

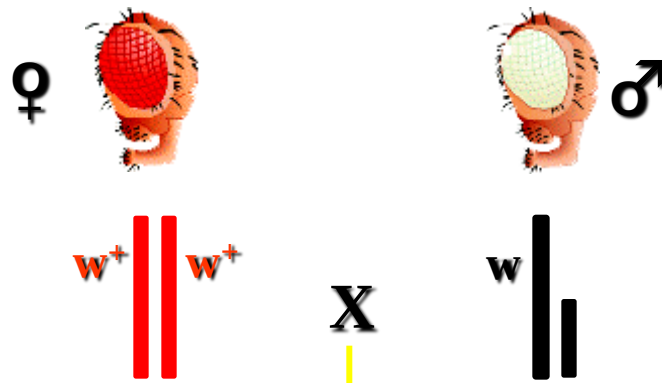
T.H. Morgan (1910), prueba definitiva de que los genes estan
ubicados en los cromosomas

P: Hembra x Macho
 ojos rojos ojos blancos

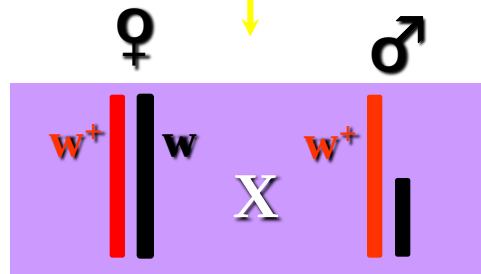
F1: Hembras y Machos
 ojos rojos (dominante)

F2: Hembras Machos Machos
 ojos rojos ojos rojos ojos blancos
 2 : 1 : 1

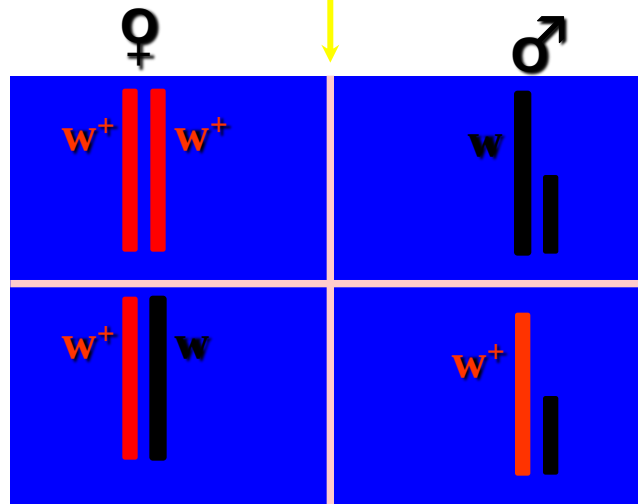
P



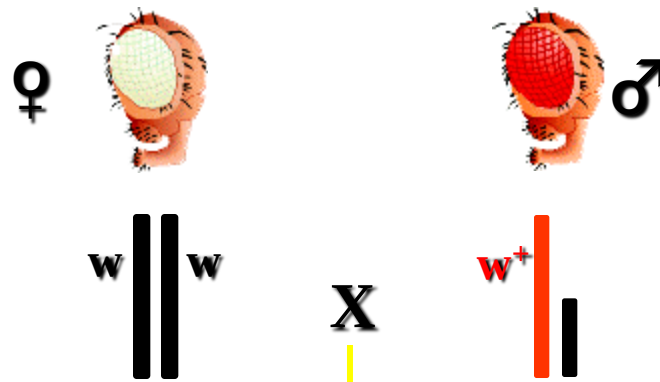
F₁



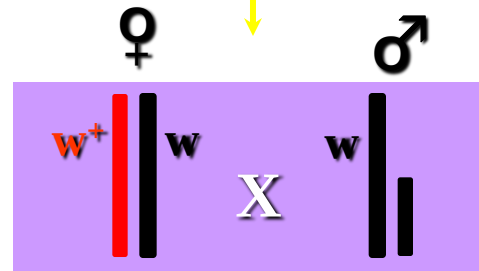
F₂



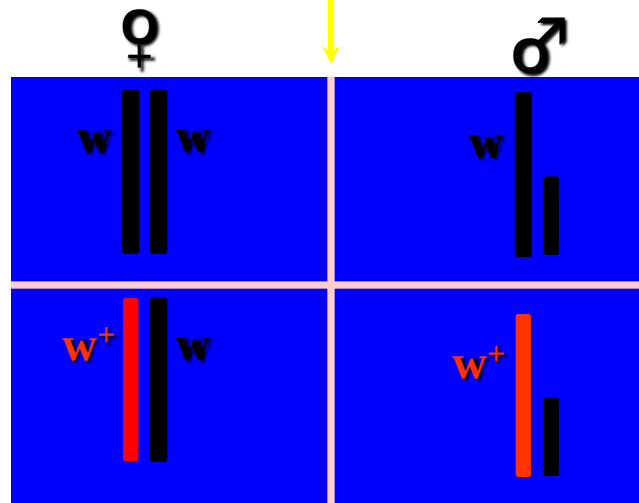
P

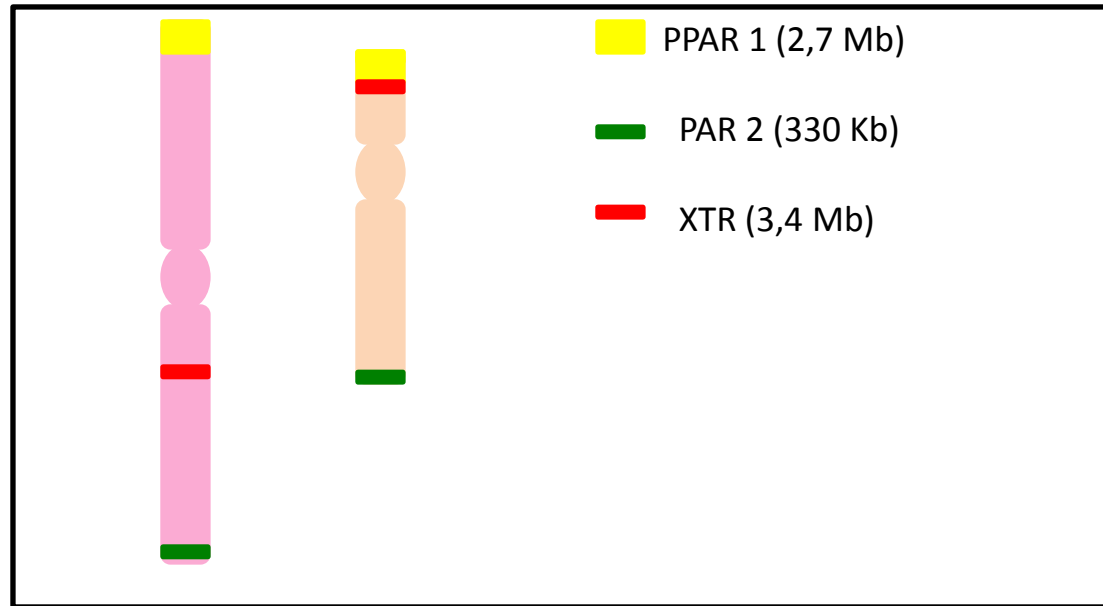


F₁



F₂





Cromosoma X: Xp: PAR1, XCR (conservada); Xq: XAR (adicionada, de autosoma) y PAR2, alrededor de 1730 loci, 54 tienen un homólogo en Y (PAR1:24, PAR2:5, XTR:3, XAR.15). Genes ligados al X

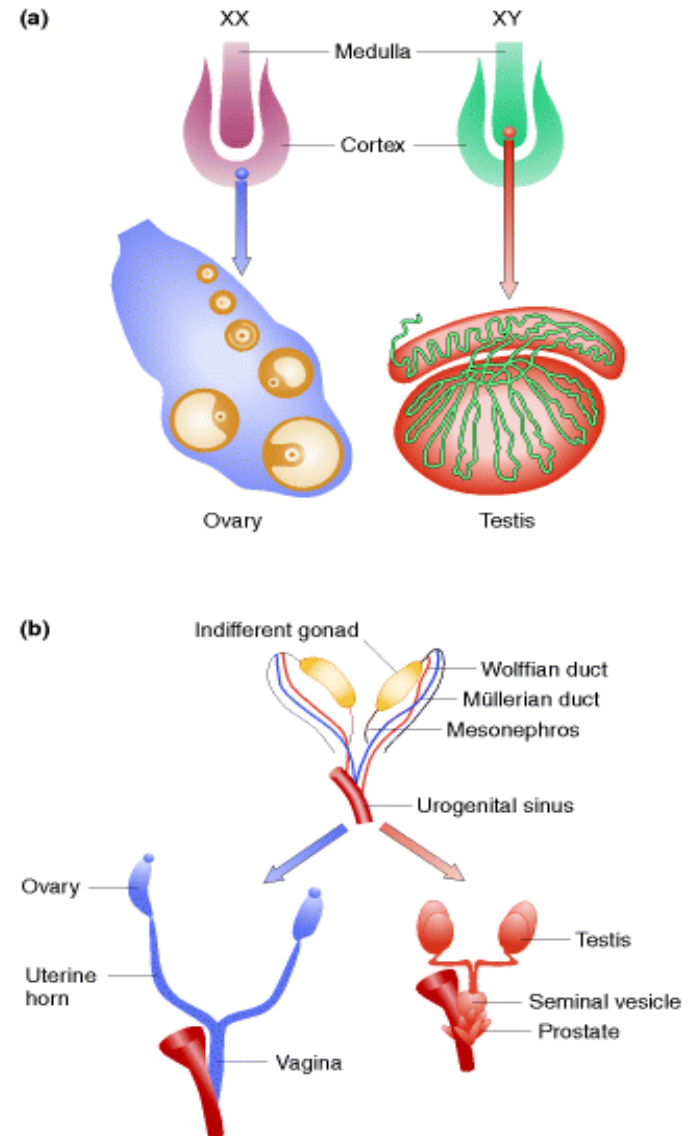
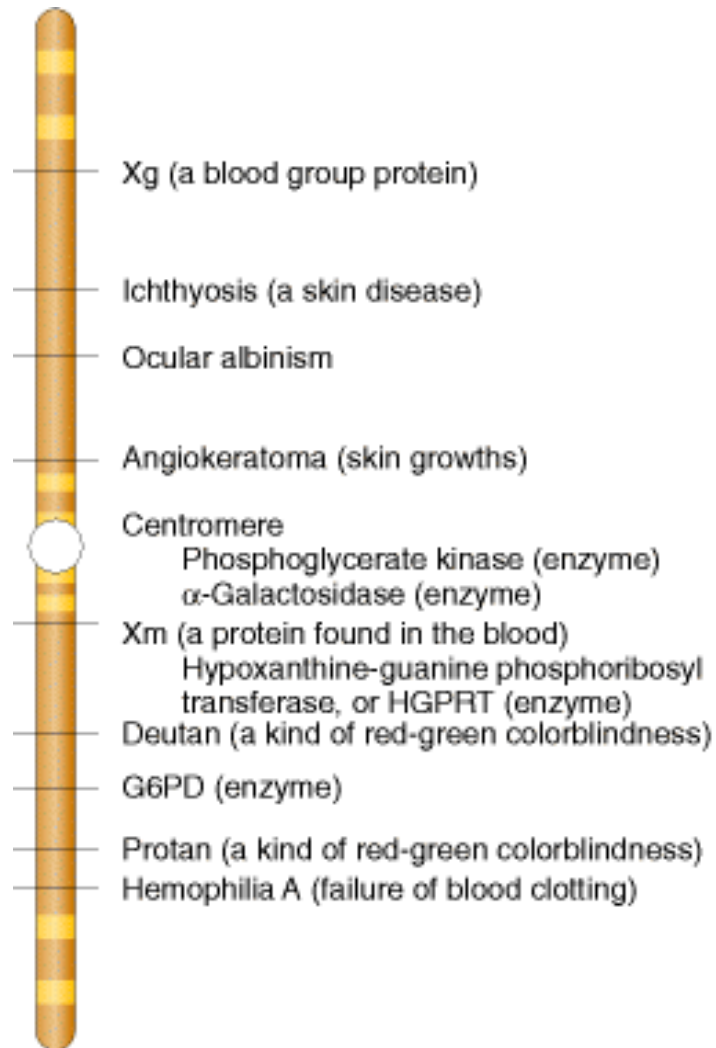
Cromosoma Y: Aproximadamente el 53% es heterocromatina. 22 Mb de eucromatina con 27 genes, sólo se expresan 14

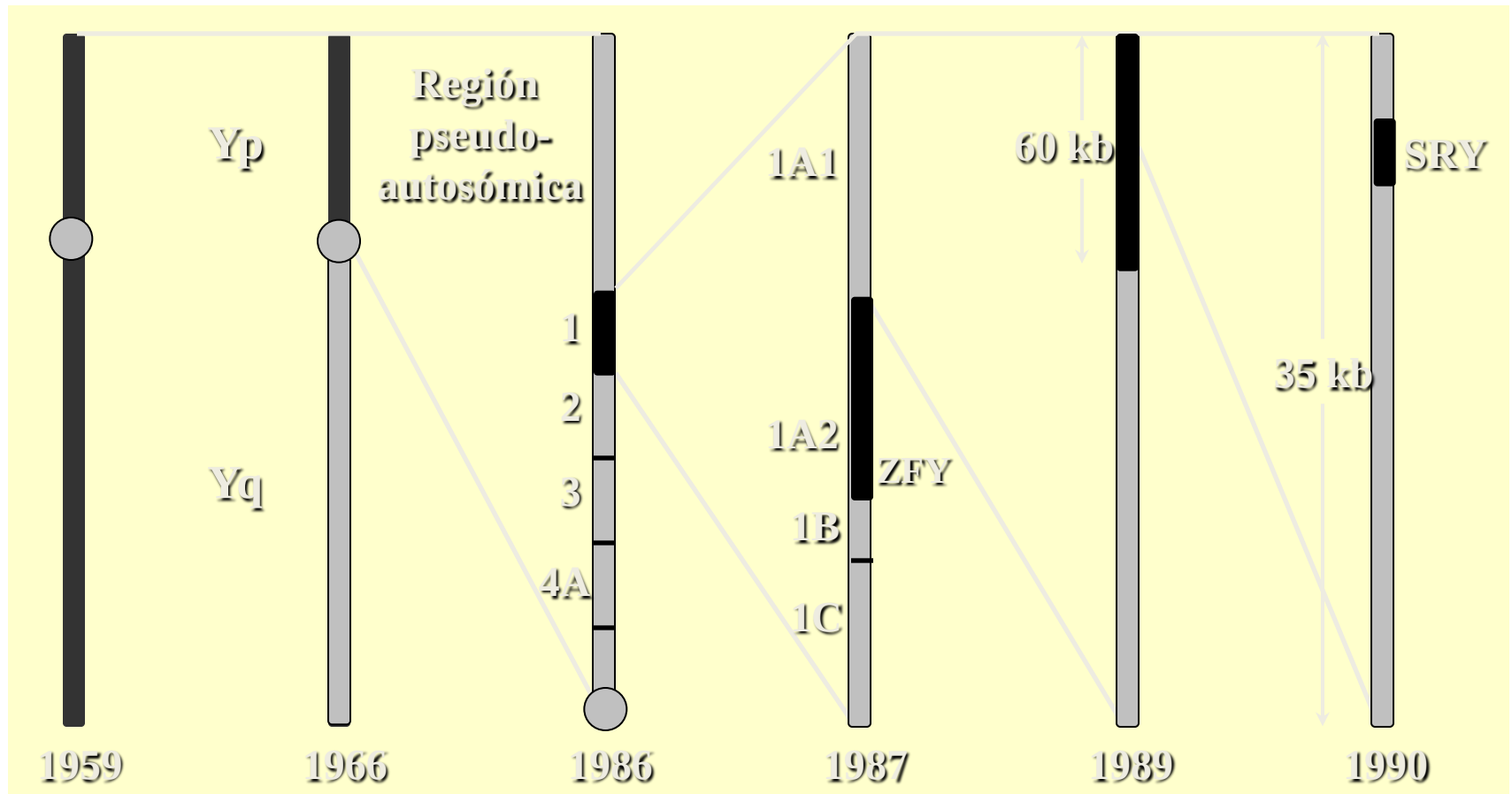
Genes Holándricos: exclusivos del cromosoma Y

Pareja de autosomas hace aprox. imadamente 300 millones de años

S. Ohno (1967) fijación de gen para desarrollo masculino en futuro cromosoma Y y pérdida en el otro dio inicio al dimorfismo cromosómico

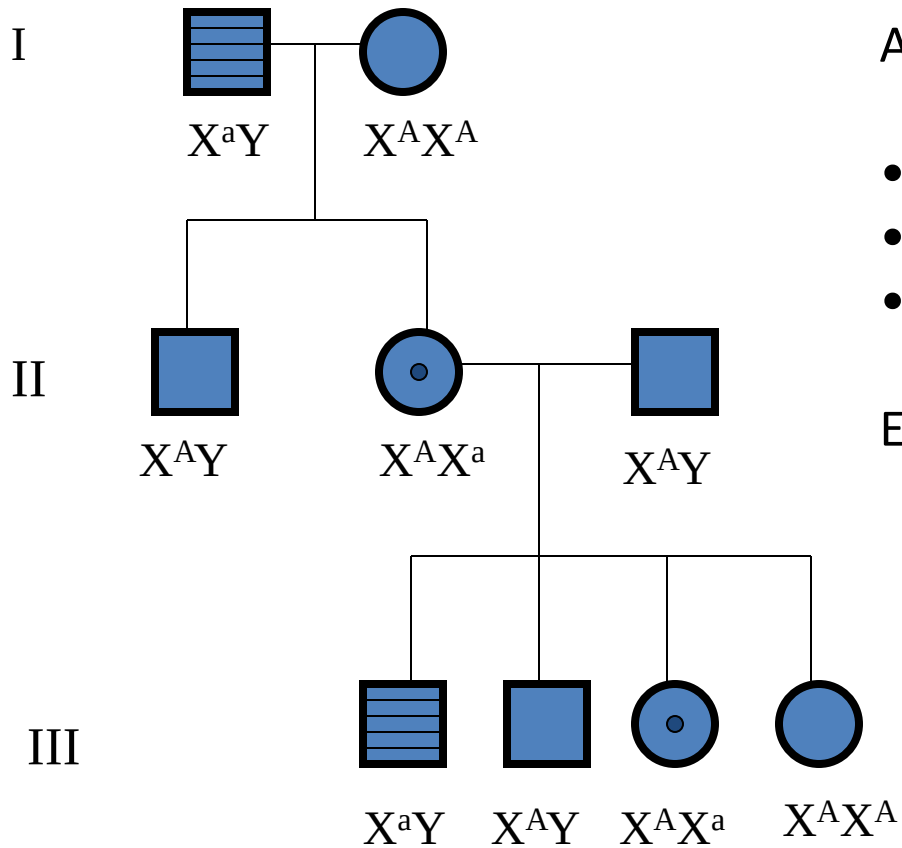
Cromosoma X humano





La “cacería” del factor determinante de testículos. La región cromosómica que presuntamente contiene dicho factor se muestra en negro. La búsqueda se ha estrechado desde 30-40 millones de pares de bases (en 1959) a menos de 250 pares de bases que codifican el motivo conservado *SRY* de 80 aminoácidos.

Herencia Ligada al Sexo (Genes en cromosoma X)

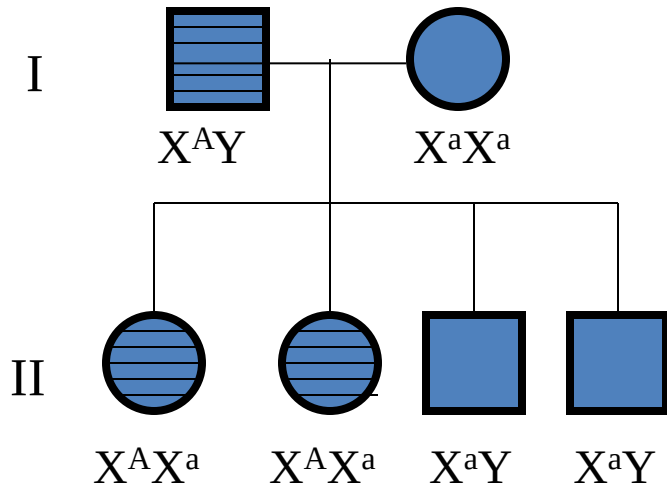


Alelo recesivo en X

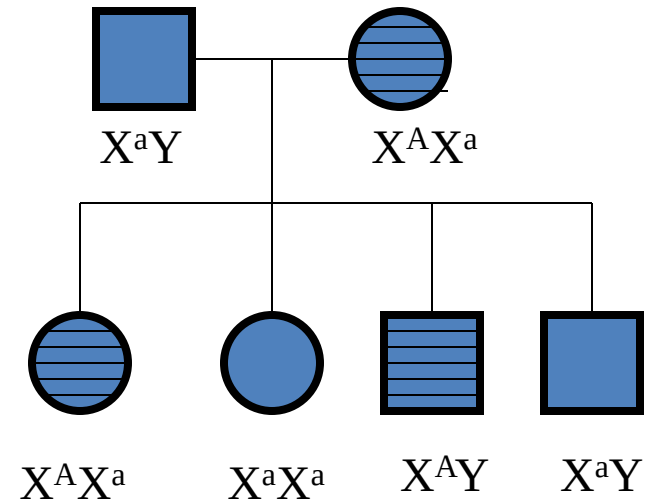
- Se expresa en machos
- Las hembras pueden ser portadoras
- Herencia criss-cross

Ej.: Hemofilia, daltonismo

Alelo dominante en X



Se expresa en todas las hijas
de hombres afectados

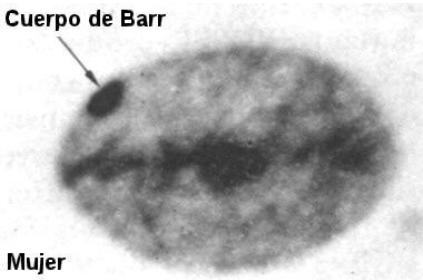


Si la madre es heterocigota
se expresa en el 50% de la
progenie

Ejemplos: Síndrome de Rett, raquitismo hipofosfatásico, incontinencia
Pigmentaria tipo 1 (sólo se ve en mujeres, probablemente letalidad en varones)

Inactivación de un cromosoma X en hembras de mamíferos

- **M.L.Barr (1949):** Corpúsculos de cromatina o corpúsculos de Barr
 - machos (XY) : sin corpúsculo de Barr
 - hembras (XX) : 1 corpúsculo de Barr
 - hembras (XXX) : 2 corpúsculos de Barr

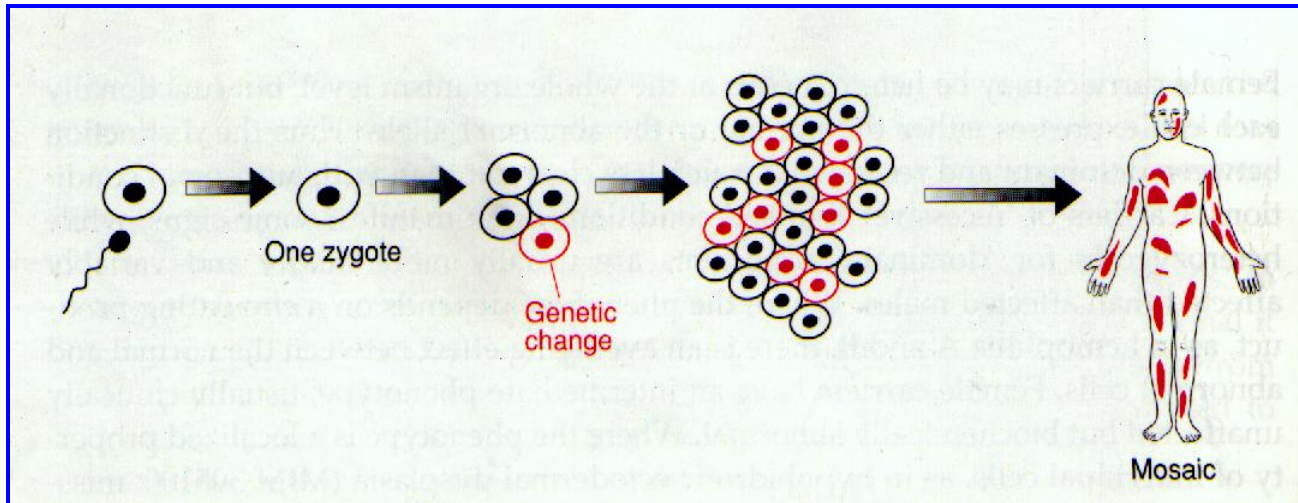


- **S. Ohno (1959):** Cada corpúsculo corresponde a un cromosoma X inactivo
Compensación de dosis génica entre macho y hembra

M. Lyon (1961):

- Inactivación por metilación (islas CpG)
- Muy temprana durante el desarrollo (blastocisto)
- Se puede inactivar el cromosoma X de origen paterno o materno
- La inactivación es al azar y clonal

MOSAICO

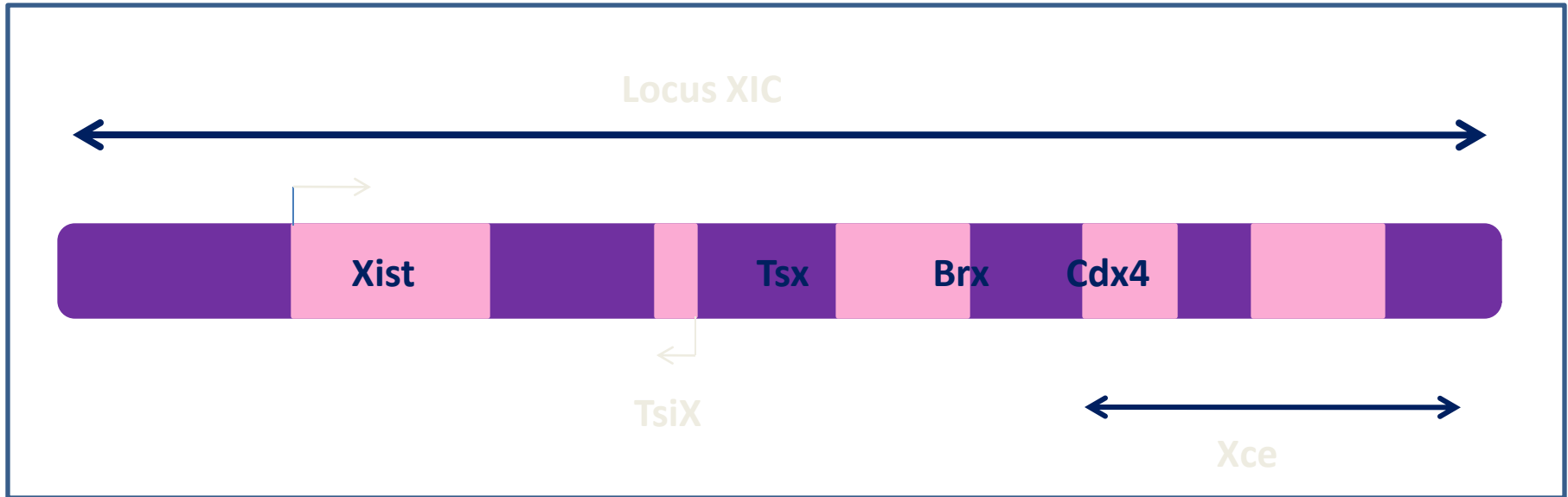


La inactivación de un cromosoma X no es completa

65% de los genes se inactivan completamente

20% se inactivan sólo parcialmente (no están inactivados en todas las células)

15% escapan totalmente al proceso de inactivación (algunos tienen un homólogo funcional en el cromosoma Y)



XIC: locus multifuncional en Xq13, contiene elementos necesarios para recuento, selección y silenciamiento

Xce: genes relacionados con conteo y posiblemente selección

Xist: gen de 32 Kb, transcribe un RNA de 19 Kb que no se traduce, necesario para iniciar silenciamiento

TsiX: gen antisentido, su transcrito se solapa parcialmente con RNA de Xist

El RNA de Xist recubre todo el cromosoma seleccionado para inactivarse y desencadena los cambios:

Metilación de las islas CpG

Desacetilación de histonas

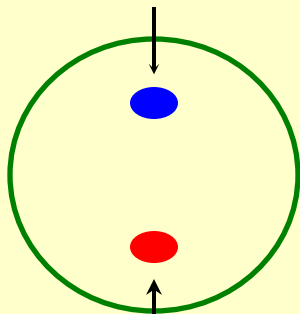
Replicación tardía en fase S

Presencia de histona macro H2A

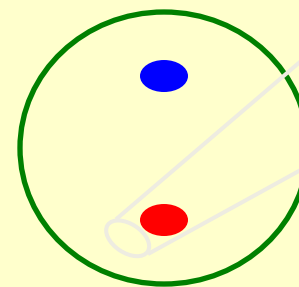
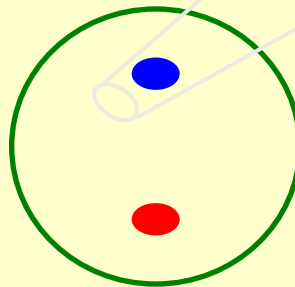
Metilación lisina 27 de histona H3

Oocito de ratón fecundado

pronúcleo masculino



pronúcleo femenino



<i>pronúcleo extraído</i>	<i>pronúcleo implantado</i>	<i>desarrollo</i>
♀	♀	normal
♂	♂	normal
♀	♂	anormal
♂	♀	anormal

Alteraciones en embrión

Alteraciones en tejido extra-
embrionario

***Imprinting* o Impronta Genómica:** es la marca epigenética que define una región genómica como materna o paterna en el cigoto

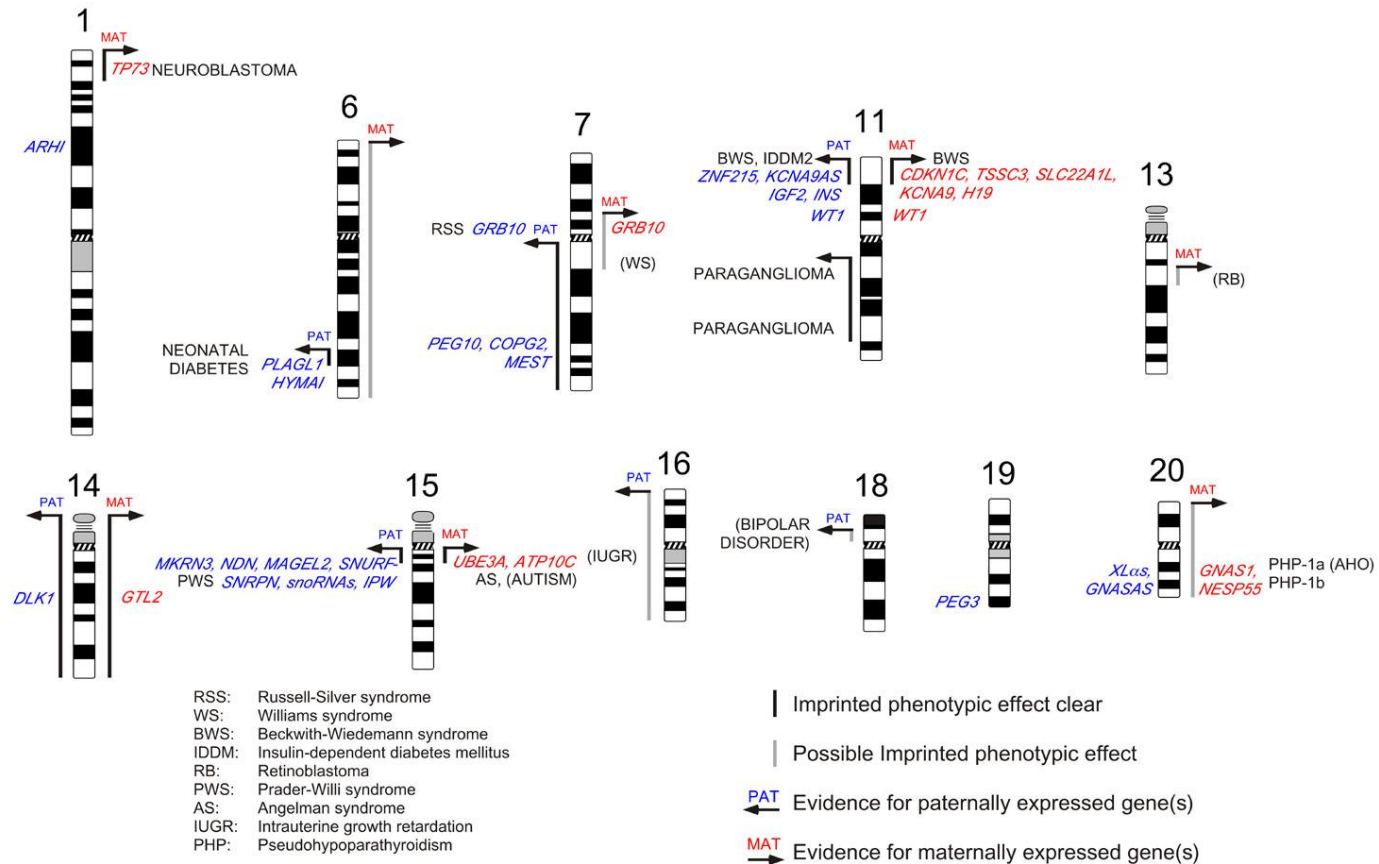
Hay una expresión diferencial de los genes dependiendo si son de origen paterno o materno. En algunos casos siempre se silencia el materno y en otros genes se silencia el de origen paterno

Asimetría de los genomas materno y paterno, ambos genomas tienen silenciados distintos grupos de genes

Todos los genes improntados descritos hasta ahora (excepto 1) muestran **regiones con metilación diferencial (DMR)**

Human imprinting map

<http://greallyoffice.aecom.yu.edu/>



Mola hidatiforme: sólo material genético paterno (andrgenético)

Quiste dermoides: sólo material genético materno (partenogenéticos)

**Deleción cromosoma
humano 15**

Paterno

Síndrome Prader-Willi

***retardo mental**

***anormalidades del crecimiento**

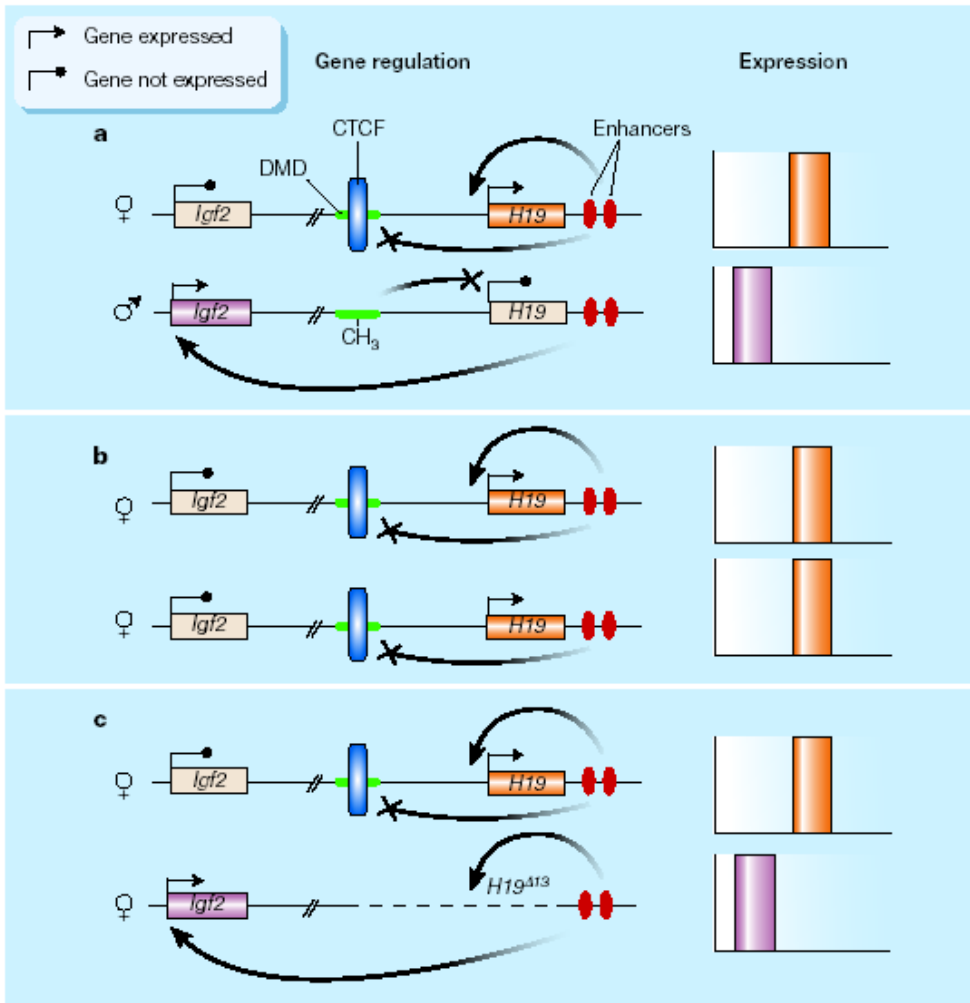
Materno

Síndrome Angelman

***retardo mental severo**

***movimientos inusuales**

¿No se necesitarán los hombres en el futuro?



Los genes *H19* e *Igf2* se encuentran en el mismo cromosoma de ratón y están “improntados” opuestamente

Embrión normal: *H19* se expresa sólo del cromosoma materno e *Igf2* del paterno

Materno: La proteína CTCF se une al dominio DMD no metilado impidiendo la expresión de *Igf2*

Paterno: El dominio DMD está metilado y no se puede unir CTCF por lo que se expresa *Igf2* y se silencia *H19*

Embrión Partenogenético: Tiene dos juegos de genomas maternos, no se expresa *Igf2* y los embriones mueren

Kono et al, 2004: Combinan los cromosomas de un oocito maduro (impronta materna) con los cromosomas de un oocito inmaduro con una delección del dominio DMD y el gen *H19* simulando el cromosoma paterno y permitiendo una progenie viable