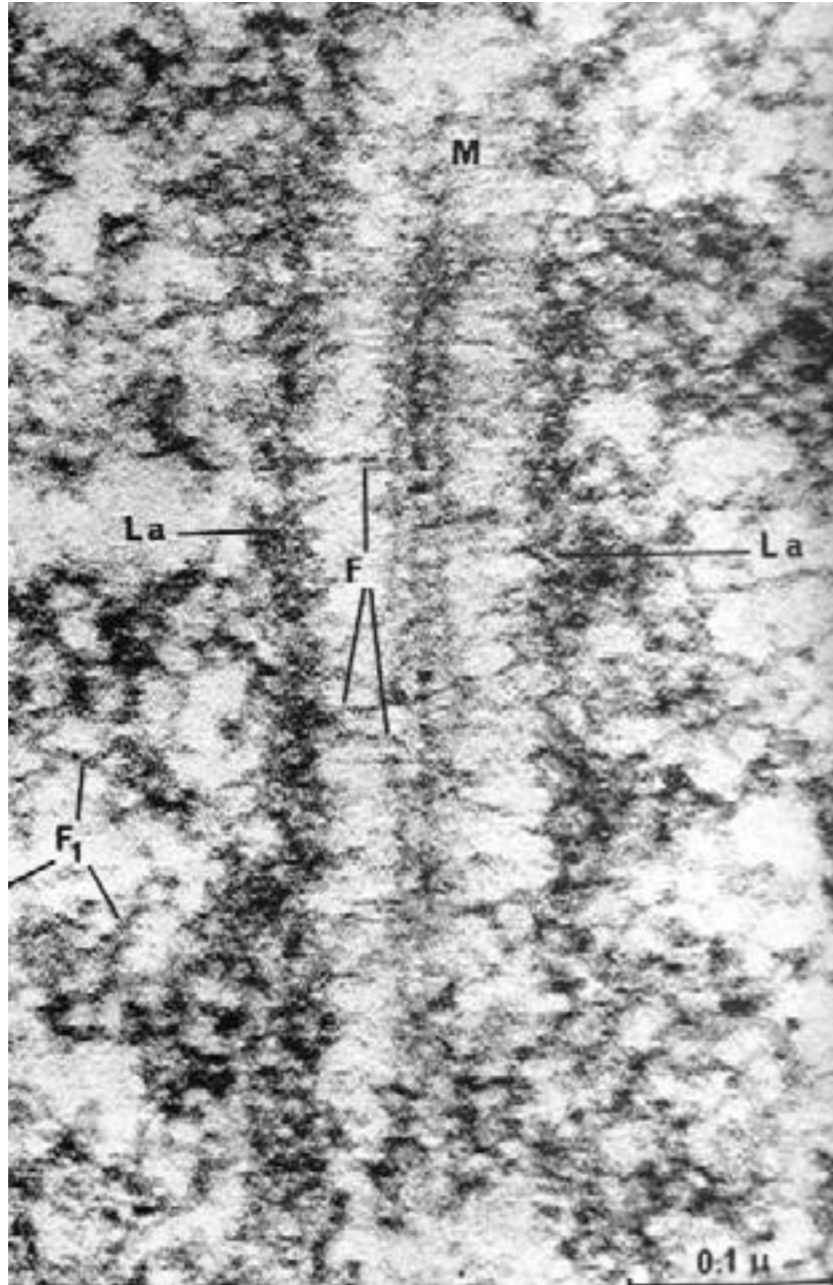


Adriana Geisinger, Rosana Rodríguez Casuriaga

# LA MEIOSIS Y EL COMPLEJO SINAPTONÉMICO: SIETE DÉCADAS DE HISTORIA EN EL IIBCE



Rosana Rodríguez Casuriaga es investigadora del Laboratorio de Biología Molecular de la Reproducción del Departamento de Biología Molecular del IIBCE. Adriana Geisinger es investigadora del mismo laboratorio del IIBCE.

(página anterior)

Figura 1. Corte longitudinal de complejo sinaptonémico de grillo de la especie *Grillus argentinus*. La: elementos laterales; M: elemento medial; F: filamentos transversos. A ambos lados, rodeando el complejo sinaptonémico, se observan las fibras de cromatina correspondientes a cada uno de los cromosomas homólogos (F1). Magnificación: 280.000X (foto extraída de Wettstein y Sotelo, *Advances in Cell and Molecular Biology*, vol. 1, 1971).

La historia de la meiosis ha estado ligada a la historia del IIBCE desde los orígenes del descubrimiento del complejo sinaptonémico. Pero empecemos por el principio: ¿qué es ese complejo?

El complejo sinaptonémico es una estructura esencial en el proceso de formación de las células reproductoras (ovocitos y espermatozoides). Estas células son las más importantes de un organismo porque son las que transportan sus genes hacia la siguiente generación, garantizando la continuidad de la especie. Por este motivo, una gran proporción del genoma se encuentra dedicada a la función reproductiva y a asegurar la correcta formación de estas células.

Tan especiales son las células reproductivas, que se generan mediante una división celular única y particular: en tanto todas las demás células se dividen por mitosis, las células reproductivas se originan por meiosis. En la meiosis los cromosomas homólogos (los cromosomas vienen de a pares, donde cada integrante del par proviene de uno de los progenitores, y los integrantes de cada par se denominan homólogos) se alinean (sinapsis), intercambian información (recombinación) y luego se reparten, yendo cada integrante del par a una de las dos células hijas (segregación).

La recombinación meiótica es una de las principales fuentes de biodiversidad, al permitir la adquisición de caracteres nuevos y la adaptación a las condiciones cambiantes del ambiente. La segregación, por su parte, perpetúa el número cromosómico de la especie; de no existir, el número cromosómico se duplicaría en cada generación, al sumarse los cromosomas provenientes del ovocito y del espermatozoide. Tanto la capacidad de adaptación como el mantenimiento del número cromosómico son indispensables para la vida.

Los complejos sinaptonémicos aparecen en el marco de la meiosis como unas estructuras a modo de andamios que median todas las actividades mencionadas. Dichas estructuras son muy similares a lo largo de la escala evolutiva desde las levaduras hasta el hombre (pasando por todos los animales y plantas que se reproducen sexualmente), y en todas las especies están compuestas por dos elementos laterales, un elemento central y filamentos transversales que van desde ambos elementos laterales hasta el elemento central (Figura 1).

Los complejos sinaptonémicos resultan esenciales para la meiosis, y sus defectos de formación suelen ocasionar la muerte de las células reproductoras o formación anómala de estas. En consecuencia, defectos congénitos en su formación pueden producir infertilidad.

## UN POCO DE HISTORIA

El complejo sinaptonémico se describió por primera vez en 1956 en el cangrejo de río. En 1958, sólo dos años después, José Sotelo Lotufo y Omar Trujillo Cénoz, en el IIBCE, observaron la presencia de estas estructuras en las células meióticas de ratas, peces y arácnidos, demostrando así que estos complejos se encontraban presentes en las más diversas especies. Contribuyó a ello la instalación en el Instituto, algunos años antes, del primer microscopio electrónico de América del Sur.

Durante los años siguientes, los mencionados investigadores, junto con Rodolfo Wettstein (principal colaborador de Sotelo en el estudio del complejo sinaptonémico), realizaron numerosos aportes al conocimiento de esta estructura. Un hito fue el descubrimiento, realizado por Sotelo y Wettstein en 1967, de que el número de complejos sinaptonémicos era igual a la mitad del número cromosómico de la especie, lo que representaba una clara evidencia de que cada complejo sinaptonémico consistía en el par de cromosomas homólogos apareados.

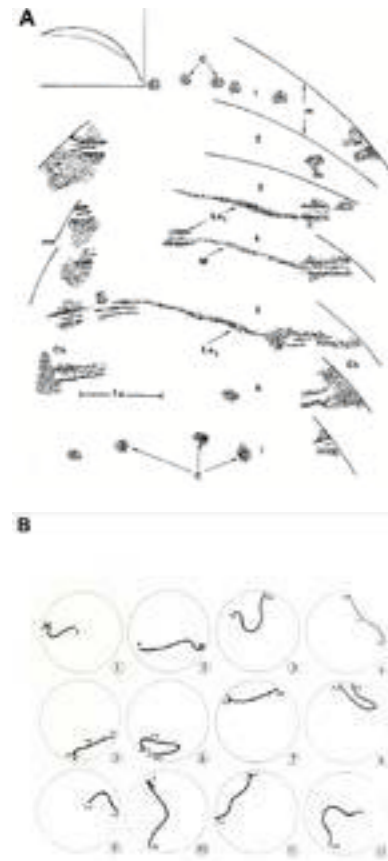


Figura 2. A. Trazado de siete cortes seriados de un complejo sinaptonémico de *Grillus argentinus*, para la reconstrucción de dicho complejo sinaptonémico. Se observa que los extremos del complejo sinaptonémico aparecen unidos a la envoltura nuclear (nm). En el borde superior izquierdo se observa la trayectoria completa del complejo sinaptonémico en el núcleo. Magnificación antes de la reducción: 48.000X (Fuente: Wettstein y Sotelo, *Advances in Cell and Molecular Biology*, vol. 1, 1971). B. Diagrama esquematizando la trayectoria de doce complejos sinaptonémicos de *Grillus argentinus*, reconstruida a partir de los cortes seriados. Cada complejo sinaptonémico está dibujado por separado dentro de un círculo que representa el núcleo (extraído y modificado de Wettstein y Sotelo, *J. Microscopie*, 1967).

Estos resultados fueron posibles gracias al desarrollo, por parte de los investigadores mencionados, de una nueva disciplina, la citogenética estructural, consistente en la reconstrucción de la trayectoria completa de los complejos sinaptonémicos a partir de series de 100 a 120 cortes finos para microscopía electrónica. Estos estudios permitieron, además, otro descubrimiento importante: que estos complejos se unían por sus extremos a la envoltura nuclear, lo que sabemos hoy día que es fundamental para la dinámica cromosómica durante la meiosis. Varios de los hallazgos mencionados, en los cuales el IIBCE tuvo un rol protagónico, han quedado integrados a los libros de texto de biología.

A partir de la década de 1990, Wettstein, ya como investigador jefe del Departamento de Biología Molecular del IIBCE, retomó los estudios sobre la meiosis, pero incluyendo los incipientes abordajes de biología molecular de la época. Nuestra incorporación al equipo ha contribuido a las últimas tres décadas de historia, en primer lugar, desde el Departamento de Biología Molecular y, últimamente, desde el Laboratorio de Biología Molecular de la Reproducción recientemente creado.

#### UNA INVESTIGACIÓN QUE CONTINÚA

En estos años hemos avanzado en el estudio de la expresión de genes a lo largo del proceso de formación de las células reproductoras masculinas, tanto a nivel de genes individuales como en estudios masivos. Esto ha sido posible debido al acelerado desarrollo tecnológico de los últimos tiempos y a la incorporación de nuevos abordajes de investigación, como los desarrollos realizados e implementados por nuestro grupo en el análisis y clasificación celular mediante la citometría de flujo, la secuenciación masiva y el análisis bioinformático de los datos generados, y las metodologías de edición genómica de última generación.

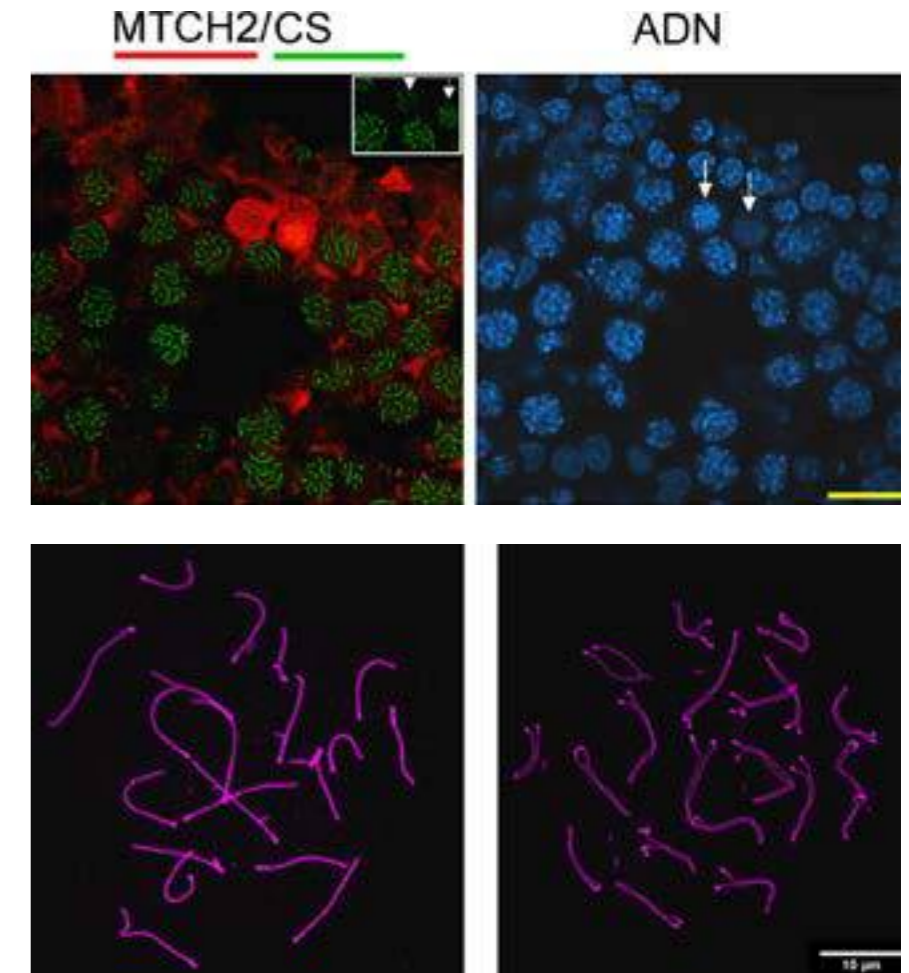
La identificación y el estudio de genes individuales nos han permitido caracterizar la función de algunos de ellos en relación con el proceso meiótico. Por otra parte, los análisis masivos de expresión génica han conducido a la identificación de numerosas moléculas potencialmente vinculadas a la formación de las células reproductoras masculinas, así como a la comprensión global de las bases moleculares de dicho proceso y de sus mecanismos regulatorios. Cabe resaltar que estos estudios han permitido establecer una línea de base de fundamental importancia para estudios en situación de enfermedades como el cáncer testicular y la infertilidad.

Además, hemos abordado estudios sobre la participación del complejo sinaptonémico en la infertilidad humana. En ese sentido, estudiamos algunas mutaciones que afectarían al complejo, encontradas en pacientes humanos infértiles. La determinación de la causa de la infertilidad en los pacientes y el estudio exhaustivo de los mecanismos de la enfermedad aún son de muy difícil o imposible instrumentación en humanos, por lo cual gran parte de los casos de infertilidad se clasifican como idiopáticos (de causa desconocida). Para superar estos obstáculos generamos líneas modelo de ratones humanizados (con una alteración similar a la de los pacientes humanos) mediante edición genómica, lo que nos permitió establecer, en un artículo publicado en 2020 en la revista *Molecular Human Reproduction*, la causa de la infertilidad en estos casos y determinar los mecanismos subyacentes (etiología y patogenia).

Cabe señalar que la adopción de un enfoque multidisciplinario de los problemas abordados ha sido determinante para nuestro trabajo, por medio de la construcción de equipos de trabajo conformados por especialistas en las

(arriba)  
Figura 3. Detección mediante microscopía confocal de fluorescencia de la proteína MTCH2, para la cual hemos descubierto que, ante ciertos estímulos, desencadena la muerte celular programada de las células meióticas. A la izquierda se observa un corte de testículo con la proteína MTCH2 marcada en rojo, mostrando dos células muy teñidas que están en proceso de muerte. En verde se aprecian los complejos sinaptonémicos. La imagen de la derecha muestra los núcleos de las células en azul. Esta imagen se muestra como ejemplo de genes para los cuales hemos caracterizado su función en la meiosis. Barra: 20  $\mu\text{m}$  (Imagen extraída de Goldman et al., *Cell. Tissue Res.*, 2015).

(abajo)  
Figura 4. Imagen de microscopía confocal de fluorescencia mostrando los complejos sinaptonémicos de meiocitos de ratones normales (izquierda) y de ratones portadores de una mutación similar a la hallada en pacientes humanos infértiles (derecha). En tanto en los ratones normales se observan complejos sinaptonémicos completamente ensamblados (una única línea gruesa), en los mutantes los complejos sinaptonémicos son anómalos, no llegando a ensamblarse (dos líneas más delgadas, que no se unen para formar la estructura).



distintas disciplinas involucradas. Destacamos especialmente la participación del doctor Gustavo Folle y el magister Federico Santiaque (Plataforma de Citometría de Flujo y Clasificación Celular, SECIF, IIBCE), el doctor José Sotelo Silveira (Departamento de Genómica, IIBCE), así como nuestra colaboración con la Unidad de Biotecnología de Animales de Laboratorio (UBAL) del Institut Pasteur de Montevideo, a cargo de la doctora Martina Crispo. Muy especialmente, resaltamos la participación en nuestras investigaciones del doctor Ricardo Benavente, un destacadísimo investigador uruguayo radicado en Alemania (Universidad de Würzburg), que se iniciara en estos temas en el IIBCE a fines de los años 1970 y que fuera distinguido como Investigador Emérito del IIBCE en 2017.

El conocimiento de la meiosis ha ido en franco y sostenido aumento desde el descubrimiento del complejo sinaptonémico, dejando en evidencia las numerosas capas de complejidad que presenta. Cada avance potencialmente conduce a nuevas interrogantes que nos desafían como científicos y, preventos, lo continuará haciendo en las generaciones venideras.