

Meiosis

Pablo G. Hofmann Salcedo

Departamento de Embriología, Facultad de Medicina, UNAM

(Recibido, julio 7, 1995; aceptado, agosto 15, 1995)

Aspectos generales. A lo largo de la evolución ha surgido un mecanismo, a través del cual los organismos han sido capaces de intercambiar su material génico y de esta manera incrementar la variabilidad de su programación para poder hacer frente a la gran gama de factores ambientales a los que se puedan encontrar expuestos.

Este mecanismo ha sido el surgimiento del sexo, que aunque no es necesario para la reproducción en algunos grupos de organismos, ha traído como consecuencia la recombinación de genomas de dos individuos. El tipo de reproducción en el que se involucra la recombinación génica, se denomina *reproducción sexual*, e incluye la alternancia de generaciones celulares diploides y haploides. De esta forma los individuos de una especie producen una generación celular haploide, de la cual, al fusionarse dos células provenientes de individuos diploides diferentes, reestablecen la diploidía en un nuevo individuo con una mezcla génica de ambos progenitores, misma que puede proporcionarle ventajas en un medio impredeciblemente variable. La mayoría de las especies vegetales y animales superiores se encuentran la mayor parte de su ciclo vital en estado diploide y el método por el cual se generan las células haploides, necesarias para la reproducción sexual y el mantenimiento de la diploidía, se conoce como *meiosis*. En organismos pluricelulares este fenómeno se lleva a cabo únicamente en la línea celular germinal.

El proceso meiótico se caracteriza por dos divisiones nucleares y dos divisiones citoplásmicas, por medio de las cuales la cantidad de información genética se reduce a la mitad. Para esto, los núcleos sufren modificaciones y atraviesan por pasos específicos y debido a éstos se han caracterizado distintas fases de las meiosis. De acuerdo a la morfología cromosómica y a la relación que existe entre los cromosomas

homólogos durante la profase de la primera división del proceso meiótico (profase I), ésta se ha subdividido en subfases, y estas subfases a su vez en estadios.

Una vez que se ha realizado la duplicación de la información génica por medio de la replicación del DNA, los cromosomas presentan dos cromátidas idénticas, que se encuentran unidas entre sí en la región centromérica. Es durante la etapa de síntesis que la célula debe tomar una decisión importante: seguir los pasos necesarios para dividirse mitóticamente, o empezar los procesos requeridos para la formación de células haploides o gametos. En caso de haberse iniciado la meiosis, tanto la síntesis como la etapa G2 se prolongan con respecto a la misma porción de un ciclo mitótico, y los fenómenos que ocurren en los cromosomas marcan la entrada a la profase I, que se subdivide en:

Leptóteno. Esta subfase del ciclo se caracteriza por la condensación de los cromosomas desde su configuración en interfase, hasta formar filamentos delgados donde las dos cromátidas no son distinguibles y cuyos extremos se encuentran unidos a la envoltura nuclear por las placas de anclaje. Es durante este periodo, que se inicia la búsqueda de homología en todos los cromosomas.

Zigóteno. Se inicia con la asociación de secuencias homólogas de los cromosomas de un par, tanto en las regiones teloméricas, como en puntos intermedios. Es a partir de estos puntos de interacción que se inicia la formación de los elementos laterales del complejo sinaptonémico y comienza la sinapsis cromosómica de manera progresiva, hasta dejar a los cromosomas homólogos apareados en toda su longitud por acción del elemento central de dicho complejo proteico. En esta configuración se les denomina cromosomas bivalentes o tétradas.

Paquíteno. Una vez que los cromosomas homólogos han finalizado su apareamiento en toda su longitud, alcanzan su máxima condensación y el complejo sinaptonémico se encuentra formado completamente. En algunos puntos del elemento central, se pueden observar los nódulos de recombinación, que se encuentran relacionados con las regiones recombinantes de los dos cromosomas, y con los quiasmas que se forman al desensamblarse el complejo sinaptonémico al final de esta subfase.

Diplóteno. Ya que se ha desensamblado el complejo sinaptonémico entre los cromosomas bivalentes, éstos se repelen, aunque permanecen unidos por los quiasmas, que representan las regiones donde hubo entrecruzamiento. Los ovocitos animales, pueden quedarse en esta configuración largos periodos de tiempo, inclusive años. Los cromosomas también se descondensan y empiezan la transcripción de DNA a RNAs mensajeros necesarios para la síntesis del vitelo. La descondensación de las regiones activas en transcripción le confiere a los cromosomas un aspecto como de cepillo (lampbrush).

Diacinesis. El diplóteno culmina con esta subfase, que es donde se hacen evidentes las cuatro cromátidas de los dos cromosomas unidos por sus centrómeros y los puntos quiasmáticos, estas tétradas se desasocian de la pared nuclear y comienzan su migración hacia la placa ecuatorial. Esta es también la etapa que marca la entrada a la metafase de la primera división meiótica.

Dado que los procesos del ciclo celular son continuos y no presentan puntos de fin y de inicio tajantes o bien definidos¹, han hecho una subdivisión del zigóteno y del paquíteno para establecer aún con más precisión los fenómenos que ocurren durante cada una de estas subfases de la profase I. De acuerdo a sus observaciones, proponen tres diferentes etapas del zigóteno (Z_1 , Z_2 , Z_3), en las cuales la sinápsis comienza en Z_1 y continúa durante Z_2 y Z_3 , para completarse durante el inicio del paquíteno (P_1). Durante todas las etapas del paquíteno (P_1 , P_2 , P_3 , P_4 y P_5), la sinápsis es completa entre los dos cromosomas homólogos, sin embargo, el grado de enrollamiento que logra el complejo sinaptonémico es escasos en P_1 , logra su máximo durante P_3 , y vuelve a ser escaso en P_5 .

Es dentro de la primera profase, que se realiza el entrecruzamiento y ocurre la recombinación génica entre dos cromátidas (no hermanas) de los cromosomas homólogos. Se dice que este proceso

puede comenzar tan tempranamente como la subfase de leptóteno, cuando se da la búsqueda de homología de secuencias independientemente de la formación del complejo sinaptonémico y finalizar con la resolución de los intermediarios de recombinación y la formación de quiasmas durante el diplóteno².

Una vez que los cromosomas bivalentes están localizados en la placa ecuatorial, sus regiones centroméricas comienzan a separarse por acción de las fuerzas que ejercen los microfilamentos del uso, que se anclan a los cinetocoros monopolares de cada uno de los cromosomas. Estos cinetocoros se encargan de que la segregación de los cromosomas, con sus dos cromátidas, se realice después del apareamiento sufrido en la profase I. Para que la segregación cromosómica culmine al final de la anafase I, los quiasmas se recorren hacia cada uno de los extremos libres de los cromosomas homólogos hasta quedar estos últimos, completamente separados.

El final de la primera división del proceso meiótico está caracterizado por la citocinesis, que da como resultado a dos células haploides que contienen un solo cromosoma de cada par y cada uno de estos, dos cromátidas. Estas cromátidas ya no son idénticas, como al concluir la duplicación de DNA antes de la entrada a la profase meiótica I, ya que solamente una de ellas de cada cromosoma homólogo se involucra en la recombinación y la otra permanece intacta.

Complejo sinaptonémico. Morfología y función, este complejo es una estructura protéica escaleriforme, con un elemento central y dos barras laterales unidas por filamentos transversos que se disponen a intervalos regulares en toda su longitud³. Al principio de su formación, el complejo sinaptonémico (CS) es observable como barras protéicas asociadas únicamente a la cromatina de las regiones donde existe homología entre dos cromosomas, llamada alineamiento presináptico⁴ y posteriormente, estos elementos axiales son el punto de anclaje para los filamentos transversos. Conforme progresa la sinapsis entre cromosomas homólogos, esta configuración protéica se extiende a todo lo largo de éstos⁵ y una vez que los pares cromosómicos se encuentran alineados y unidos en el total de su extensión por el CS, éste último adquiere una conformación espiralada, aumentando así el grado de condensación de la tétrada.

La función de los elementos axiales se ha especulado que es la intervención en las pruebas de ensayo-error en lugares específicos de reconocimiento, por medio

de la orientación de las porciones homólogas entre dos cromosomas durante el alineamiento presináptico, además de ser el cimiento en la organización de las asas cromatínicas y el punto de conexión entre la cromatina y los filamentos transversos de la tétrada^{4,6}.

Tradicionalmente se ha otorgado al CS maduro, también llamado tripartita, el papel de asociación de los cromosomas homólogos para la íntima relación de las secuencias que interactúan durante la recombinación. Sin embargo, en los últimos años se ha visto que el alineamiento presináptico, el inicio de la sinapsis y el inicio de la recombinación se pueden llevar a cabo sin la intervención del complejo sinaptonémico tripartita⁷ y en algunos casos la recombinación puede completarse sin la existencia aparente del CS⁸⁻¹¹. Para las observaciones anteriormente descritas, ellos proponen que la función del CS está relacionada con la resolución de los intermediarios de recombinación (intermediarios de Holliday), y que al menos los elementos axiales son indispensables para el apareamiento recombinogénico^{4,11-13}. Finalmente, se ha especulado que la función del CS, aparte de llevar a cabo una corrección en la interacción por homología entre cromosomas no homólogos durante el zigóteno, para que el entrecruzamiento se realice únicamente entre cromosomas del mismo par dentro de la subfase de paquíteno^{14,15}, podría ejercer interferencia en la recombinación, para que ésta se lleve a cabo solamente en los puntos de reconocimiento de homología iniciales⁹ de acuerdo al modelo de interferencia de King y Mortimer propuesto años más tarde^{12,16}.

Constituyentes moleculares. Como ya se había mencionado anteriormente, el complejo sinaptonémico maduro no es necesario para que la búsqueda de homología entre secuencias de DNA contenidas en diferentes cromosomas se lleve a cabo. Sin embargo, para que exista una interacción DNA-DNA se asume que, desde etapas tempranas de la meiosis, proteínas similares a las de la familia de *Rec* de las bacterias están presentes para mediar el reconocimiento entre secuencias homólogas. Se ha dicho también, que una vez que se ha encontrado homología entre secuencias de diferentes cromosomas, se hace aparente el ensamblaje de los elementos axiales del CS, asociados siempre a la cromatina de las regiones de interacción de los dos cromosomas. Estos elementos axiales son indispensables para que se inicie y culmine la recombinación, ya que se ha observado que si estos no se hacen presentes, no se lleva a cabo ni la sinapsis ni

la recombinación, además de no formarse el complejo sinaptonémico maduro. Tomando en cuenta lo anterior, se han podido identificar genes, cuya expresión interviene en el progreso de la meiosis, y que cuando existen mutaciones en algunos de ellos diferentes aspectos de la sinapsis y recombinación se encuentran afectados, o simplemente no se dan. Si la recombinación presenta fallas o está ausente se dice que la alteración se encuentra a nivel de formación de las barras protéicas de los elementos axiales y si la sinapsis y/o la segregación son defectuosas o no existen, los factores alterados deben ser los del elemento central del CS, aunque la recombinación se lleve a término. Ha sido posible concluir entonces, que los productos génicos de las familias de *MAP*, *HOP*, *RAD*, *SPO*, *RED* y *REC* se presentan asociados a los elementos axiales¹⁷⁻²⁰, y es más, a través de la identificación de dedos de zinc en la estructura de *HOP1* se ha demostrado que ésta tiene la capacidad de enlazar al resto de las proteínas del CS con el DNA del cromosoma¹⁹. Los productos de genes pertenecientes a las familias de *SYN* y *ZIP* se han podido detectar en la porción central del complejo, así como también se ha encontrado que es requisito indispensable la presencia de la topoisomerasa II para lograr una segregación exitosa²¹⁻²³. Meuwissen²⁴ observaron que parte de la estructura de la proteína *SYN1* posee una conformación hélice-hélice, que le confiere una capacidad para formar asociaciones proteína-proteína.

Un hallazgo interesante, es el hecho de que los genes *DMC1*, *HOP1*, *MER1*, *SPO11*, *SPO13*, *SPO16* y *ZIP1* compartan todos la secuencia *TCGGCGGCTA*, que es una secuencia represora (URS1) localizada río arriba de un gran número de genes mitóticos²³.

Apareamiento y sinapsis. Al parecer el primer evento meiótico es la interacción paranémica de los cromosomas a distancia. La búsqueda de homología se da por todo el genoma (aún entre cromosomas no homólogos) como un proceso de ensayo y error. En este proceso las cadenas dobles de DNA siguen intactas y una vez que ha comenzado la formación de los elementos axiales, las cromátidas se asocian por sus secuencias de mayor homología en las regiones preferentes para la recombinación. Sería lógico pensar que las porciones de mayor correspondencia sean entre cromosomas del mismo par. Los elementos axiales continúan su crecimiento a todo lo largo de la tétrada, quedando alineados paralelamente a unos 300nm. Conforme sigue la profase meiótica I, el elemento central del CS se hace evidente por la polimerización de *ZIP1*²³, al mismo tiempo que se

generan los rompimientos de doble cadena^{7,25}. Cuando el CS queda completamente estructurado, las cromátidas hermanas se encuentran a una distancia de 100nm y se considera a los cromosomas en sinapsis. Los rompimientos de doble cadena parecen ser de gran importancia para el mantenimiento de los sitios de apareamiento inicial y para el inicio de la recombinación. Es posible que la formación de DNA heteroduplex se requiera en una longitud de aproximadamente 1 Kb, para que la sinapsis sea estable²⁶, y esto en general no es observable sino hasta la subfase del paquíteno. Si el pareamiento cromosómico está dado principalmente por la homología de secuencias y la sinapsis es continua a todo lo largo de los cromosomas de los pares autosómicos, los cromosomas sexuales, en el caso del sexo heterócigo, presentan formas de apareamiento por la presencia de regiones pseudoautosómicas, que son por las cuales se porean e intercambian información estos cromosomas²⁷.

principalmente en procariontes. Además de la recombinación por transposición, dada por los transposones, retroposones y los retrovirus, existe la recombinación general u homóloga, que se observa tanto en procariontes como en eucariontes unicelulares y pluricelulares, siendo en estos últimos principalmente durante la meiosis. Este último tipo de interacción entre cadenas de DNA es el que ahora nos concierne.

Eventos enzimáticos. Para la mayor parte de los pasos en la recombinación las descripciones se han hecho primordialmente en levadura, *Saccharomyces cerevisiae*, aunque algunos otros estudios se han realizado en otros organismos eucariontes. Se ha visto que los eventos involucrados se inician con el reconocimiento por homología entre dos cadenas dobles de DNA. Algunos autores mencionan que dicha búsqueda se da entre cadenas dobles intactas²⁸, otros han observado una ruptura de cadena sencilla en uno de los DNA, para formar cadenas triplex paralelas

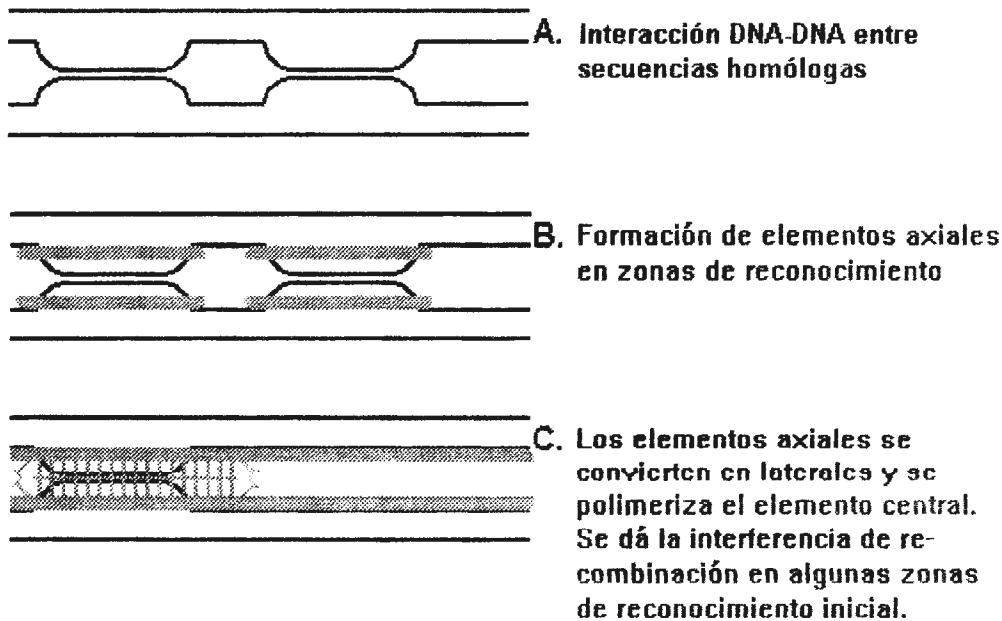


Fig. 1. Esquema de los pasos en la interacción DNA-DNA, formación de los elementos axiales y la polimerización del elemento central del complejo sinaptonémico durante el apareamiento y sinapsis

Recombinación. Recombinación es el fenómeno por el cual dos cadenas dobles de DNA intercambian regiones o secuencias en sitios determinados. Una vez que el intercambio de información se ha llevado a cabo, se les denomina moléculas recombinantes. Existen varios tipos de recombinación, entre los que encontramos a la *sitio-específica*, misma que se observa

con el dúplex intacto²⁹, mientras que aún otro propone que la interacción durante la búsqueda de homología es por rompimiento de doble cadena³⁰. De todas formas, coinciden en que la interacción para el reconocimiento entre dos cromosomas se encuentra mediada por la proteína *REC A*, que se asocia a las cadenas sencillas de DNA con extremos 3'libres, para

formar los filamentos presinápticos. Estos son los filamentos que llevan a cabo la búsqueda de regiones correspondientes u homologas entre dos cromosomas y que según Camerini-Otero forman parte del triplex paralelo, quedando el filamento invasor asociado plectonómicamente al surco mayor del duplex receptor. De cualquier manera, se requiere que alguna o ambas cadenas de DNA sean cortadas en sitios específicos por una proteína o complejo enzimático con actividad de endonucleasa y exonucleasa, se supone que estos sitios sean similares a las secuencias *chi* en los genomas bacterianos. Cox y Lehman³¹ proponen que el complejo de *REC B,C,D*, es el que lleva a cabo esta función, recorriendo el genoma y realizando primero un corte en una sola de las cadenas, cuando este complejo llega a una de las secuencias específicas. Posteriormente, este corte se amplía para generar filamentos de DNA largos con extremos 3'libres, que son los que reconoce *REC A*. El filamento presináptico invasor se asocia a una de las cadenas de un dúplex y genera un asa "D" en el dúplex intacto por desplazamiento de la cadena con la secuencia no complementaria³², y la formación de

asocie a su complementaria en el dúplex donador, fenómeno llamado segunda oposición. De esta manera se configura la rama de recombinación, donde se encuentran dos cadenas intactas y dos cadenas interactuantes. Dicha rama de recombinación se recorre y deja a dos dobles cadenas de DNA híbridas, que se les denomina DNA heterodúplex y dicho corrimiento se detiene formando un intermediario de recombinación. Las enzimas encargadas del corrimiento de la rama de recombinación y de la resolución de los intermediarios pertenecen a la familia de los genes *RUV*. *RUV A* Y *RUB B* se encargan de la migración de la rama de recombinación, mientras que *RUV C*, se encuentra asociada a la resolución del intermediario de recombinación (también llamado de Holliday), que trae como consecuencia la formación de dos cadenas heterodúplex y dos cadenas recombinantes. Las porciones de DNA heterodúplex finalmente resultan en conversión génica cuando los alelos no son idénticos (alelos paterno y materno), o cuando el entrecruzamiento de un gen se realiza con regiones adyacentes al alelo homólogo (región pseudogénica).

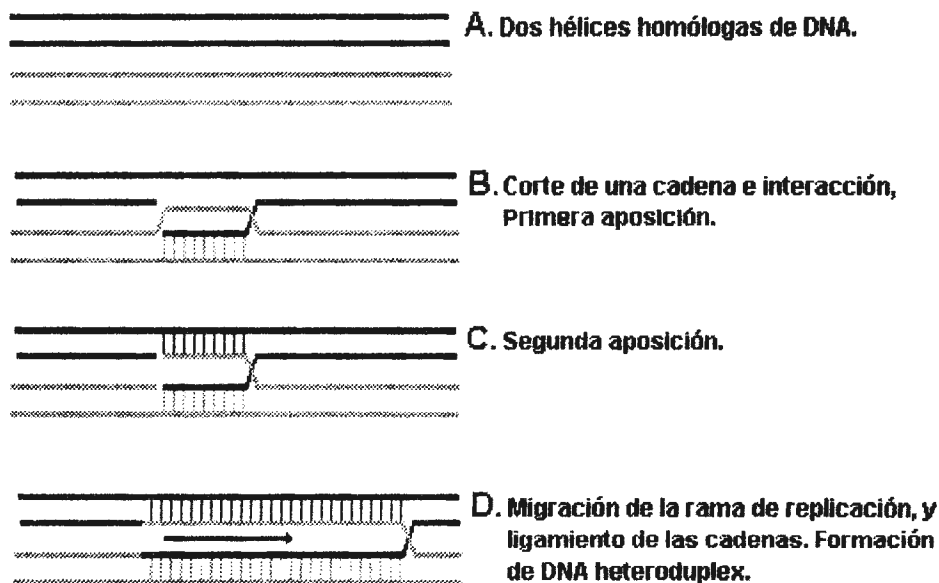


Fig. 2. Esquematización de la interacción que se da al inicio de la recombinación

puentes de hidrógeno entre las bases de las cadenas con las secuencias complementarias. El siguiente paso en los eventos que traen como consecuencia la recombinación, es el corte de las otras cadenas de DNA involucradas, para que el asa "D" formada se

Es durante esta etapa que finalmente se hacen evidentes los nódulos de recombinación maduras en la parte media del complejo sinaptonémico asociados al alemento central. En estos puntos, es donde

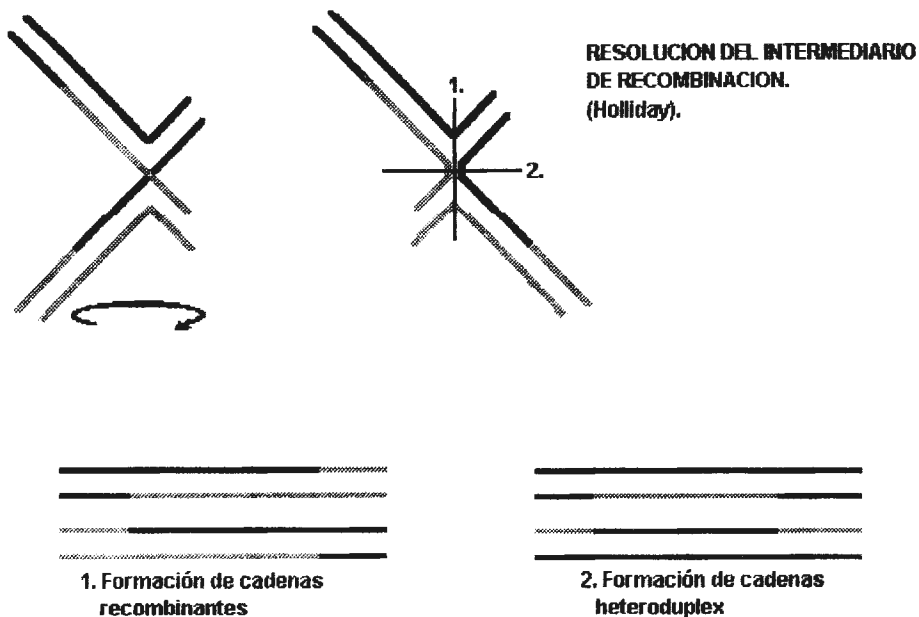


Fig. 3. Esquema que muestra las posibilidades de la resolución del intermediario de recombinación

posteriormente quedarán unidas las cromátidas formando los quiasmas, que se proponen como lugares de vital importancia para el balance de las fuerzas del uso acromático de la primera división del proceso meiótico³³.

Cabe hacer notar, que para que los procesos de migración de la rama de replicación y la resolución del intermediario se lleven a término, es necesario que se hagan manipulaciones topológicas sobre las cadenas de DNA que interactúan durante la recombinación. Esta manipulación se ejerce por medio de las topoisomerasas I y II, que se encargan de cortar, ya sea una sola de las cadenas en un dúplex para que éste pueda rotar sobre la cadena continua (DNA-topoisomerasa I), o bien que el corte sea en ambas cadenas para poder pasar a través de este corte otro dúplex e inducir la disminución en los superenrollamientos causados por la progresión de los elementos de recombinación (DNA-topoisomerasa II).

Importancia de la recombinación génica en los procesos de evolución y adaptación.

Básicamente, la segregación azarosa de las cromátidas de los cromosomas y la recombinación de la información génica que se desarrolla durante la meiosis, permite a las mutaciones, tanto favorables como desfavorables organizarse y ser experimentadas de manera independiente, teniéndose como consecuencia una forma de mantener a todos aquellos

cambios que representan una ventaja para el aprovechamiento de los recursos del medio que circunda a los individuos, así como un método de eliminación de las combinaciones de información que les proporcionen a los organismos ineficiencias para hacer uso y defenderse de los elementos ambientales. Si la única fuente de variabilidad génica de las especies fueran las diferentes combinaciones resultantes de la reproducción sexual, la gran variabilidad de fenotipos que existen y la rapidez con que se ha dado la evolución no serían las reales. Sin embargo, la segregación de los cromosomas maternos y paternos durante la primera división meiótica, la separación de las cromátidas de cada cromosoma (cromátidas recombinantes u originales) durante la segunda división de este proceso, nos dan una taza de variabilidad de varios ordenes de magnitud. En humanos, quienes poseemos 23 pares de cromosomas, pueden existir²³ diferentes combinaciones posibles de segregación, sin tomar en cuenta los eventos de entrecruzamiento de las cromátidas³⁴.

Repercusión de las alteraciones de los diferentes elementos involucrados durante la meiosis.

Los diferentes productos génicos que se encuentran como parte constitutiva de los distintos elementos del CS pueden causar distintas alteraciones tanto en el apareamiento y segregación de los cromosomas, como en la progresión de las etapas de la meiosis. Algunos autores han encontrado que mutaciones en los genes cuya expresión está relacionada con el elemento

central del complejo sinaptonémico, pueden causar fallas en la segregación o en la disyunción de los cromosomas de una tétrada durante la primera división del proceso meiótico²¹⁻²³. La repercusión de fallas en la disyunción o segregación cromosómica, es la formación de aneuploidías, entre las cuales contamos las trisomías de los pares 18 y 21 (47, +21;47, +18), en el par cromosómico sexual como el triple X (47,XXX), el síndrome de Kline-felter (47,XXy), o bien las monosomías. Entre estas últimas si se encuentran en los pares somáticos, de las que no hay ningún ejemplo entre las especies de animales superiores, mientras que para el par sexual, tenemos como ejemplo al síndrome de Turner (45,X). Si bien las alteraciones en la disyunción traen como consecuencia aneuploidías, las fallas en la segregación durante la meiosis I, pueden resultar en alteraciones tales como translocaciones entre pares homólogos. Si además de existir una falla en la separación de los cromosomas (parcial o total), se dan fallas en el reconocimiento entre cromosomas homólogos, podemos encontrar translocaciones robertsonianas. Estas alteraciones en el apareamiento homólogo se pueden deber a mutaciones en los genes de las familias de proteínas que se encuentran relacionadas con los elementos axiales (laterales) del CS¹⁷⁻²⁰.

Cuando los elementos involucrados en la meiosis que están alterados son los mismos cromosomas, las posibles consecuencias serán fallas en el reconocimiento, que a su vez repercuten en apareamiento y sinapsis alterados que pueden dar como resultado inversiones, duplicaciones y deleciones principalmente. Estas alteraciones se traducen en infertilidad, por detenciones en el proceso meiótico, o también pueden repercutir en una baja viabilidad de los gametos.

Inducción de alteraciones cromosómicas en células meióticas por agentes físicos y químicos.

Aunque es difícil saber a ciencia cierta el nivel al que los diferentes clastógenos actúan, se ha podido determinar que la exposición a diversos agentes físicos y químicos producen una variedad de alteraciones estructurales en los cromosomas de células germinales.

En distintos estudios, las radiaciones ocasionan principalmente translocaciones en espermatogonias y aberraciones cromatídicas e isocromatídicas, incluyendo deleciones, en espermatocitos que se encuentran en la fase de síntesis o inmediatamente posteriores a ésta. Todo lo anterior trae como consecuencia final retrasos o detenciones en la

meiosis, dependiendo de la cantidad de radiación a la que se exponen las células germinales³⁵⁻³⁷. Por lo que respecta a células germinales femeninas, las alteraciones son principalmente de tipo cromatídico e isocromatídico, incluyendo las deleciones isocromatídicas que se observan como bivalentes acéntricas. También, dependiendo de la dosis, si ésta es muy alta, puede representar alteraciones letales dominantes tanto durante o después de la primera división meiótica. Esto trae como consecuencia la atresia celular marcada^{35,36}. Las translocaciones recíprocas son muy raras, y otros tipos de aberraciones cromosómicas quizá sean letales durante la segregación en la primera división en la primera división meiótica, y por lo tanto no puedan ser observadas. El estudio del efecto clastógeno de los agentes químicos durante la meiosis ha sido más difícil. En general éstos requieren de un periodo de síntesis DNA, para hacer observable su acción (S dependientes), con la excepción de algunos agentes S-independientes como citosin-arabinósido, 8-etoxicafeína, 8-metoxicafeína, bleomicina, adriamicina y platinol.

Tanto en células germinales masculinas como en las femeninas, los intercambios cromatídicos son más frecuentes que las deleciones, y se ha podido determinar que la sensibilidad máxima a las radiaciones ionizantes se presenta durante el zigóteno^{37,38}. Anteriormente se decía que los fragmentos acrosómicos eran más frecuentes que las alteraciones cromatídicas, y que los periodos de mayor sensibilidad eran durante el paquíteno y el diplóteno.

El efecto de la bleomicina es principalmente intercambios sencillos o múltiples y deleciones cromatídicas e isocromatídicas. Otros agentes químicos (incluyendo a los S-dependientes) muestran una disminución en la tasa de inducción de alteraciones, con respecto al tiempo, aunque en algunos casos aberraciones cromosómicas de tipo estructural han sido observadas en estadio de mórula, pero nunca en etapas post-implantación. Los espermatocitos parecen presentar alteraciones letales con una frecuencia mayor a la de los espermatocitos, a diferencia de los tratamientos con radiaciones, en donde los espermatozoides resultan más sensibles a los efectos ionizantes.

Por lo que respecta al CS de autosomas y sexocromosomas, tanto radiaciones ionizantes como agentes químicos alquilantes producen una serie de alteraciones como son rupturas, tanto en los elementos axiales como en los elementos centrales. Resultan preferentemente afectadas las regiones teloméricas, centroméricas y las regiones recombinantes^{40,41,42}.

Referencias

1. Greenbaum IF, Hale DW, Fuxa KP: The mechanism of autosomal synapsis and the substaging of zygonema and pachynema from deer mouse spermatocytes. *Chromosoma* 1986;93:203-12.
2. Hawley RS, Arbel T. Yeast genetics and the fall of the classical view of meiosis. *Cell* 1993;72:301-3.
3. Von Wettstein D. The synaptonemal complex and genetic segregation. In: *Controlling events in meiosis*. CW Evans and HG. Dickinson (eds). Cambridge University Press 1984;195-231.
4. Loidl J. The questionable role of the synaptonemal complex in meiotic chromosome pairing and recombination. *Chromosomes today* 1993;11:287-300.
5. Loidl J, Schweitzer D. Synaptonemal complexes of *Xenopus laevis*. *J. Heredity* 1992;83:307-9.
6. Pearlman RE, Tsao N, and Moens PB. Synaptonemal complexes from DNase-treated rat pachytene chromosomes contain (GT)_n and LINE/SINE sequences. *Genetics* 1992;130:865-72.
7. Padmore R, Calo L, Kleckner N. Temporal comparison of recombination and synaptonemal complex formation during meiosis in *S. cerevisiae*. *Cell* 1991;66:1239-56.
8. Fletcher HL. A search for synaptonemal complexes in *Ustilago maydis*. *J Cell Sci* 1981;50:171-80.
9. Egel-Mitani M, Olson LW, Egel R. Meiosis in *aspergillus nidulans*: another example for lacking synaptonemal complexes in the absence of crossover interference. *Hereditas* 1982;97:179-87.
10. Orias E. Ciliate conjugation. In: *The molecular biology of ciliated protozoa*. JG, Galli (eds) Academic Press 1986;45-84.
11. Bahler J, Wyler TG, Loidl J, Kohli J. Unusual nuclear structure in meiotic prophase of fission yeast: a cytological analysis. *J Cell Biol* 1992;121:241-56.
12. Kohli J, Bahler J. Homologous recombination in fission yeast: absence of crossover interference and synaptonemal complex. *Experientia* 1994;50:295-306.
13. Schertan H, Bahler J, Kohli J. Dynamics of chromosome organization and pairing during meiotic prophase on fission yeast. *J Cell Biol* 1994;127:273-85.
14. Roder GS. Chromosome synapsis and genetic recombination: their roles in meiotic chromosome segregation. *Trends Genet* 1990;6:385-9.
15. Jenkins G, Rees H. Strategies of bivalent formation in allopolyploid plants. *Proc R Soc Lond B* 1991;243:209-14.
16. King JS, Mortimer RK. A polymerization model of chiasma interference and corresponding computer simulation. *Genetics* 1990;126:1127-38.
17. Hollingsworth NM, Byers B. HOP1: a yeast meiotic pairing gene. *Genetics* 1989;121:445-62.
18. Alani E, Padmore R, Kleckner N. Analysis of wild type and rad50 mutants of yeast suggest an intimate relationship between meiotic chromosome synapsis and recombination. *Cell* 1990;61:419-36.
19. Hollingsworth NM, Goetsch L, Byers B. The HOP1 gene encodes a meiosis specific component of yeast chromosomes. *Cell* 1990;61:73-84.
20. Malone RE, Bullard S, Hermiston M, Rieger R, Cool M, Galbraith A. Isolation of mutants defective in early steps of meiotic recombination in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Genetics* 1991;128:79-88.
21. Rose D, Thomas W, Holm C. Segregation of recombined chromosomes on meiosis I requires DNA topoisomerase II. *Cell* 1990;60:1009-17.
22. Hollingsworth NM, Johnson AD. A conditional allele of the *Saccharomyces cerevisiae* HOP1 gene is suppressed by overexpression of the two other meiosis-specific genes: RED1 and REC4. *Genetics* 1993;133:785-97.
23. Sym M, Engebrecht J, Roeder GS. ZIP1 is a synaptonemal complex protein required for meiotic chromosome synapsis. *Cell* 1993;72:365-78.
24. Meuwissen RLJ, Offenbergh HH, Dietrich AJJ, Reisewijk A, Van Lerserl M, Heyting C. A coiled-coiled related protein specific for synapsed regions of meiotic prophase chromosomes *EMBO J* 1992;11:5091-100.
25. Giroux CN. In: *Genetic recombination*. R. Kucherlapati, GS, Smith (eds) Washington DC. American Society for Microbiology 1988;465-96.
26. Radman M, Wagner R. Mismatch recognition in chromosomal interactions and speciation. *Chromosoma* 1993;102:369-73.
27. Schempp W, Weber B, Muller G. Mammalian sex chromosome evolution: a conserved homeologous segment on the X and Y chromosomes in primates. *Cytogenet Cell Gent* 1989;50:201-5.
28. Kleckner N, Padmore R, Bishop DK. Meiotic chromosome metabolism: one view. *Cold Spring Harbor Symp Quant Biol* 1991;56:729-43.
29. Camerini-Otero RD, Hsieh P. Parallel DNA triplexes, homologous recombination, and other homology dependent DNA Interactions. *Cell* 1993;73:217-23.
30. Moens PB. Molecular perspectives of chromosome pairing at meiosis. *Bio Essays* 1993;16:101-6.
31. Cox MM, Lehman IR. Enzymes of general recombination *Ann Rev Biochem* 1987;56:229-62.
32. Lewin B. *Recombination of DNA* In: *Genes V*. Oxford University Press 1994;967-97.
33. Nicklas RB. *Genetics* 1974;78:205-13.

34. Gilbert SF. The saga of the germ line. In: *Developmental Biology*. 3rd ed. Sinauer Associates, Inc. 1991;793-8.
35. Grant Brewen J and Julian Preston R. Analysis of chromosome aberrations in mammalian germ cell. In: *Chemical mutagens, principles and methods for their detection* A. Hollander and FJ de Serres (eds) Plenum Press Vol 1978;5:127-50.
36. Tease C. Radiation-and chemically-induced chromosome aberrations in mouse oocytes: a comparison with affects in males. *Mutation Research* 1992;296:135-42.
37. Vann Buul PPW, Seelen CMJ. and Goudzwaard JH. Meiotic delay of mouse spermatocytes carrying x-ray-induced translocations. *Cytogenet Cell Genet* 1992;60:146-9.
38. Adler I-D, El-Tarras. Clastogenic effects of cis-diamminedichloroplatinum. II. Unduction of chromosomal aberrations in somatic and germinal cells of mice. *Mutation Research* 1989;211:131-7.
39. Adler I-D, El-Tarras. Clastogenic effects of cis-diamminedichloroplatinum II. Unduction of chromosomal aberrations in primary spermatocytes and spermatogonial stem cells of mice. *Mutation Research* 1990;243:173-8.
40. Allen JW, Poorman-Allen, P. Collins, BW, Sontag MR. Synaptonemal complex aberrations in the pseudoautosomal region of X, Y chromosomes in irradiated hamsters. *Mutagenesis* 1994;9:259-67.
41. Borodin PM, Inouye M, Oda S, Ikushima t, Takagishi Y, Yamamura H. Radioadaptive response in primary mouse spermatocytes revealed by analysis of synaptonemal complexes. *Mutation Research* 1994;310:151-6.
42. Johannisson R, Mormel R, Brandenburg B. Synaptonemal complex damage in fetal mouse oocytes induced by ionizing irradiation. *Mutation Research* 1994;311:319-28.