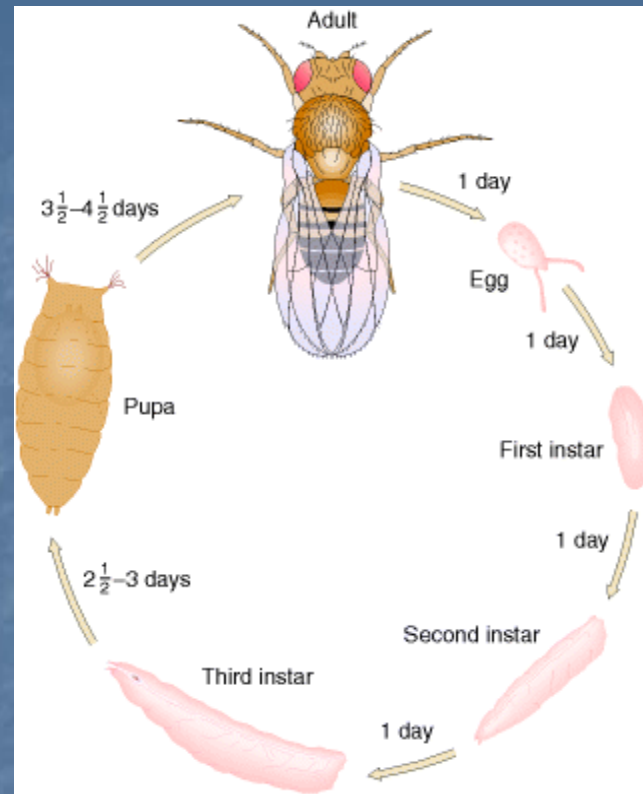




Ciclo de vida de *Drosophila melanogaster*

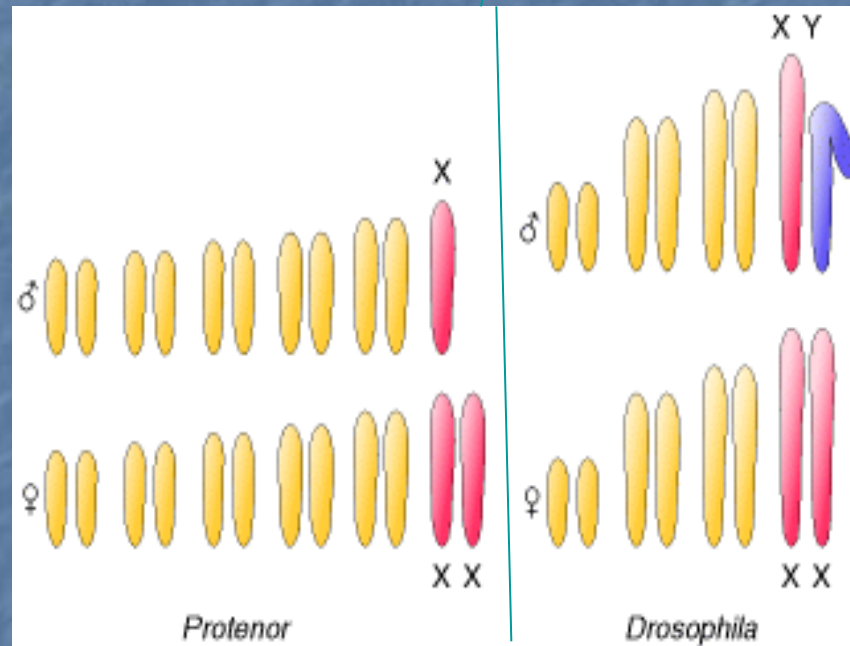
T.H. Morgan (1910), prueba definitiva de que los genes estan
ubicados en los cromosomas

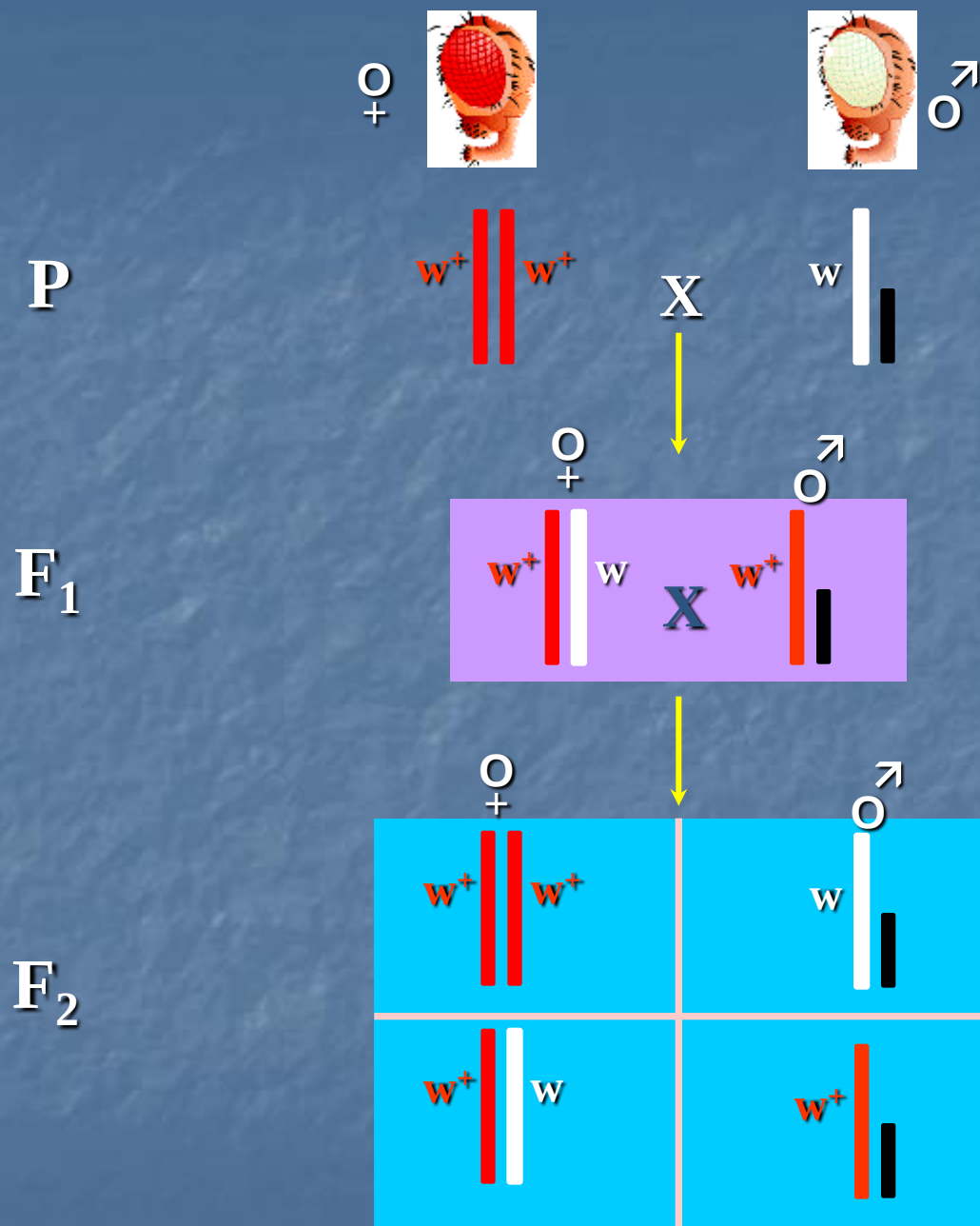
P: Hembra x Macho
 ojos rojos ojos blancos

F1: Hembras y Machos
 ojos rojos (dominante)

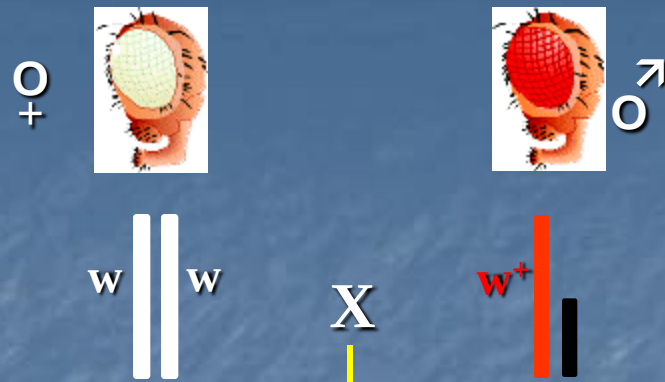
F2: Hembras Machos Machos
 ojos rojos ojos rojos ojos blancos
 2 : 1 : 1

Cromosomas de Drosophila (Stevens, 1905)

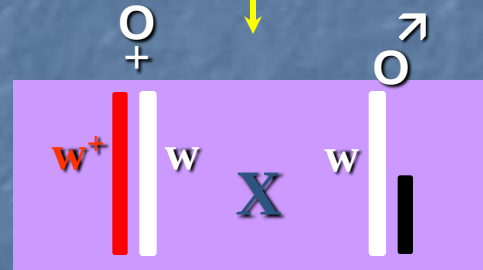




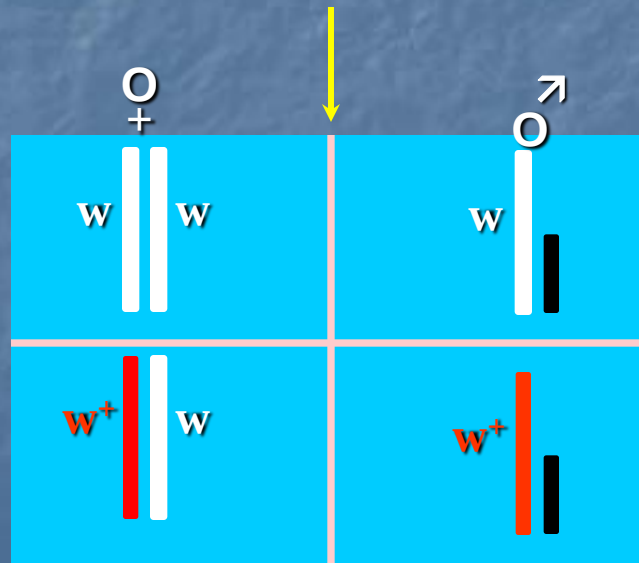
P



F_1

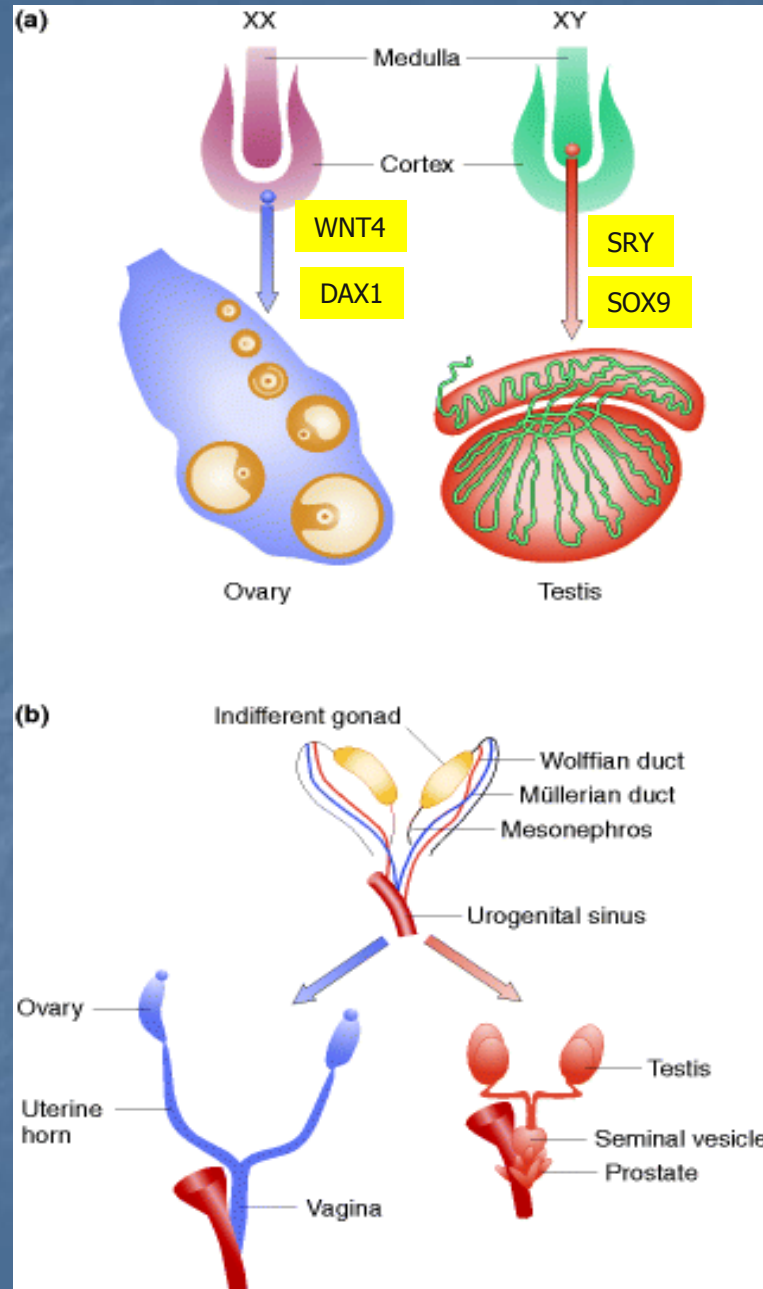


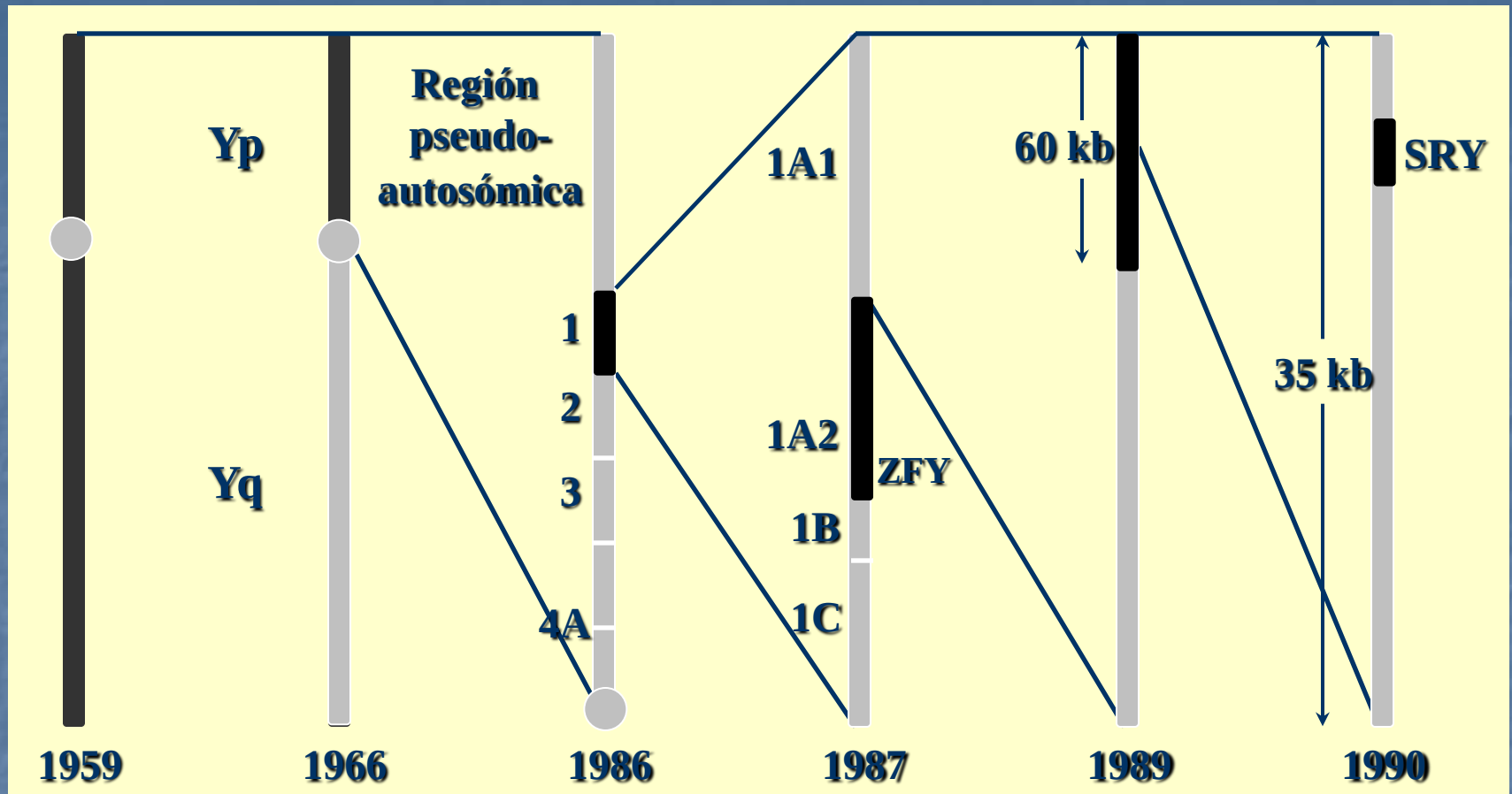
F_2



Sistemas de determinación del sexo

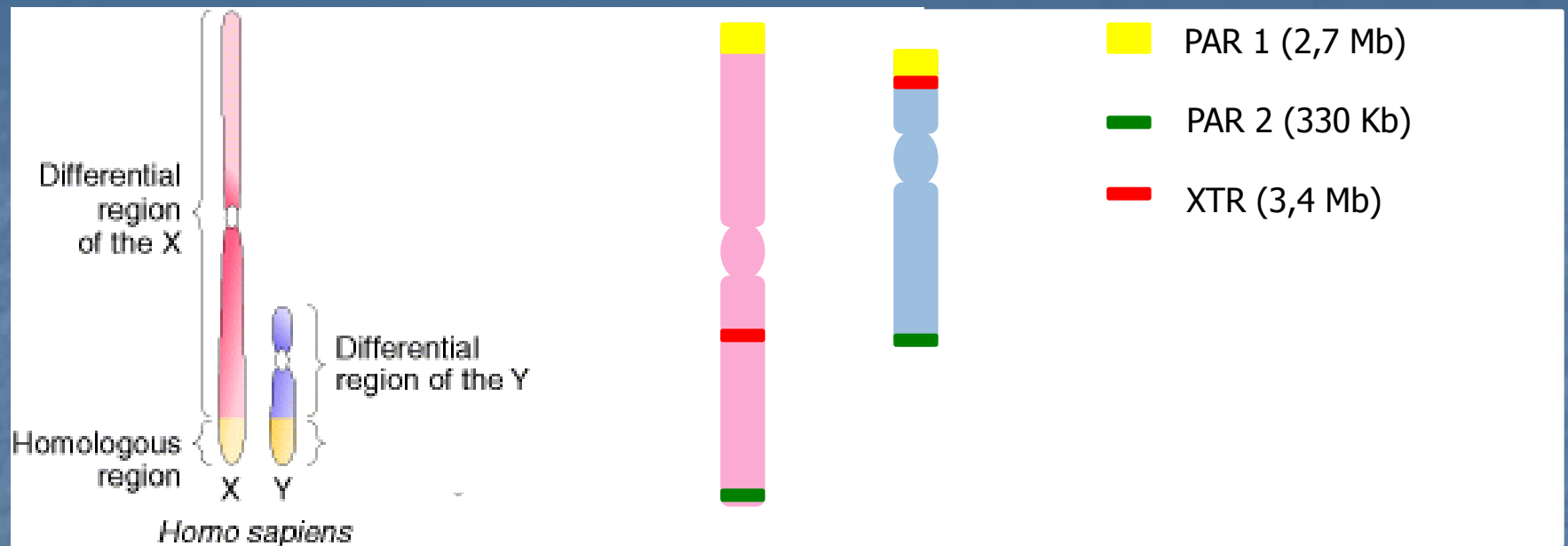
Ploidía	machos haploides hembras diploides	abejas
Mecanismo Alélico	Sin cromosomas sexuales	
Cromosomas Sexuales		
XO	Hembra XX, homogamético Macho XO, heterogamético	insectos
XY	Hembra XX, homogamético Macho XY, heterogamético	mamíferos
WZ	Hembra WZ, heterogamético Macho ZZ, homogamético	aves y algunos peces





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.

Fenotipo	Gen	Función
Síndrome WARG: tumor de Wílms, aniridia, anomalías genitourinarias, retardo mental, ambigüedad genital (Sd Frasier y Denny's Drash)	WT1 (11p13)	Factor de transcripción
Genitales ambiguos, disgenesia gonadal y adrenal	SF-1 (9q33)	Factor de transcripción, receptor nuclear
Displasia campomética, disgenesia gonadal masculina o sexo XY reverso	SOX 9 (17q24)	Factor de transcripción del grupo de alta movilidad
Genitales ambiguos, disgenesia gonadal, hipoplasia adrenal congénita, inversión paracéntrica familiar en cromosoma Y	DAX 1 (Xp21.3)	Regulador de transcripción, receptor proteico nuclear
Disgenesia gonadal	SRY (Yp11)	Factor de transcripción del grupo de alta movilidad
Síndrome de persistencia del conducto Mulleriano	MIS o AMH, receptor tipo II (12q12-13)	Receptor de serina treonina kinasa
Síndrome de persistencia del conducto Mulleriano	MIS o AMH (19p13)	Proteína secretora, inhibidor de células de Leydig
Ambigüedad genital, cariograma 46 XY, insensibilidad completa o parcial a andrógenos	AR (Xq11-12)	Receptor de andrógenos, factor ligando de transcripción
Ambigüedad genital, cariograma 46 XY	HSD 17B3 (9q22)	17 β hidroxiesteroide deshidrogenasa, 17 ketoesteroide reductasa 3
Ambigüedad genital, cariograma 46 XY	SRD5A2 (5p15)	5 α reductasa tipo2
Ambigüedad genital, cariograma 46 XY	CYP17(10q24-25)	17 hidroxilasa: 20-22 liasa
Hiperplasia suprarrenal congénita, ambigüedad genital 46 XX	CYP21 (6q21.3)	21-hidroxilasa
Hiperplasia suprarrenal congénita, ambigüedad genital 46 XX y 46 XY	HSD3B2 (1p13.1)	3 β hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo II
Hiperplasia suprarrenal congénita, ambigüedad genital 46 XX	CYP11B1 (8q24)	11 β hidroxilasa
Hiperplasia suprarrenal congénita lipóidea	StAR (8p11.2)	Proteína reguladora aguda esteroideogénica

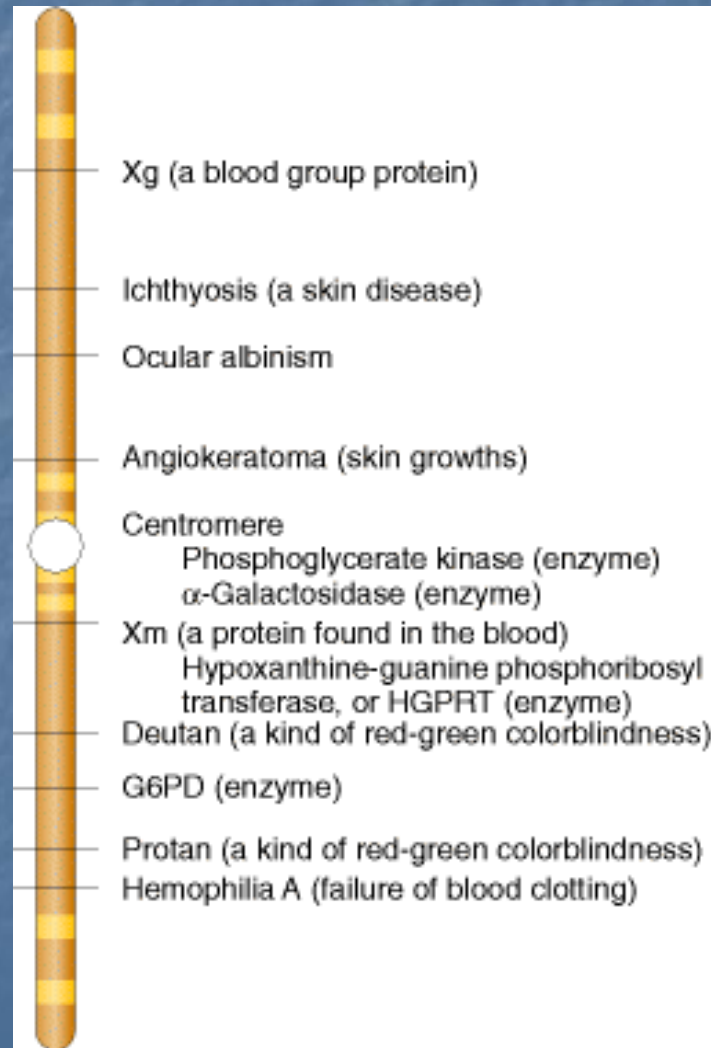


Cromosoma X: Xp: PAR1, XCR (conservada); Xq: XAR (adicionada, de autosoma) y PAR2, alrededor de 1730 loci, 54 tienen un homólogo en Y (PAR1:24, PAR2:5, XTR:3, XAR.15). Genes ligados al X

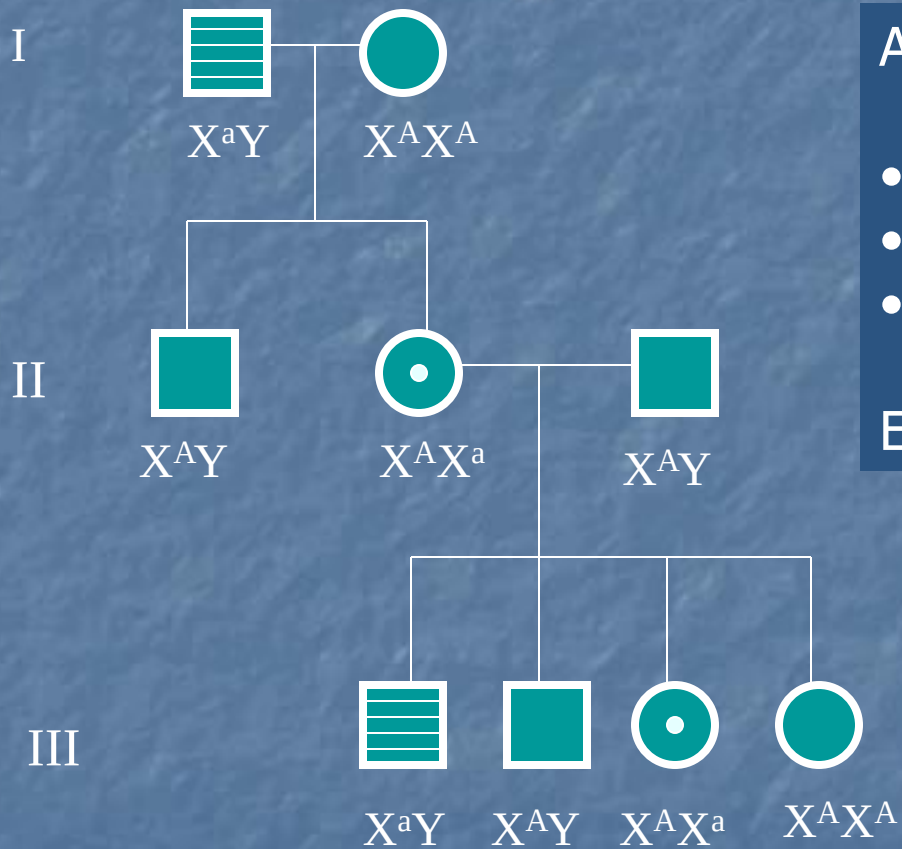
Cromosoma Y: Aproximadamente el 53% es heterocromatina. 22 Mb de eucromatina con 27 genes, sólo se expresan 14
Genes Holándricos: exclusivos del cromosoma Y

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



Herencia Ligada al Sexo (Genes en cromosoma X)

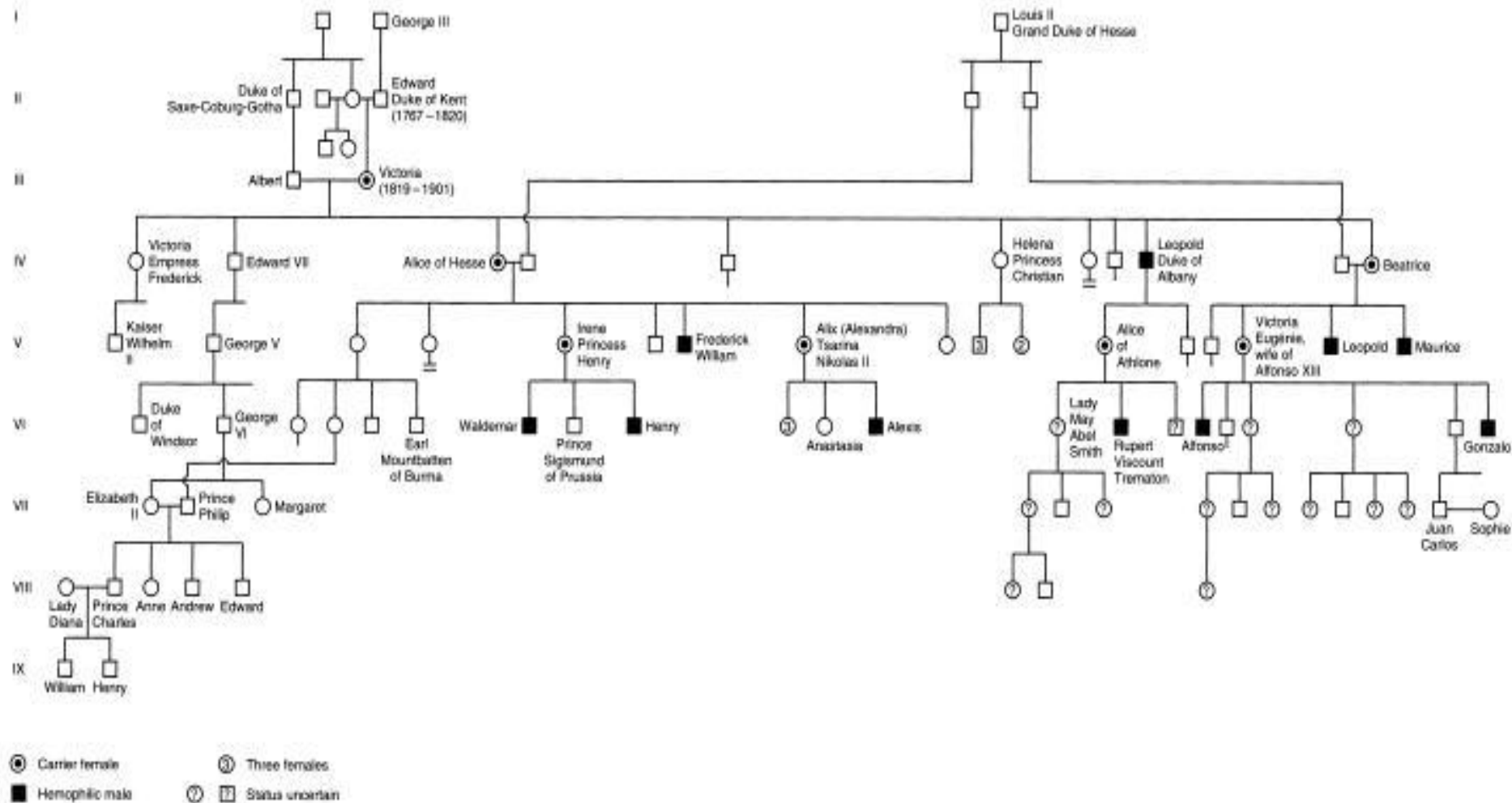


Alelo recesivo en X

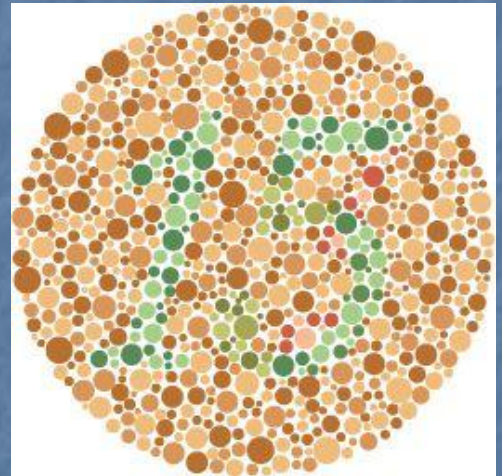
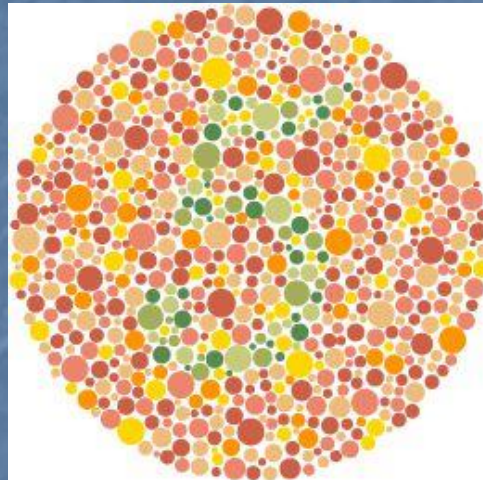
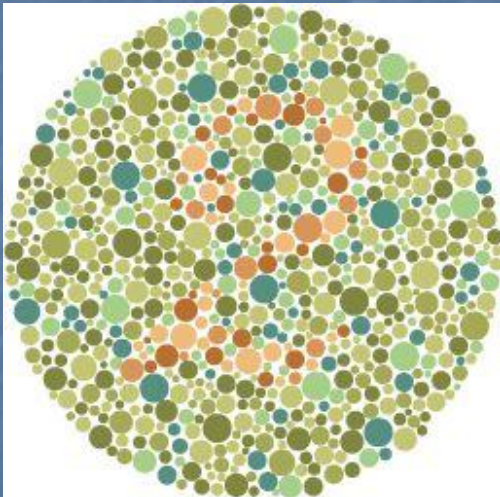
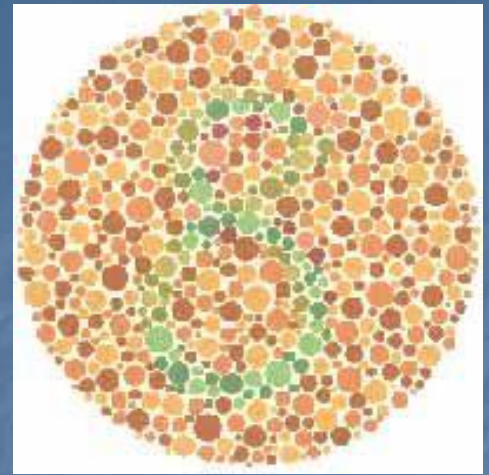
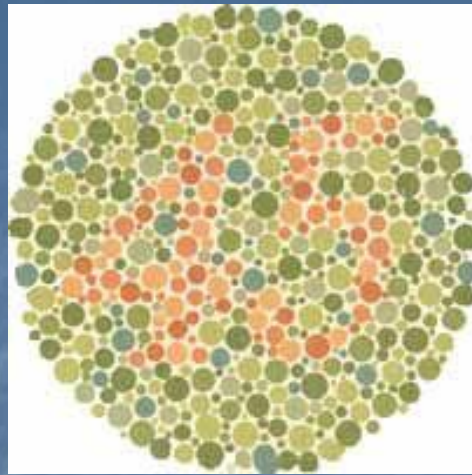
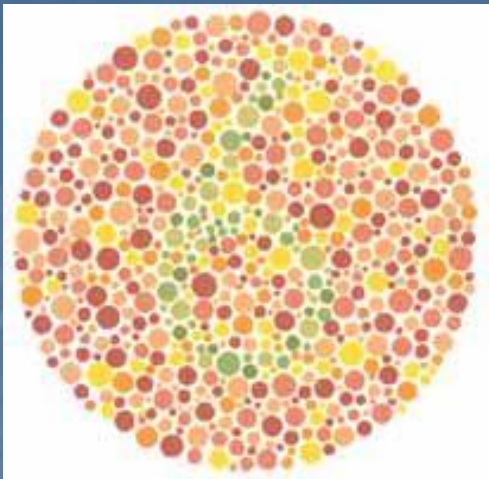
- Se expresa en machos
- Las hembras pueden ser portadoras
- Herencia criss-cross

Ej.: Hemofilia, daltonismo

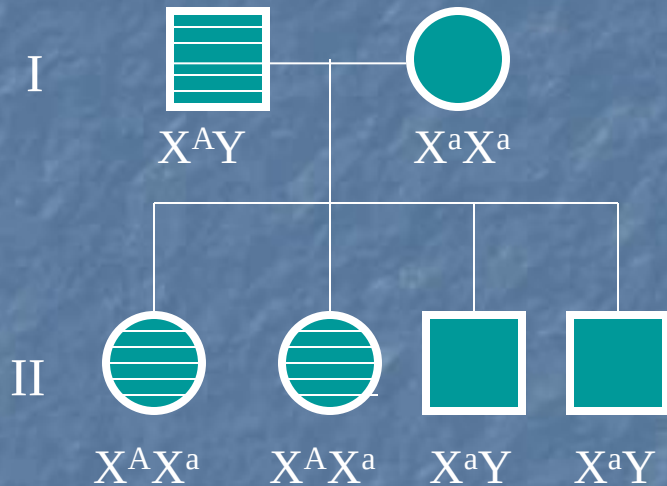
Herencia de la Hemofilia en la familia real



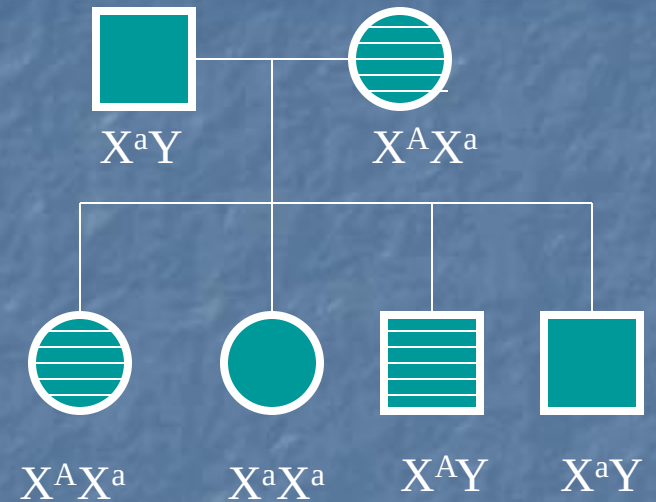
(a)



Alelo dominante en X



Se expresa en todas las hijas de hombres afectados

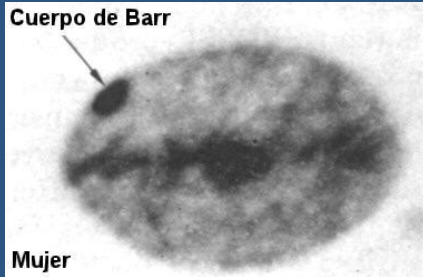


Si la madre es heterocigota se expresa en el 50% de la progenie

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

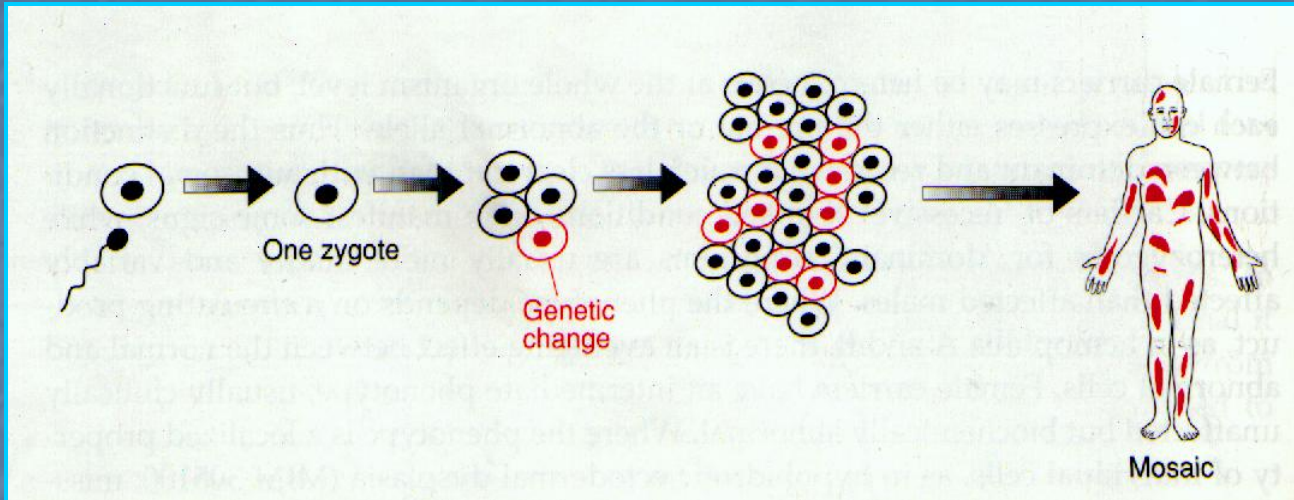


- **S. Ohno (1959):** Cada corpúsculo corresponde a un cromosoma X inactivo
Compensación de dosis génica entre macho y hembra

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

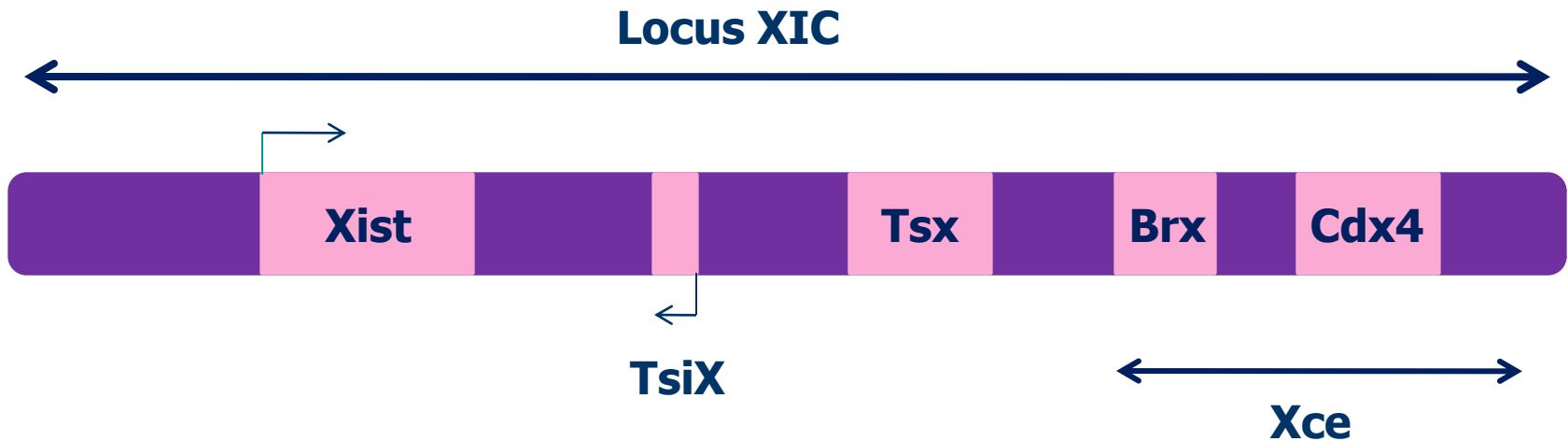


La inactivación de un cromosoma X no es completa

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

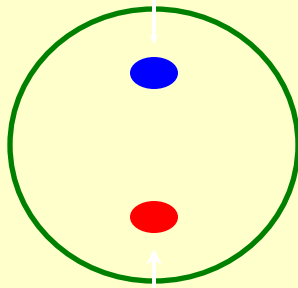
Replicación tardía en fase S

Presencia de histona macro H2A

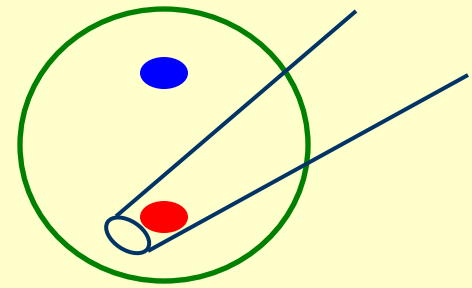
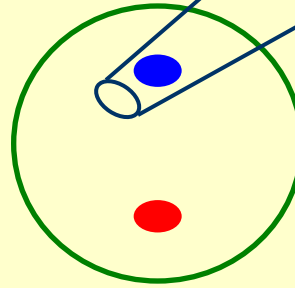
Metilación lisina 27 de histona H3

Oocito de ratón fecundado

pronúcleo masculino



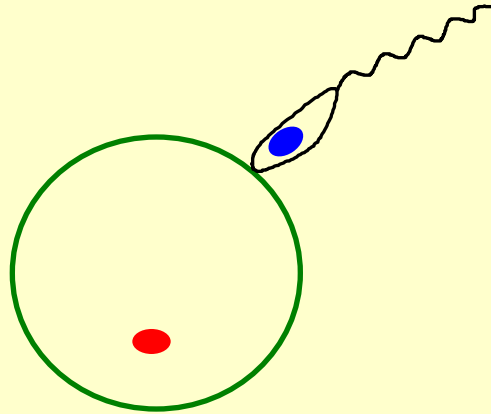
pronúcleo femenino



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

Alteraciones en embrión

Alteraciones en tejido
extra-embionario



*Nº cromosomas 11
en el oocito*

*Nº cromosomas 11
en el espermatozoide*

Tamaño del ratón

1

1

Normal

2

0

Pequeño

0

2

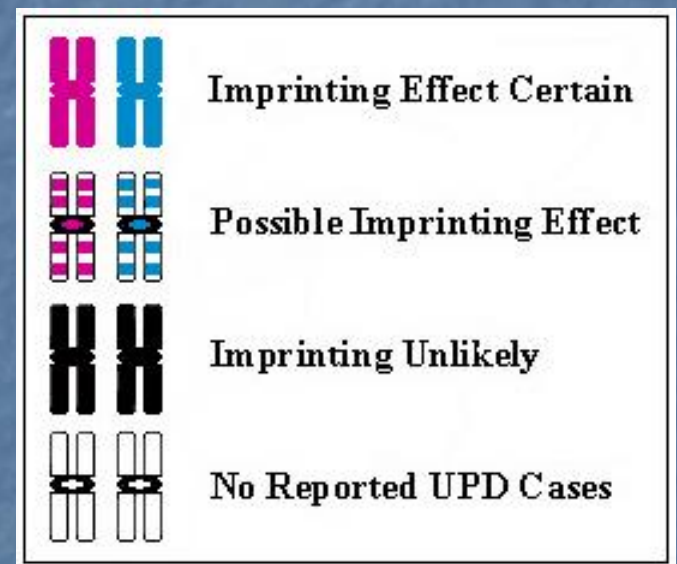
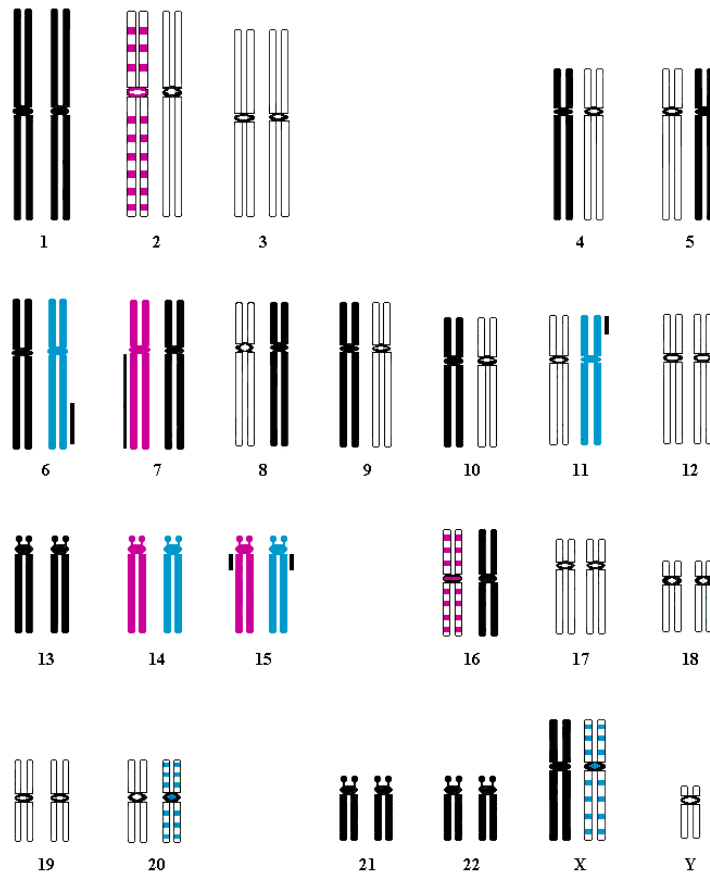
Gigante

***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

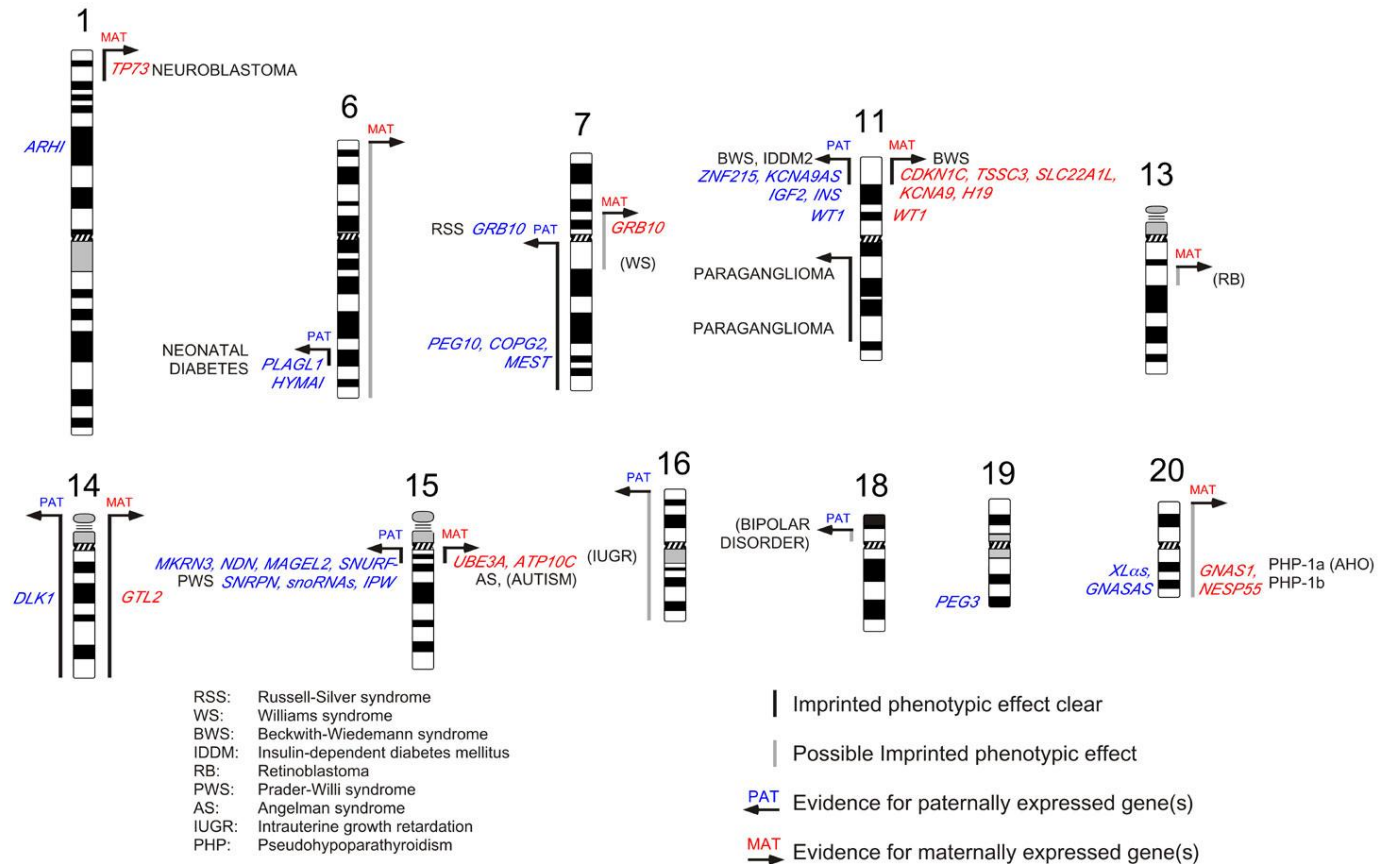
Asimetría de los genomas materno y paterno, ambos genomas tienen silenciados distintos grupos de genes

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**

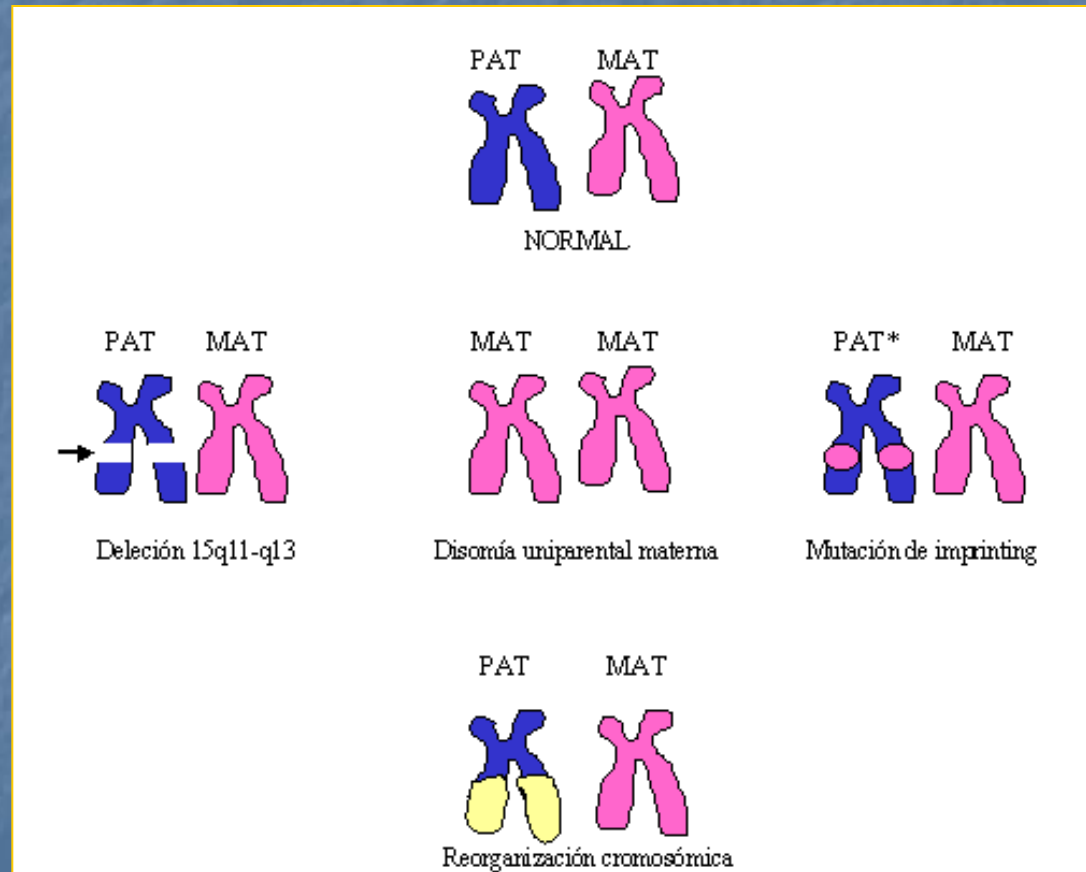
Materno

Síndrome Angelman

***retardo mental severo**

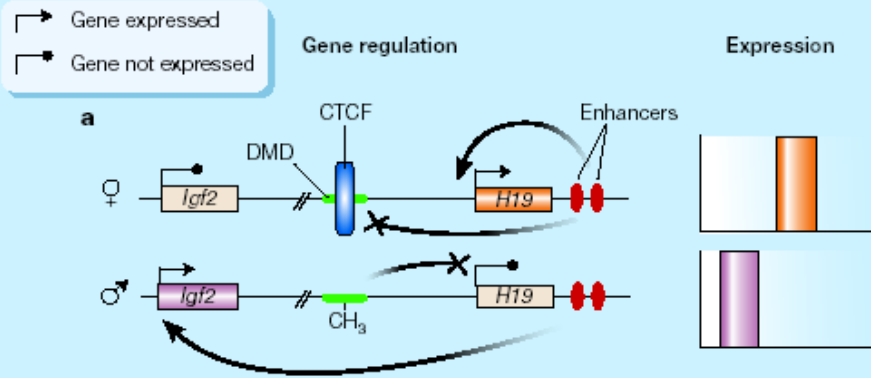
***movimientos inusuales**

Causa del síndrome de Prader_Willi



¿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

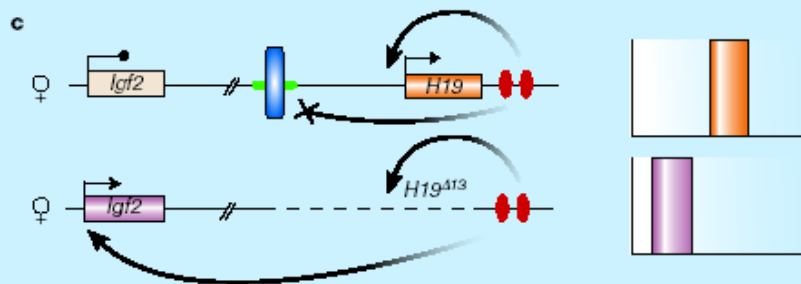
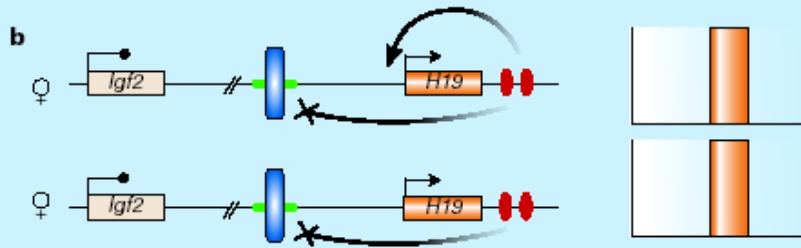




Table 1 Development of reconstructed parthenogenetic embryos

Developmental progress	Number
Number of reconstructed eggs	457
Number of embryos developed to blastocysts	417 (91.2% of reconstructed eggs)
Number of embryos transferred	371 (89.0% of blastocysts)
Number pregnant/recipients	24/26
Number of implantation to recipients	246 (71.7% of embryos transferred to pregnant)
Number of pups	28 (8.2% of embryos transferred to pregnant)
Dead	18 (5.2% of embryos transferred to pregnant)
Live	8 (2.3% of embryos transferred to pregnant)
Survived	2 (0.6% of embryos transferred to pregnant)

Nacieron 2 hembras aparentemente normales
Una de ellas llegó a adulta y tuvo descendencia

La expresión diferencial de los genes improntados es la razón principal para que en mamíferos no ocurra partenogénesis natural

¿Por qué sólo una pequeña proporción de los embriones sobrevivió? ¿Por qué los efectos de la expresión génica son tan variables?

Mientras no entendamos completamente el rol y la regulación de la impronta genómica en el desarrollo embrionario, parece ser que los padres seguirán siendo necesarios