringer y Geber, 2008). La capacidad adaptativa de un organismo poliploide en especies con reproducción sexual se incrementará, tomando en cuenta el tamaño de la población, a una tasa igual a la tasa a la cual las mutaciones benéficas aparezcan dentro de la población. Sin embargo, otros dos factores deben ser tomados en cuenta, la probabilidad de que una nueva mutación sobreviva la pérdida estocástica (dependiente del azar) y finalmente, el incremento proporcional en el desempeño (fitness) una vez que la mutación se establece (Adams y Wendel, 2005; Otto, 2007).

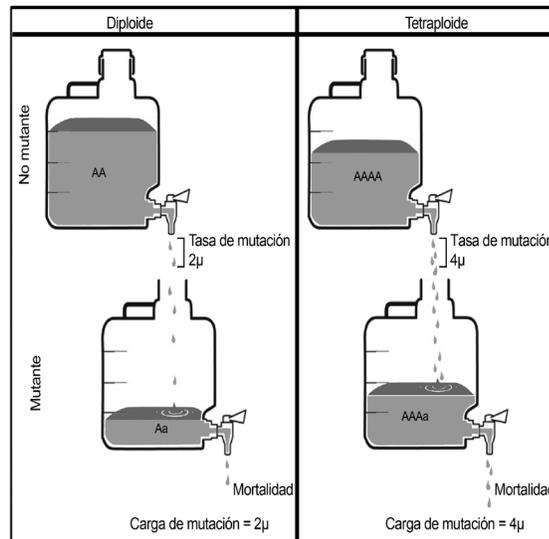


Fig. 2 Diagrama propuesto por Otto (2007) que ejemplifica la reducción teórica en el desempeño promedio (fitness) causado por la poliploidización. Al duplicarse el número de copias de genes, un individuo tetraploide puede desarrollar hasta el doble de mutaciones presentadas normalmente en un individuo diploide. Esto se puede visualizar como la duplicación en la velocidad del flujo de individuos no mutantes (tanques superiores) a individuos mutantes (tanques inferiores). En última instancia, la tasa del flujo de salida del tipo mutante debe ser igual a la velocidad del flujo que entra; este equilibrio de las tasas de flujo de entrada y salida se lograría a un nivel más alto en los individuos mutantes tetraploides (tanque inferior derecha), dando como resultado que la mortalidad observada se duplique debido a la mutación (“carga de mutación”) en comparación con los individuos diploides.

Por otro lado, en especies asexuales existe una complicación adicional, la cual surge debido a que las mutaciones benéficas que ocurren en diferentes células no pueden ser combinadas y recombinadas por medio de la reproducción sexual. Debido a lo anterior, sólo las mutaciones benéficas que surgen en linajes poliploides ya establecidos son las que cuentan con altas probabilidades de persistir (Otto, 2007; Bottley y Koebner, 2008). En poblaciones asexuales muy grandes, las mutaciones benéficas surgen frecuentemente sin importar el nivel de ploidía. Por otro lado, en poblaciones asexuales pequeñas las mutaciones benéficas tienen más probabilidad de surgir en individuos poliploides, siempre y cuando la ventaja sobre el desempeño no sea enmascarado. En estos casos, la tasa más rápida de adaptación debería presentarse en individuos poliploides (Otto, 2007; Bottley y Koebner, 2008; Hegarty y Hiscock, 2008). Enmascarar mutaciones deletéreas y disminuir la depresión endogámica, debería en teoría, proveer ventajas inmediatas que pueden ayudar a los recién formados poliploides a establecerse. Sin embargo, la poliploidía puede diluir el efecto de estas nuevas mutaciones, debido al enmascaramiento por parte

4 Mismo tipo de alelo en un *locus* determinado.

de alelos no mutados (Otto, 2007; Hegarty y Hiscock, 2008).

5. Pérdida y retención de la expresión genética producto de la poliploidía.

Los poliploides que logran persistir a través del tiempo entran en un proceso durante el cual la redundancia genética es generalmente disminuida. Los genes duplicados y con ellos la expresión genética duplicada puede perderse o retenerse, y evolucionar hacia una expresión genética particular (Turner, 1984; Mable, 2003; Blanc y Wolfe, 2004). Estudios en bio-informática y análisis teóricos indican que estos procesos generalmente no son al azar y que la función y propiedades de las proteínas codificadas influyen el resultado de dichos procesos (Mable, 2003; Mable, 2004b; Adams y Wendel, 2005; Comai, 2005).

Inicialmente se sugirió que la pérdida de expresión genética en uno de los dos *loci* duplicados en los poliploides era causada a través de la acumulación y eventual fijación de mutaciones deletéreas en uno de los *locus*, mientras el otro *locus* continuaba ejecutando la función original (Turner, 1984). Sin embargo, Adams y Wendel (2005) mencionan que al momento de la formación de poliploides, algunos genes sufren una inactivación instantánea, la cual puede estar causada por cambios epigenéticos (que no alteran la secuencia de ADN) como la metilación⁵, modificación de proteínas histonas y cambios en la estructura de la cromatina (cambios posicionales). En experimentos realizados en plantas poliploides producidas experimentalmente se encontró que la proporción de genes inactivados inmediatamente abarcaba rangos desde el 0.5% en alopoliploides del género *Arabidopsis* hasta el 5% en el trigo y algodón. Lo anterior podría sugerir que cierta cantidad de pérdida de expresión genética es un evento común evolutivo (Fig. 3) (Liu y Wendel, 2003; Mable, 2003; Wang et al., 2004; Adams y Wendel, 2005; Bottley y Koebner, 2008).

Posibles explicaciones detrás de la inactivación genética son muchas y variadas, entre las cuales se encuentran; el mantenimiento de una regulación apropiada de la expresión genética, el incremento en la expresión de genes que son regulados por la cantidad (dosis), remodelación epigenética, los requerimientos impuestos por la interacción de redes regulatorias di-

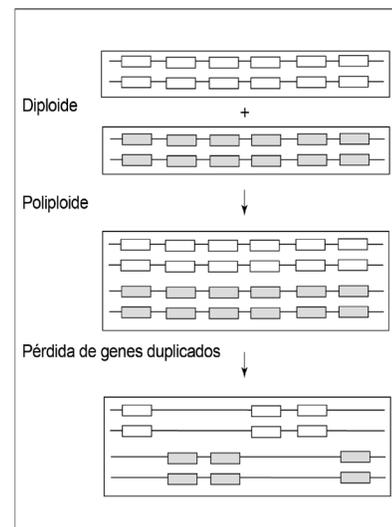


Fig. 3 Ejemplo de pérdida de genes duplicados en un poliploide. Las cajas de color gris indican los genes duplicados durante un evento de poliploidización. Las cajas sin color indican los genes dentro de un núcleo poliploide. Modificado de Adams y Wendel (2005).

vergentes (en el caso de alopoliploides), así como los efectos secundarios de otros procesos moleculares. Asimismo, si genes duplicados de cada progenitor, cuentan con secuencias de aminoácidos muy diferentes, posiblemente una copia interactúe mejor con otras proteínas en complejos de multi-subunidades o bien en interacciones sustrato-enzima (Adams y Wendel, 2005). Adicionalmente, hay otros mecanismos moleculares señalados como responsables de la inactivación y reactivación de genes en individuos poliploides e híbridos como la hipermetilación de citosina, la cual ha mostrado ser capaz de inactivar genes homeólogos de alopoliploides en plantas del género *Arabidopsis*. Por último, la activación de retrotransposones ha mostrado en individuos alopoliploides del trigo, ser capaz de causar inactivación de algunos genes (Adams, 2007). Este mismo autor menciona que es probable que múltiples factores causen cambios en la expresión genética en poliploides y que éstas varíen de gen a gen o bien de organismo a organismo. Las copias de los genes duplicados durante un evento de poliploidización que no son inactivadas inmediatamente, son independientes de los efectos de la presión de la selección natural para ejercer su función original, sin embargo, esto también significa que son libres para acumular mutaciones (ya que su

5 Proceso que participa en la expresión de genes mediante la adición de un grupo metilo -CH₃- (Mesa et al., 2006).

integridad no es mantenida activamente por la acción de la selección), lo cual hace muy probable, que una mutación que produce una inactivación, se acumule en una de las copias de genes, antes de que surja una mutación benéfica que diferencie y preserve el duplicado genético (Turner, 1984; Lynch y Conery, 2000; Blanc y Wolfe, 2004; Otto, 2007; Roth et al., 2006). Es más probable que la inactivación se presente, a que lo haga la evolución de una función novedosa (neo-funcionamiento), a menos que el tamaño de la población sea grande y la proporción de mutaciones benéficas sea alta. Por ejemplo; la inactivación es 25 veces más probable que la neo-funcionalización si las mutaciones que eliminan funciones ocurren 1000 veces más frecuentemente que las mutaciones benéficas, asumiendo que los alelos benéficos incrementan el desempeño en 0.1% y que el tamaño de la población es 10000 (Force et al., 1999; Adam et al., 2003; Otto, 2007).

Entonces, en base a lo anterior uno podría preguntarse ¿por qué existen tantos genes duplicados preservados cuando la inactivación de una copia es tan frecuente? La respuesta se basa en la especialización inmediata (neo-funcionamiento) y/o el sub-funcionamiento de la expresión genética, la cual puede prevenir que los genes duplicados acumulen mutaciones que eliminan su función, debido a que la función de cada copia es necesaria en algún momento o lugar dentro del organismo (por ejemplo; en situaciones de estrés) (Force et al., 1999; Adams et al., 2003; Mable, 2003; Osborn et al., 2003; Adams y Wendel, 2005; Otto, 2007; Roth et al., 2006; Hegarty y Hiscock, 2008). Lo anterior concuerda con lo reportado por Blanc y Wolfe (2004) en plantas del género *Arabidopsis*. En este caso, se observó que más de la mitad (63%) de los genes recientemente duplicados en estas plantas, fueron mantenidos gracias a la diversificación funcional (presencia de diferentes patrones de expresión). De igual forma, ésto es consistente con la hipótesis que afirma que la probabilidad de que los genes duplicados (y por lo tanto su expresión) sean mantenidos depende de su habilidad de encontrar una función nueva y útil que realizar. Ya sea a través de especialización inmediata (la cual genera funciones novedosas) o de la sub-funcionalización, el resultado final, es que las fuerzas de selección enfrentadas por un poliploide son diferentes a las experimentadas por sus progenitores

diploides, con la selección actuando como afinador de una o ambas copias genéticas, para desarrollar funciones más especializadas (Force et al., 1999; Adams et al., 2003; Ainouche et al., 2003; Comai, 2006; Otto, 2007; Semón y Wolfe, 2007; Hegarty y Hiscock, 2008). Una hipótesis relativamente nueva, argumenta que los genes duplicados pueden servir de filtros del "ruido ambiental" y como buffers para los productos finales de redes transcripcionales. Un ejemplo de lo último, son los genes duplicados *Hxt1* y *Hxt2*, los cuales actúan conjuntamente para mantener las concentraciones de glucosa estables en la cebada (*Hordeum vulgare*). En este caso, una copia sirve para mantener los niveles de glucosa, mientras que la otra actúa como respaldo, en respuesta a una caída en los niveles de glucosa. Esto ejemplifica el hecho de que la selección puede preservar ambas copias genéticas, pero no necesariamente para cada una de las funciones originales del gen (Kafri et al., 2006; Semón y Wolfe, 2007; Otto, 2007).

Otros mecanismos que preservan genes recién duplicados incluyen; los requerimientos para un balance en el número de genes, las ventajas de la heterocigocidad y la selección para altos niveles de expresión genética (Otto, 2007). Adicionalmente, dos posibles modos de selección natural pueden también proteger contra la pérdida de expresión genética duplicada. Uno, el tener una gran cantidad de productos enzimáticos puede seleccionar en contra de la inactivación de alelos en cualquier *locus*, y dos, el tener dos alelos presentes (sobre-dominancia) puede seleccionar en contra de alelos inactivos (Turner, 1984).

Osborn et al. (2003) mencionan que por lo general la divergencia funcional de los genes duplicados (neo-funcionamiento o sub-funcionamiento) ofrece ventajas selectivas a largo plazo a los individuos poliploides, sin embargo, existen reportes de poliploides recién formados, que muestran ventajas selectivas inmediatas, lo cual conduce en última instancia al establecimiento de especies exitosas a largo plazo.

Análisis genómicos de paleoploidía (eventos de poliploidización ancestral) han revelado que los genes duplicados pueden persistir por millones de años, permitiendo una contribución importante a la evolución del linaje poliploide (Otto, 2007). Por ejemplo, en salmónidos se mantienen aproximadamente el 70% de genes duplicados hace 25 a 100 millones de años;

en catostómidos aproximadamente el 47% de genes duplicados hace aproximadamente 50 millones de años y, finalmente, desde el origen de los vertebrados, hace aproximadamente 500 millones de años, se conservan aproximadamente el 33% de genes duplicados (Turner, 1984).

Aunque la importancia relativa de los procesos que preservan los duplicados genéticos se encuentra bajo debate, todos concuerdan que los genes duplicados (ya sean producidos por poliploidización o por duplicación de un simple gen) generan una variedad de nuevas funciones (Otto, 2007; Hegarty y Hiscock, 2008).

6. Patrones tejido-específicos de retención y pérdida de expresión genética

Como acabamos de leer, la expresión genética duplicada puede perderse o bien retenerse después de un evento de poliploidía. Sin embargo, existen diferentes categorías para cada una de estas posibilidades, las cuales están determinadas por factores tales como las características del *locus*, su función, la tasa de mutación, el tamaño de la población y procesos estocásticos (Turner, 1984; Hegarty y Hiscock, 2008). Los patrones de expresión genética observados tanto para la retención como para la inactivación o pérdida, caen dentro de tres diferentes categorías. La primera categoría consiste de *loci* tetrasómicos o isoloci en los cuales la herencia disómica ha sido recientemente adquirida o todavía no se encuentra completa, en esta categoría, la inactivación genética se inicia a tasas variables. En la segunda categoría, los *loci* han sufrido una divergencia estructural, pero no con respecto a su regulación. Estos sistemas, al igual que el primer caso, son también candidatos potenciales para futuras pérdidas de expresión genética duplicada y esta pérdida de expresión genética será más rápida para aquellos *loci* con altas tasas de mutación, siempre y cuando el tamaño de la población sea pequeño. Por el contrario, si el tamaño de la población es grande y los *loci* mantienen bajas tasas de mutación, los genes duplicados permanecen funcionales por un largo periodo (Turner, 1984). En la última categoría, se encuentran los *loci* que han sufrido divergencia en su expresión genética, ya sea de desarrollo o tejido-específico. Tal divergencia regulatoria puede ocurrir en dos formas

diferentes: unidireccional y bidireccional. En la divergencia unidireccional, los productos de un *locus* predominan en todos los tejidos en los cuales los dos *loci* se expresan. En la divergencia bidireccional, no existe una dominancia consistente de uno o de otro *locus* en los tejidos, mostrando una expresión desigual (Turner, 1984; Adams y Wendel, 2005). En esta categoría, la pérdida de expresión genética es mucho menor, debido principalmente a la evolución diferencial de la expresión en diferentes tejidos, lo cual puede producir una sub-funcionalización (Fig. 4) (Turner, 1984; Mable, 2003; Hegarty y Hiscock, 2008).

Se ha sugerido que la regulación diferencial de *loci* duplicados es, en teoría, más fácil de lograr a través de la poliploidización, que a través de la duplicación al azar de un solo gen (duplicación regional), debido a que los elementos regulatorios también son duplicados durante la poliploidización. Las duplicaciones regionales no siempre incluyen a los elementos regulatorios y por lo tanto el alcance de la regulación diferencial puede estar limitado. A pesar de esto, se ha observado que la duplicación de genes al azar es muy común y en muchas instancias se puede reconocer a estos genes duplicados cuando se expresan en varias ocasiones en varios estadios del desarrollo. Adicionalmente, existe evidencia de que este tipo de duplicaciones puede lograr una expresión genética diferencial a través de mecanismos exóticos como

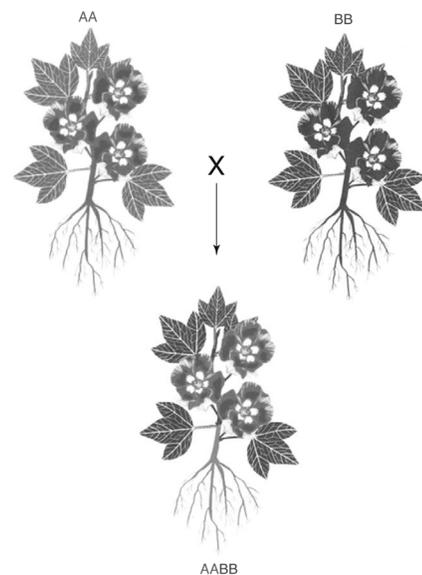


Fig. 4 Ejemplo de sub-funcionalización tejido-específica en alopoliploides. Las copias de genes parentales (gris claro y gris oscuro) son expresadas diferencialmente en el híbrido alopoliploide. La copia A (gris claro) se expresa en las flores, mientras que la copia B (gris oscuro) se expresa en el tallo y la hoja. Nótese que en la raíz (gris débil) se expresan ambas copias (A y B). Tomado de Hegarty y Hiscock (2008).

re-arreglos genómicos o bien con elementos intercambiables (retrotransposones) (Turner, 1984; Bottley y Koebner, 2008; Hegarty y Hiscock, 2008).

7. Expresión genética: Cambios regulatorios

Los cambios en las redes que controlan la expresión genética que experimenta un organismo poliploide, generalmente se consideran deletéreos, debido a que se asume que los patrones de regulación de sus progenitores diploides fueron optimizados bajo el efecto de selección natural (Comai, 2005). En teoría, un incremento en el número de copias de todos los cromosomas afecta a todos los genes de igual forma y debería resultar en un incremento uniforme de la expresión genética. Sin embargo, es posible que algunos genes se desvíen de esta presunción, debido a que responden a factores reguladores que no cambian proporcionalmente con el incremento del nivel de ploidía (Osborn et al., 2003; Comai, 2005; Hegarty y Hiscock, 2008). Adicionalmente, la poliploidía cambia la relación estructural entre ciertos componentes celulares y altera los procesos de la meiosis, como se describió previamente. Estos efectos pueden modificar la expresión genética a través de regulación reversible o a través de persistente refinación epigenética (Comai, 2005).

La posibilidad de cambios regulatorios dependientes del nivel de ploidía, han sido mejor estudiados en autoploiploides, debido a que la hibridación presente en aloploiploides introduce confusión que es independiente del nivel de ploidía. Sin embargo, existen pocos estudios que hayan examinado los efectos de la poliploidía en la regulación de la expresión genética (Comai, 2005; Hegarty y Hiscock, 2008). Uno de los primeros estudios, estimó la actividad del ARN mensajero para 18 genes en maíz por nivel de ploidía (haploides, diploides, triploides y tetraploides). En general, la expresión en la mayoría de los genes se incrementó conforme lo hizo el nivel de ploidía, sin embargo, algunos genes mostraron un aumento no proporcional. En un gen en particular, se observó la respuesta esperada (proporcional a la dosis genómica) en diploides y tetraploides. Sin embargo, la expresión fue 3 a 6 veces más alta, respectivamente en haploides y triploides. Otros dos genes mostraron un comportamiento similar, pero menos extremo. Tres de

18 genes mostraron una respuesta inesperada al nivel de ploidía, indicando, en este caso, que aproximadamente un 17% de los genes son sensibles a respuestas que no son proporcionales al nivel de ploidía (Comai, 2005; Hegarty y Hiscock, 2008; Birchler, 2012).

Conclusiones

Como pudimos observar, a nivel genético, los cambios producidos por la poliploidía son palpables desde los cromosomas hasta la expresión genética, y estos tienen la capacidad de servir como base para la evolución biológica. Estos cambios pueden resultar beneficiosos al nuevo organismo, sin embargo, se requiere un periodo de estabilización antes de que el nuevo individuo poliploide pueda establecerse permanentemente. Es durante este periodo de estabilización, que los re-arreglos genómicos y aquellos relacionados con la expresión genética determinan los procesos meióticos, la recuperación de la herencia disómica y la dinámica de los genes duplicados, si se conservan y en qué forma. La poliploidía sola o en conjunto con la hibridación, constituye una fuente de variación genética, la cual ha permitido a nuevas especies evolucionar gracias a las posibilidades que ofrece contar con información genética extra producto de poseer uno, dos, tres o más juegos de cromosomas adicionales **T**

Bibliografía

- [1] Adams, K.L. (2007). Evolution of duplicate gene expression in polyploid and hybrid plants. *Journal of Heredity*. Vol. 98(2). 136-141.
- [2] Adams, K.L., Wendel, J.F. (2005). Novel patterns of gene expression in polyploidy plants. *Trends in Genetics*. Vol. 21. 539-543.
- [3] Adams, K.L., Cronn, R., Percifield, R., Wendel, J.F. (2003). Genes duplicated by polyploidy show unequal contributions to the transcriptome and organ-specific reciprocal silencing. *Proceedings of the National Academy of sciences*. Vol. 100. 4649-4654.
- [4] Aguado, C., Cuartero, S.C. (2001). *Diccionario esencial de las ciencias*. Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales. Madrid, España: Editorial Espasa Calpe, S.A.
- [5] Ainouche, L.M., Baumel, A., Salmon, A., Yannic, G. (2003). Hybridization, polyploidy and specia-

- tion in *Spartina* (Poeaceae). *New Phytologist*. Vol. 161. 165-172.
- [6] Barringer, B.C., Geber, M.A. (2008). Mating system and ploidy influence levels of inbreeding depression in *Clarkia* (onagraceae). *Evolution*. Vol. 62. 1040-1051.
- [7] Bennett, M.D. (2004). Perspectives on polyploidy in plants-ancient and neo. *Biological Journal of the Linnean Society*. Vol. 82. 411-423.
- [8] Birchler, J.A. (2012). Genetic consequences of polyploidy in plants. En: Soltis, P.S., Soltis, D.E. (eds.), *Polyploidy and Genome Evolution*. Germany: Springer.
- [9] Blanc, G., Wolfe, K.H. (2004). Functional divergence of duplicated genes formed by polyploidy during Arabidopsis evolution. *The Plant Cell*. Vol. 16. 1679-1691.
- [10] Bottley, A., Koebner, R.M.D. (2008). Variation for homeologous gene silencing in hexaploid wheat. *The Plant Journal*. Vol. 11. 1-6.
- [11] Comai, L. (2005). The advantages and disadvantages of being polyploid. *Genetics*. Vol. 6. 836-846.
- [12] De Bodt, S., Maere, S., Van de Peer, Y.V. (2005). Genome duplication and the origin of angiosperms. *Trends in Ecology and Evolution*. Vol. 20. 591-597.
- [13] Force, A., Lynch, M., Pickett, F.B., Amores, A., Yan, Y., Postlethwait, J. (1999). *Genetics Society of America*. Vol. 151. 1531-1545.
- [14] Futuyma, D.J. (2005). *Evolution*. Tercera Edición. USA: Sinauer Associates Inc.
- [15] Gallardo, H.M., Kausel, G., Jimenez, A., Bacquet, C., Gonzalez, C., Figuera, J., Köhler, N., Ojeda, R. (2004). Whole-genome duplications in South American desert rodents (Octodontidae). *Biological Journal of the Linnean Society*. Vol. 82. 443-451.
- [16] Hegarty, M.J., Hiscock, S.J. (2008). Genomic clues to the evolutionary success of review polyploid plants. *Current Biology*. Vol. 18. 435-444.
- [17] Janko, K., Kotlík, P., Ráb, P. (2003). Evolutionary history of asexual hybrid loaches (Cobitis: Teleostei) inferred from the phylogenetic analysis of mitochondrial DNA variation. *Journal of Evolutionary Biology*. Vol. 16. 1280-1287.
- [18] Kafri, R., Levy, M., Pilpel, Y. (2006). The regulatory utilization of genetic redundancy through responsive backup circuits. *Proceedings of the National Academic Sciences*. Vol. 103. 11653-11658.
- [19] Liu, B., Wendel, J.F. (2003). Epigenetic phenomena and the evolution of plant allopolyploids. *Molecular Phylogenetics and Evolution*. Vol. 29. 365-379.
- [20] Lynch, M., Conery, J.S. (2000). The evolutionary fate and consequences of duplicate genes. *Science*. Vol. 290. 1151-1155.
- [21] Mable, B.K. (2003). Breaking down taxonomic barriers in polyploidy research. *Trends in Plants Science*. Vol. 8. 582-590.
- [22] Mable, B.K. (2004a). Polyploidy and self-compatibility: is there an association? *New Phytologist*, Vol. 162(3). 803-811.
- [23] Mable, B.K. (2004b). Why polyploidy is rarer in animals than in plants: myths and mechanisms. *Biological Journal of the Linnean Society*. Vol. 82(4). 453-466.
- [24] Martelotto, G.L., Ortiz, A.J.P., Stein, J., Espinoza, F., Quarín, L.C. Pessino, S.C. (2007). Genome rearrangements derived from autopolyploidization in *Paspalum* sp. *Plant Science*. Vol. 172. 970-977.
- [25] Mesa-Cornejo, V.M., Barros-Nuñez, P., Medina-Lozano, C. (2006). Metilación del ADN: marcador diagnóstico y pronóstico de cáncer. *Gaceta Medica Mexicana*. Vol. 142(1). 81-82.
- [26] Osborn, T.C., Pires, J.C., Birchler, J.A., Auger, D.L., Chen, Z.J., Lee, H., Comai, L., Madlung, A., Doerge, R.W., Colot, V., Martienssen, R.A. (2003). Understanding mechanisms of novel gene expression in polyploids. *Trends in Genetics*. Vol. 19(3). 141-147.
- [27] Otto, S.P., Whitton J. (2000). Polyploid incidence and evolution. *Annual Review of Genetics*. Vol. 34. 401-437.
- [28] Otto, S.P. (2007). The evolutionary consequences of polyploidy. *Cell*. Vol. 131(3). 452-462.
- [29] Ronfort, J. (1999). The mutation load under tetrasomic inheritance and its consequences for the evolution of the selfing rate in auto-tetraploid species. *Genetical Research*. Vol. 74. 31-42.

- [30] Roth, C.R., Rastogi, S., Arvestad, L., Dittmar, K., Lights, S., Ekman, D., Liberles, D.A. (2006). Evolution after gene duplication, models, mechanism, sequences, system, and organisms. *Journal of Experimental Zoology part B: Molecular and Developmental Evolution*. Vol. 308(1). 58-73.
- [31] Ryan, F.P. (2006). Genomic creativity and natural selection: a modern synthesis. *Biological Journal of the Linnean Society*. Vol. 88. 655-672.
- Sémon, M., Wolfe, K.H. (2007). Consequences of genome duplication. *Current Opinion in Genetic & Development*. Vol. 17. 505-512.
- [32] Soltis, P.S., Soltis, D.E. (2000). The role of genetic and genomic attributes in the success of polyploids. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. Vol. 97. 7051-7057.
- [33] Thorpe, P.H., Gonzalez-Barrera, S., Rothstein, R. (2007). More is not always better: the genetic constraints of polyploidy. *Trends in Genetics*. Vol. 23(6). 263-266.
- [34] Turner, B.S. (1984). *Evolutionary genetics of fishes*. USA: Plenum Press.
- [35] Wang, J., Tian, L., Madlung, A., Lee, H., Chen, M., Lee, J.J., Watson, B., Kagochi, T., Comai, L., Chen, Z.J. (2004). Stochastic and epigenetic changes of gene expression in Arabidopsis polyploids. *Genetics Society of America*. Vol. 167. 1961-1973.
- [36] Winchester, A.M. (1981). *Genética*. Tercera edición. México: Compañía Editorial Continental.