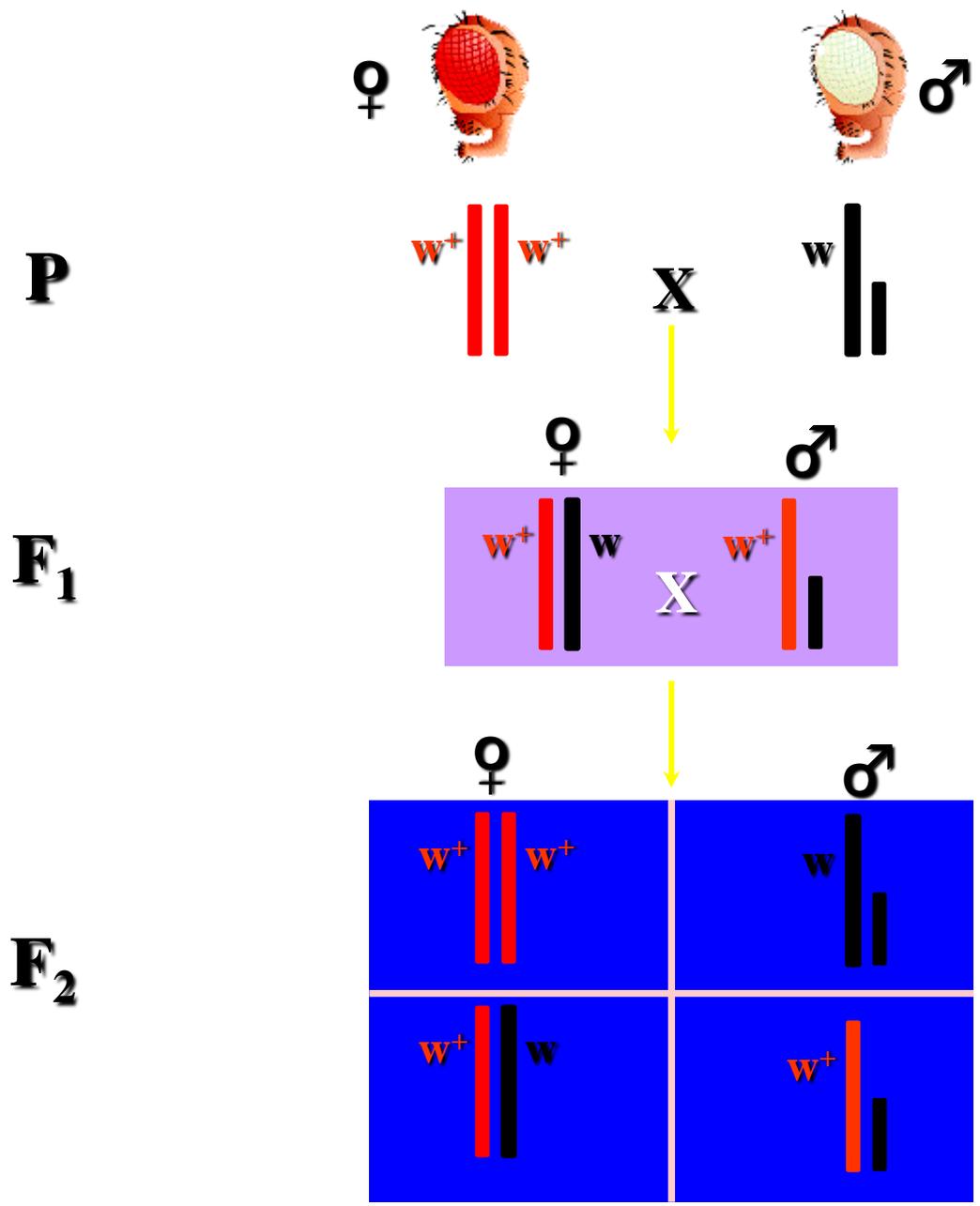
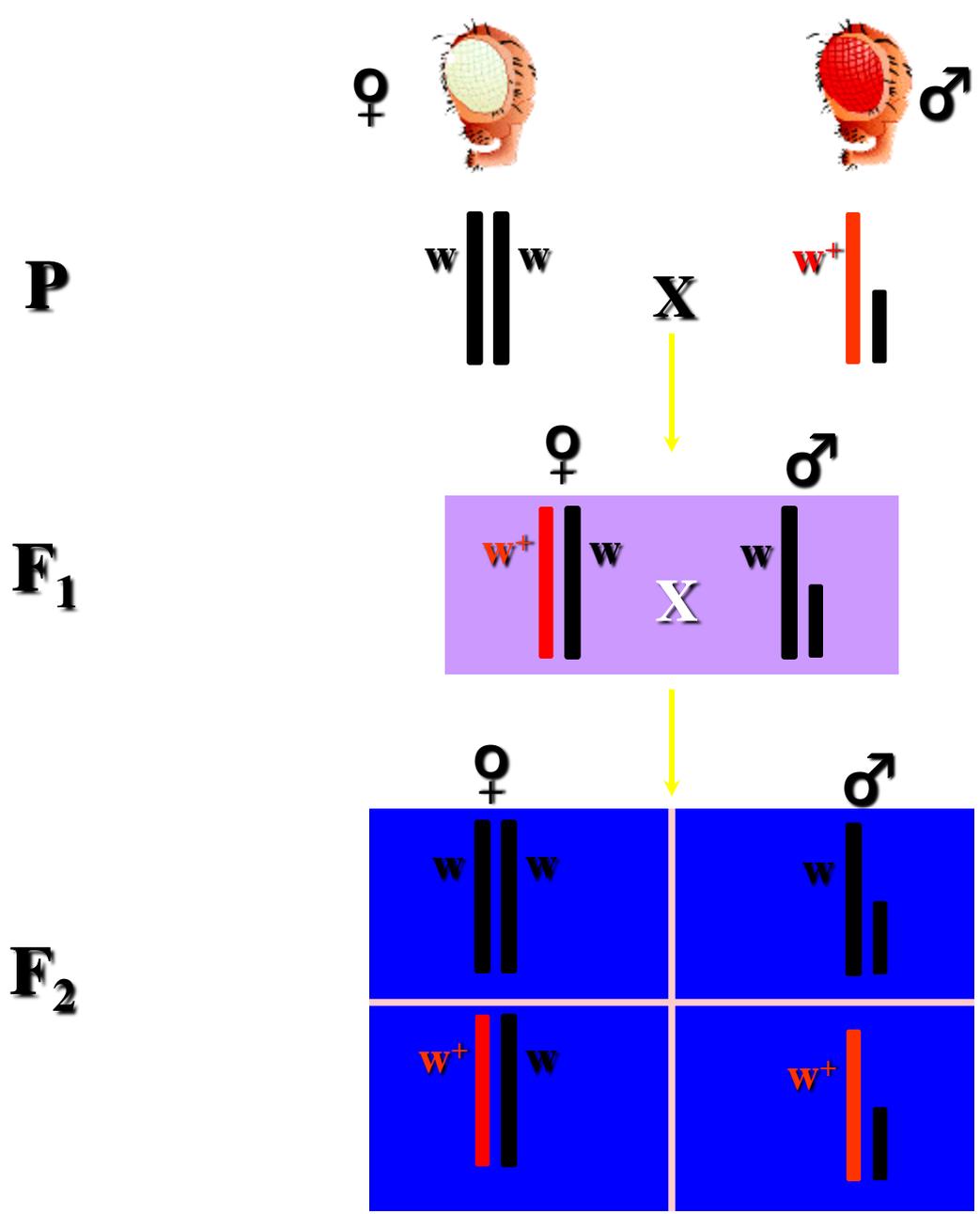


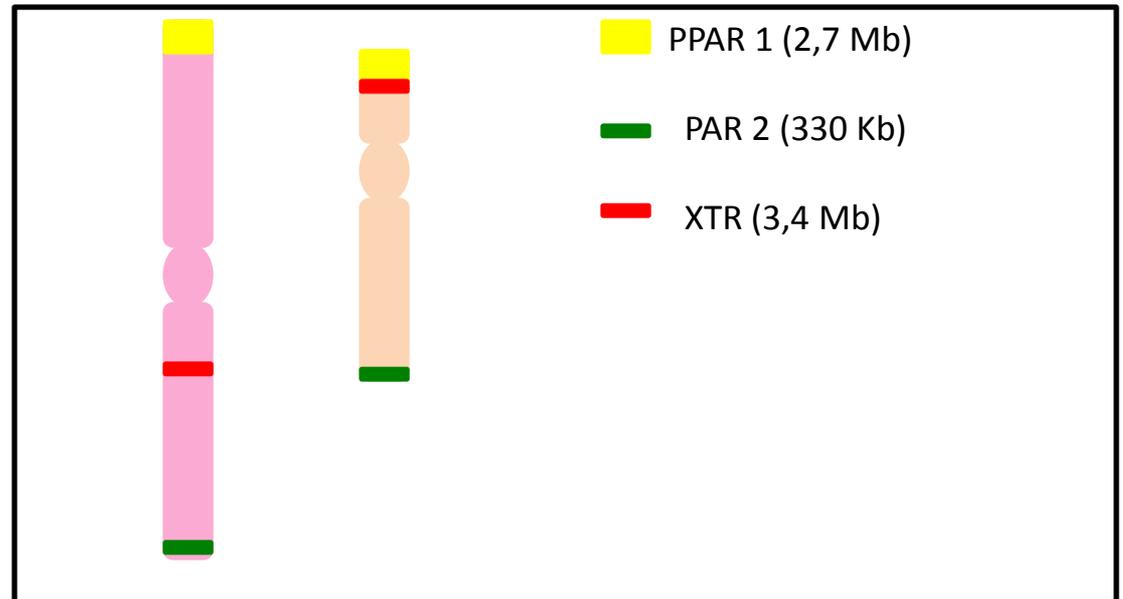
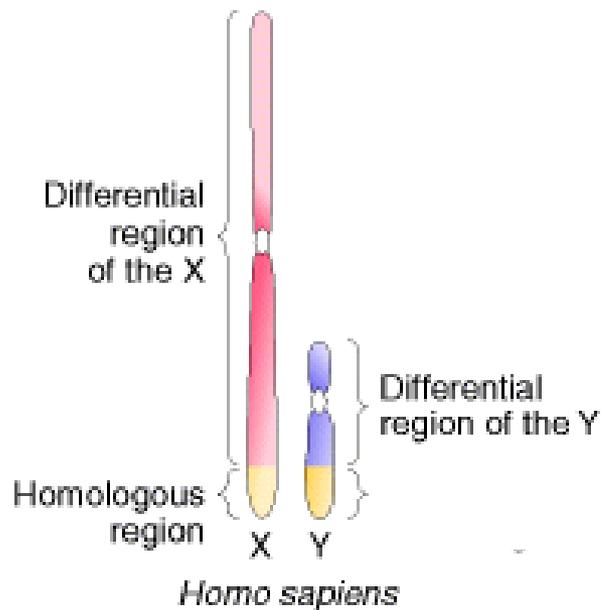
Ciclo de vida de *Drosophila melanogaster*





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



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

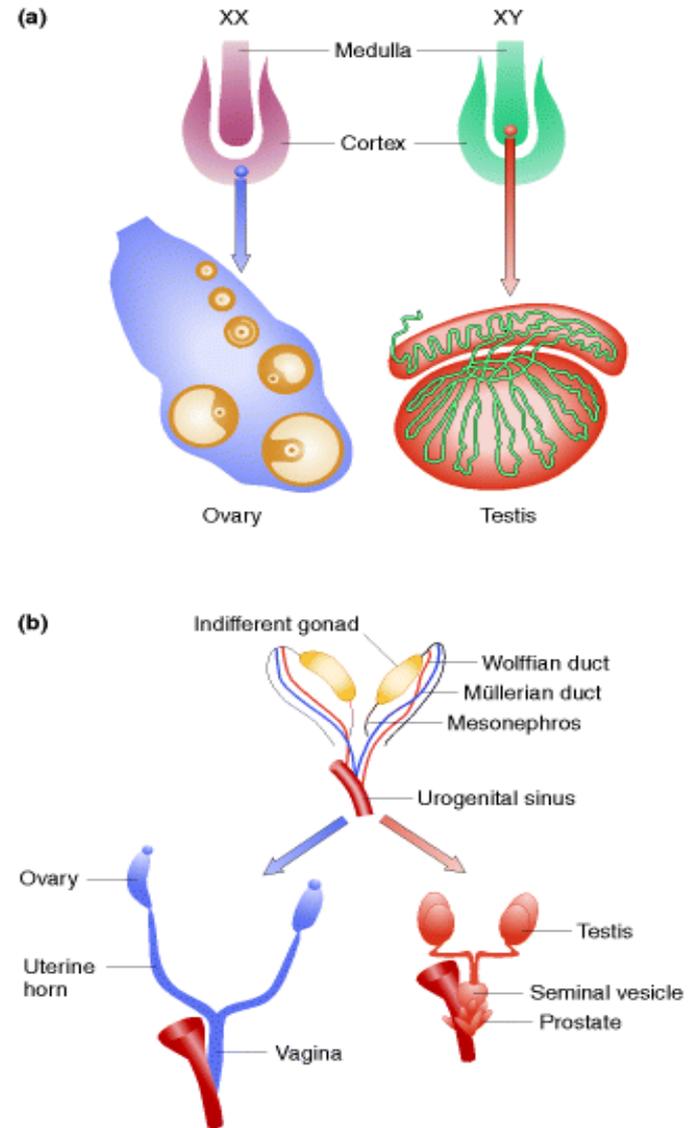
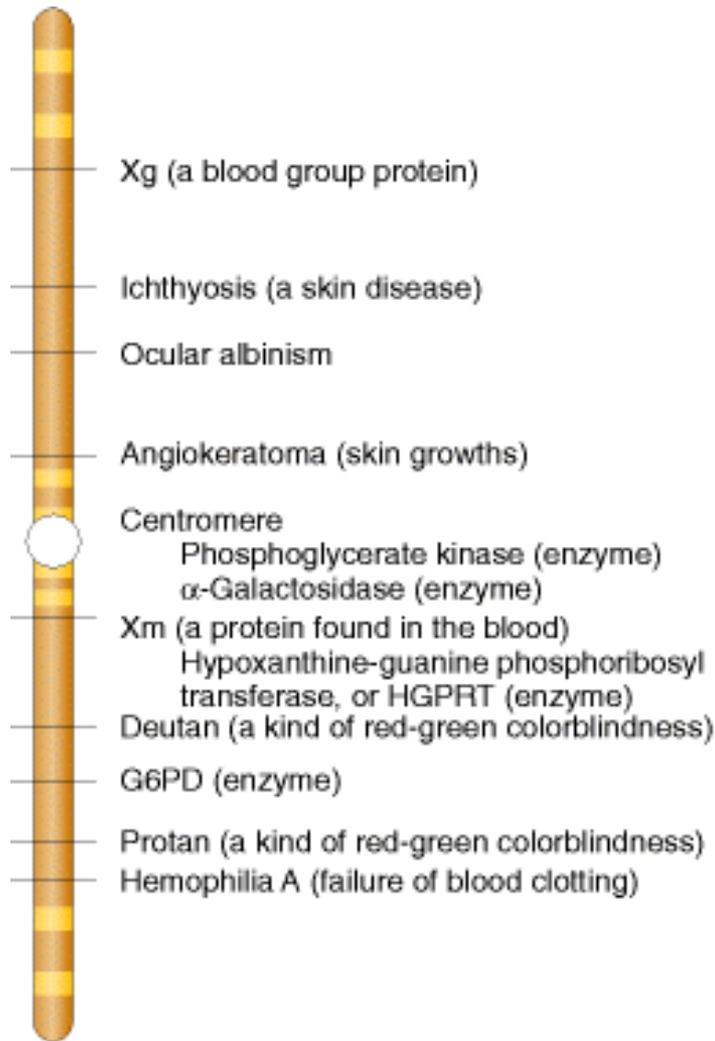
Cromosoma Y: Aproximadamente el 53% es heterocromatina. 22 Mb de eucromatina con 27 genes, sólo se expresan 14

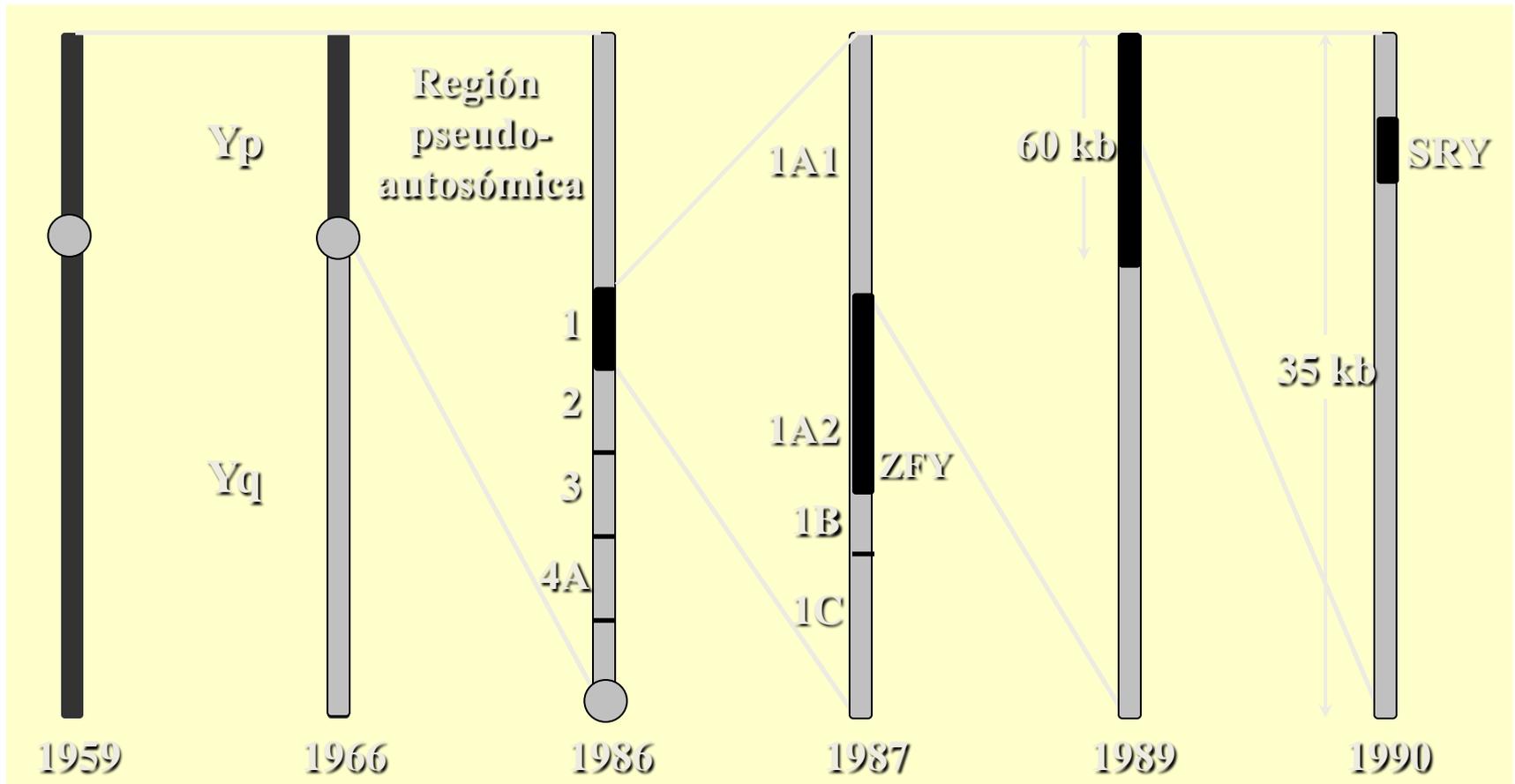
Genes Holándricos: exclusivos del cromosoma Y

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

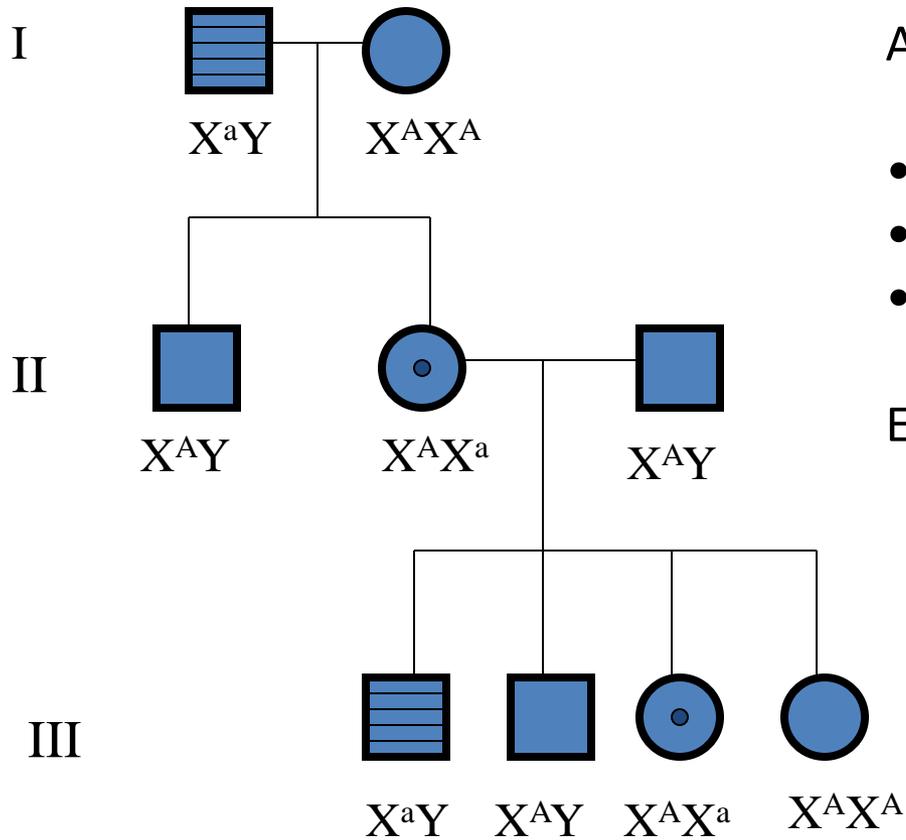
Cromosoma X humano





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)

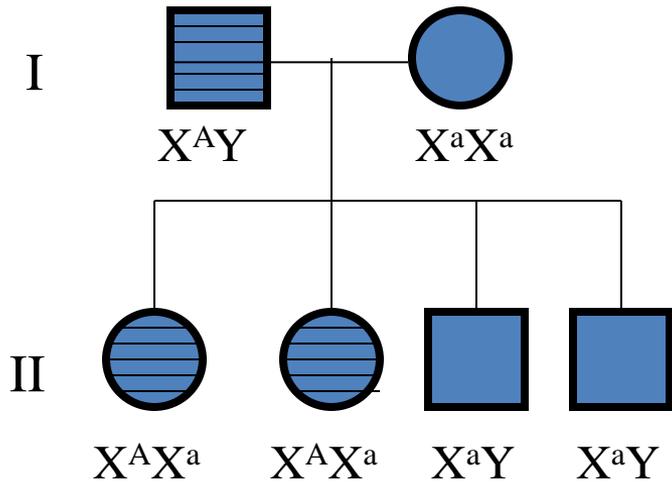


Alelo recesivo en X

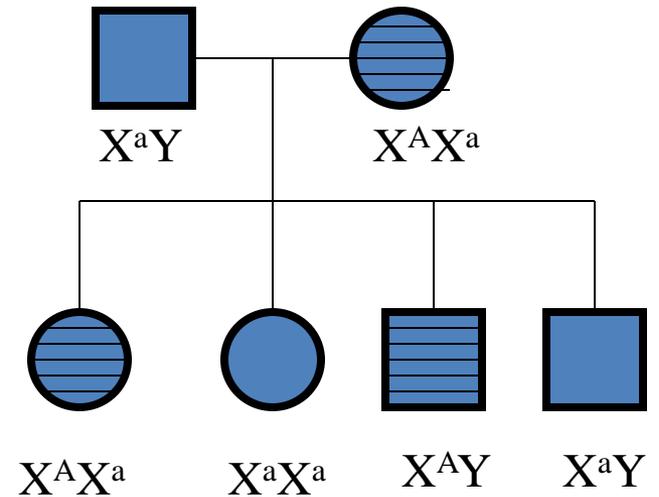
- Se expresa en machos
- Las hembras pueden ser portadoras
- Herencia criss-cross

Ej.: Hemofilia, daltonismo

Alelo dominante en X



Se expresa en todas las hijas
de hombres afectados

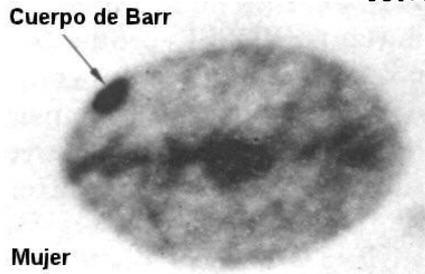


Si la madre es heterocigota
se expresa en el 50% de la
progenie

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
 - mbras (XX) : 1 corpúsculo de Barr
 - mbras (XXX) : 2 corpúsculos de Barr

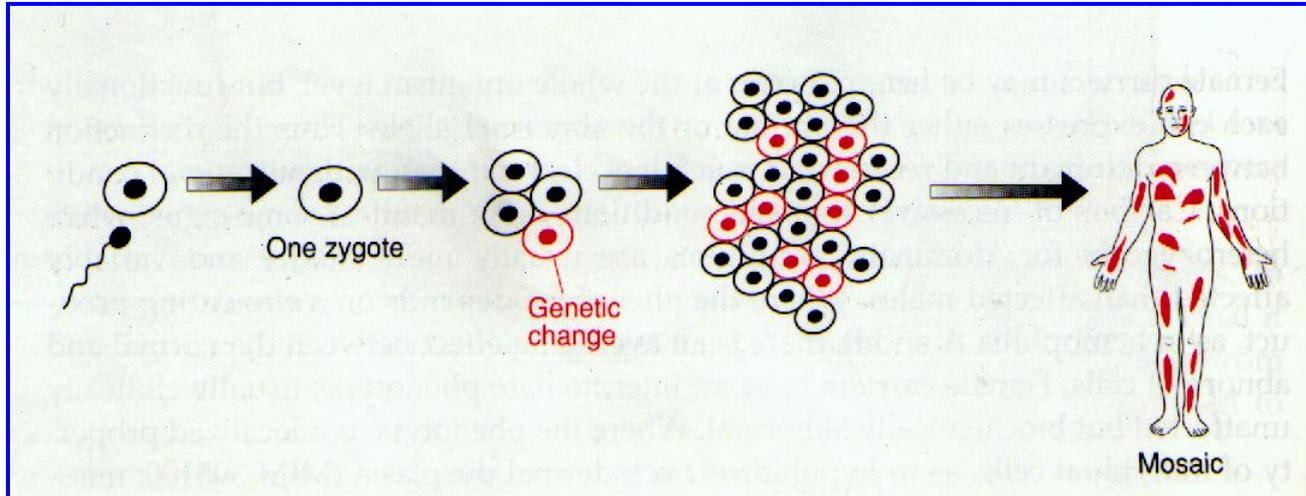


- **S. Ohno (1959):** Cada corpúsculo corresponde a un cromosoma X inactivo
Compensación de dosis génica entre macho y hembra

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

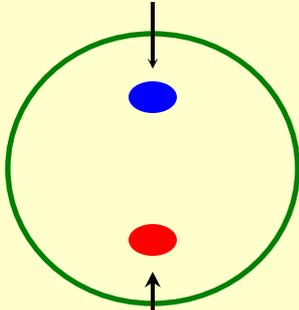
65% de los genes se inactivan completamente

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

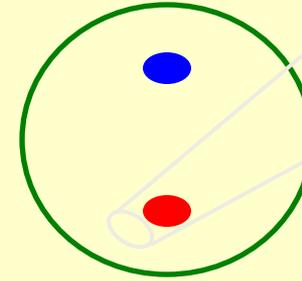
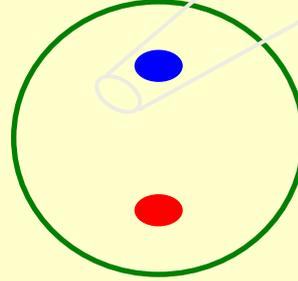
15% escapan totalmente al proceso de inactivación (algunos tienen un homólogo funcional en el cromosoma Y)

Oocito de ratón fecundado

pronúcleo masculino



pronúcleo femenino



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

Alteraciones en embrión

Alteraciones en tejido extra-embriónico

***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)**

**Delección cromosoma
humano 15**

Paterno

Síndrome Prader-Willi

***retardo mental**

***anormalidades del crecimiento**

Materno

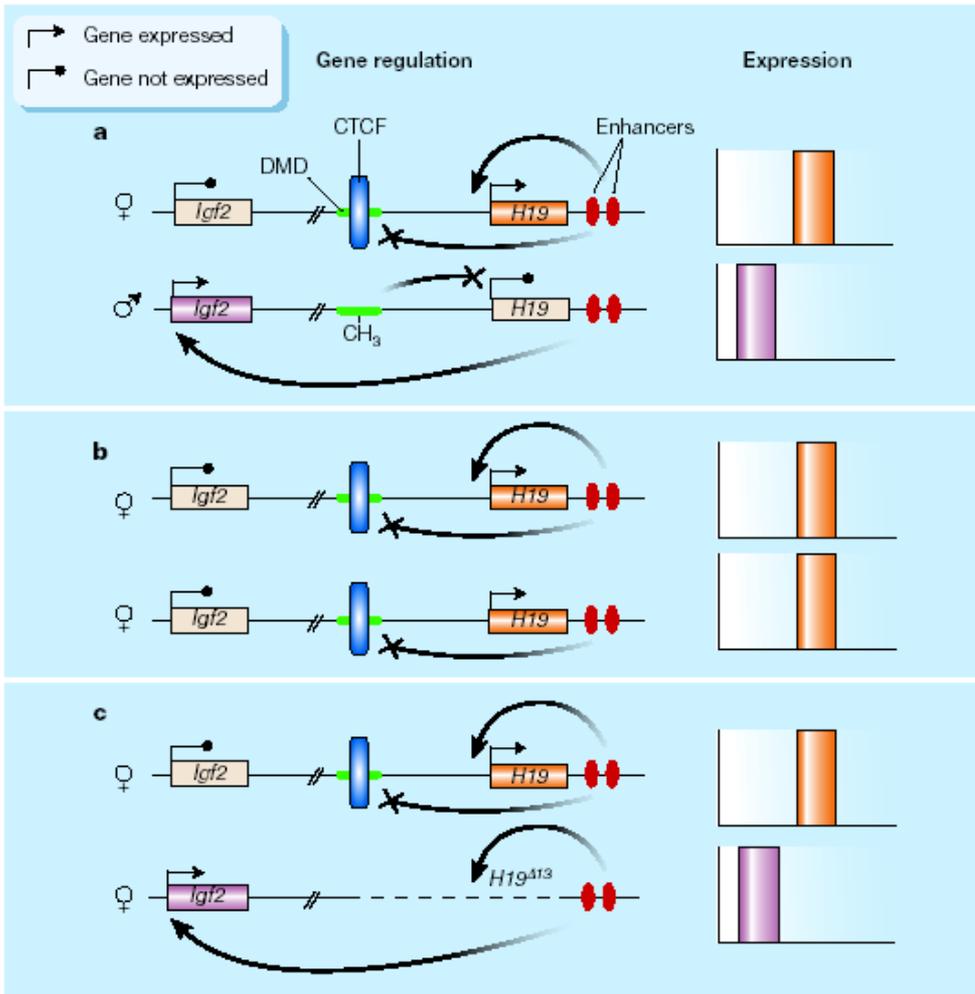
Síndrome Angelman

***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