

DETERMINACIÓN GENÉTICA DEL SEXO

Prof. Laura Walker B.
Programa de Genética Humana- ICBM

CURSO "GENÉTICA" 2008

Sistemas cromosómicos de determinación del sexo

1) El macho es el sexo heterogamético

Hembra XX	Macho XY	En mamíferos , algunos anfibios y peces. En los dípteros y en la mayoría de las plantas que presentan cromosomas sexuales.
--------------	-------------	---

XX	XO	En alguna arañas y la mayoría de los insectos
----	----	---

2) La hembra es el sexo heterogamético En **aves** y **mariposas**

Hembra ZW	Macho ZZ
--------------	-------------



Formas de Determinación Cromosómica del Sexo

Sistemas	♂	♀	Organismos
XY	XY	XX	Hombre, <i>Drosophila</i>
ZW	ZZ	ZW	Aves, Mariposas
XO	XO	XX	Insectos: ortópteros, hemipteros
Haplodiploidía	n	2n	Abejas, hormigas

Determinación del sexo en *Drosophila melanogaster*

Número de cromosomas X	Juegos de autosomas (A)	Relación X/A	Fenotipo sexual
3	2	1,5	Metahembra*
2	2	1	Hembra normal
2	3	0,67	Intersexo
1	2	0,5	Macho normal
1	3	0,33	Metamacho*

*Estos fenotipos son llamados metahembra y metamacho, pero no hay nada de superior en ellos, ya que estas moscas mueren antes de la madurez sexual o son muy débiles.

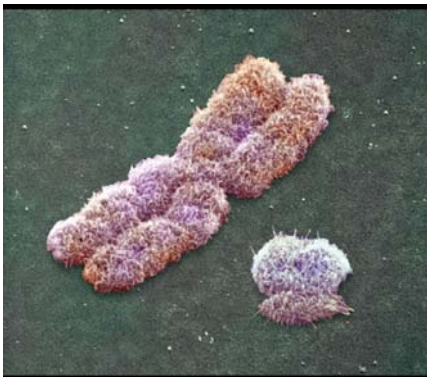
Cromosomas sexuales y determinación del sexo en *Drosophila* y en humano

Cromosomas Sexuales	<i>Drosophila</i>	Humano
Euploides		
XY	macho	varón
XX	hembra	mujer
Aneuploides para cromosomas sexuales		
XXY	hembra	varón
XO	macho	mujer



Placa metafásica y cariotipo humano con bandeo G.

Los miembros de los pares de autosomas presentan igual morfología, tamaño y patrón de bandas G. Los cromosomas sexuales (X e Y), en cambio, difieren en todas estas características.

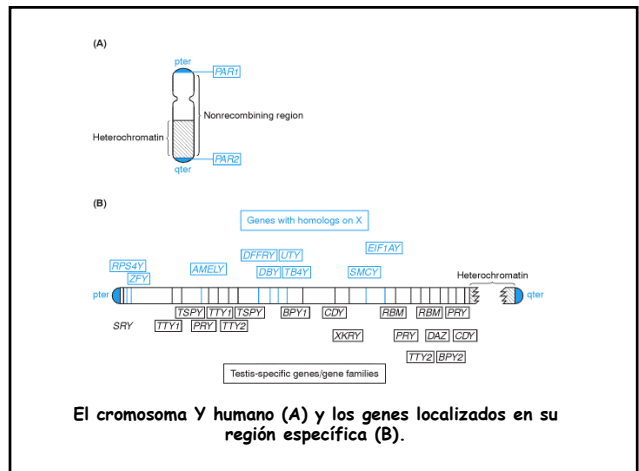
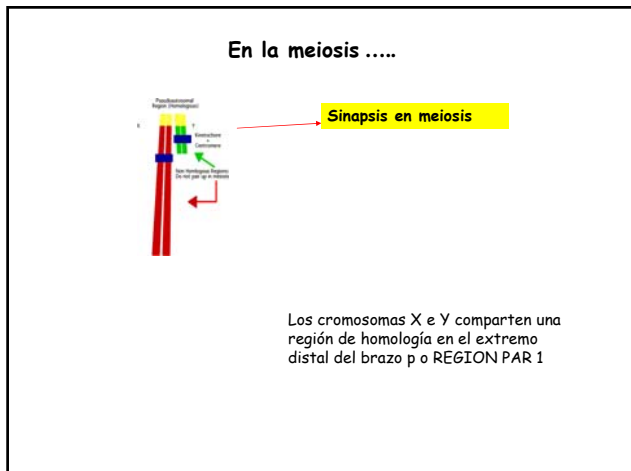
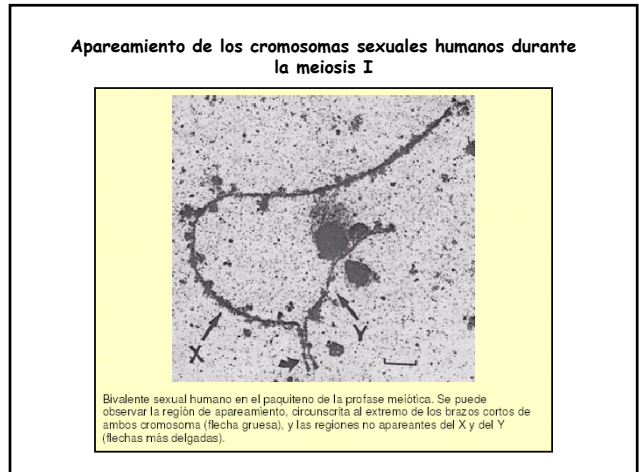
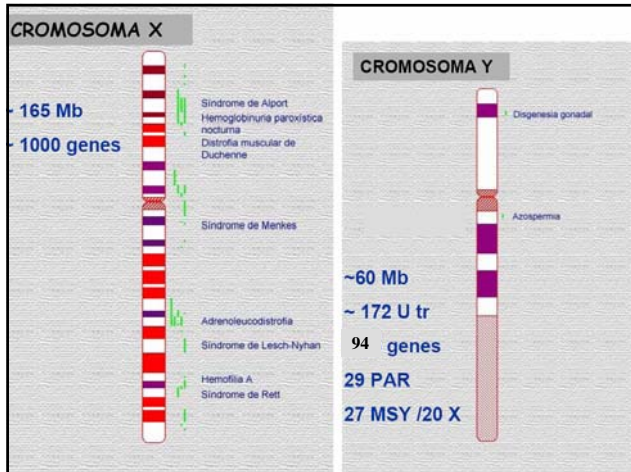


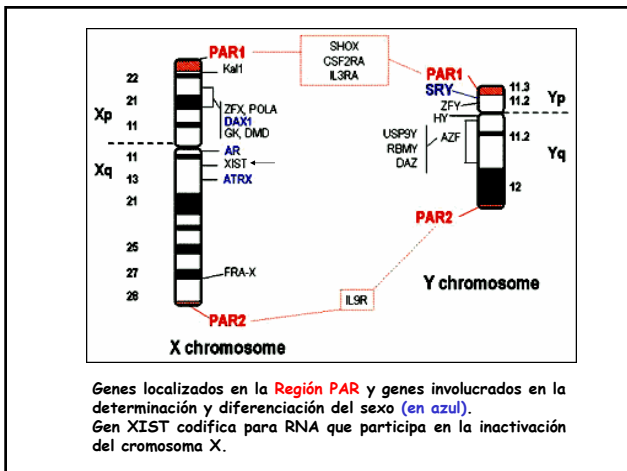
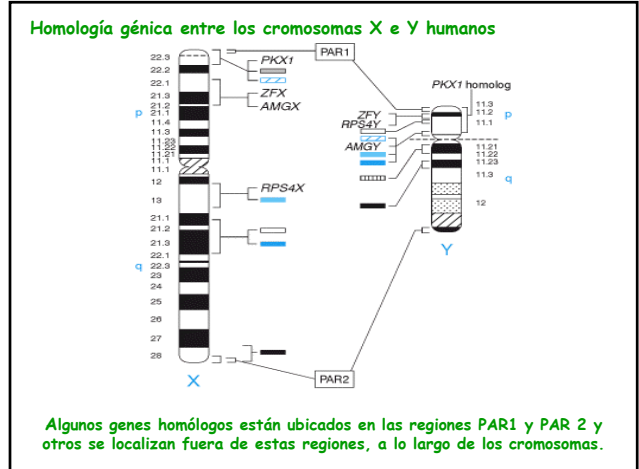
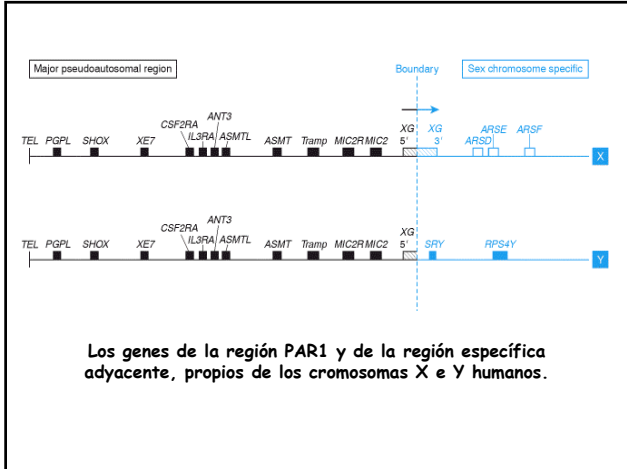
Cromosomas sexuales humanos (X-Y) vistos al microscopio electrónico de barrido.

Cariotipo humano de un varón bandeado C



El cromosoma Y presenta una banda C extensa en la región distal del brazo q. Esta banda revela heterocromatina constitutiva caracterizada por estar constituida por DNA satélite (no transcribe)





Observaciones genéticas y citológicas que condujeron a la hipótesis de la inactivación de uno de los cromosomas X en las hembras de mamíferos (Mary Lyon, 1971)

- ❖ En las células de las hembras de mamíferos, que tienen 2 cromosomas X (XX) y en las masculinas que tienen sólo uno (XY), se detectan las mismas cantidades de productos codificados por genes ligados al cromosoma X.
- ❖ En los núcleos de las hembras de mamíferos se detecta 1 corpúsculo ovalado apegado a la envoltura nuclear; en los núcleos de los machos de mamíferos no se detecta ningún corpúsculo ovalado.

Corpúsculo ovalado = corpúsculo de Barr = cromatina condensada
 N° de corpúsculos de Barr = N° de cromosomas X - 1.

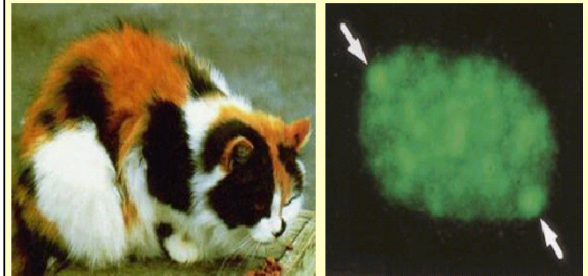
- ❖ El color del pelaje de los gatos está determinado por una pareja de genes codominantes ligados al X. Aunque el pelaje puede ser negro, rojo o manchado (negro/rojo), sólo las hembras pueden presentar pelaje manchado, los machos tienen pelaje negro o rojo, pero nunca son manchados.

En núcleos de células somáticas en la hembras de mamíferos se observa lo siguiente:



Figure 7-3 Sex chromatin in the epithelial cells of the human buccal mucosa. Arrows point to the sex chromatin at the nuclear membrane. The male cell (right) shows no sex chromatin. These photographs appeared in the original paper describing the buccal mucosa technique for observation of the sex chromatin. (From Moore and Barr 1955. Lancet 2:57-58.)

Cromatina de Barr: corresponde a un cromosoma X condensado, cuyos genes no se expresan. Sólo uno de los cromosomas X transcribe su información genética



Gata hembra de pelaje moteado, heterocigota para el gen ligado al cromosoma X que determina color de pelaje.

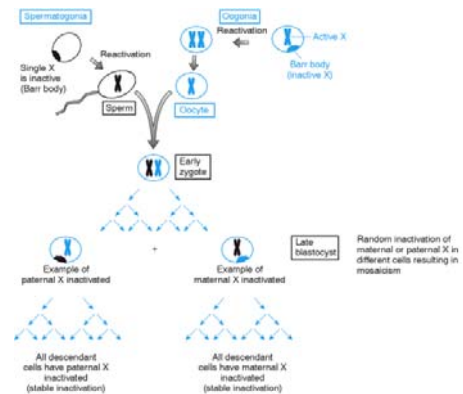
Núcleo con dos corpúsculos de Barr (flechas), indicando la existencia de un cariotipo con tres cromosomas X.

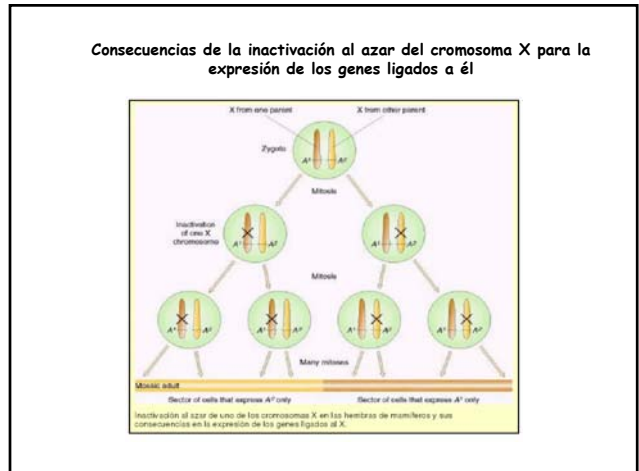
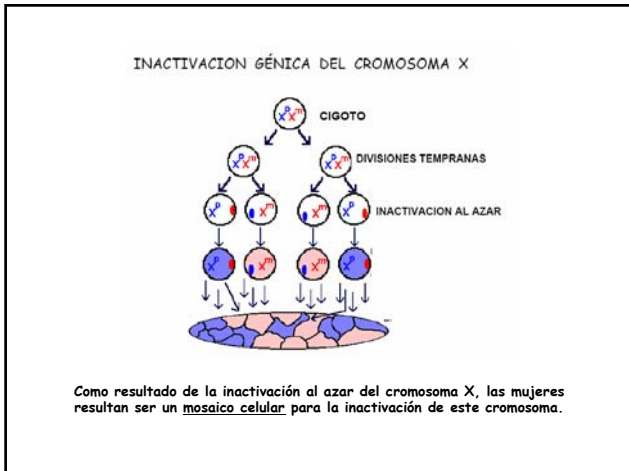
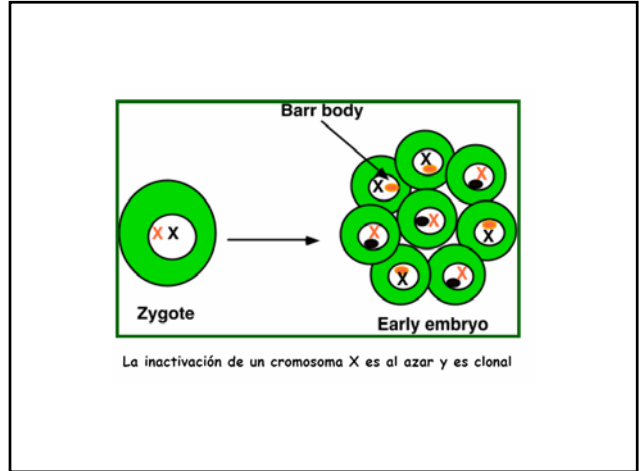
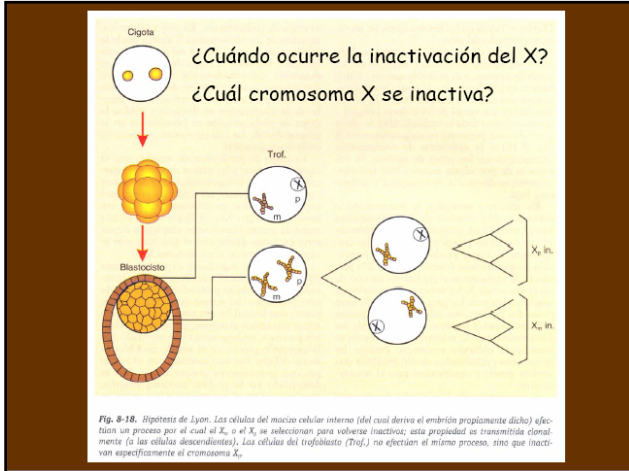
EN LOS GATOS, EL LOCUS QUE CODIFICA PARA "PIGMENTO DEL PELAJE" ROJO/NEGRO SE LOCALIZA EN EL CROMOSOMA X.



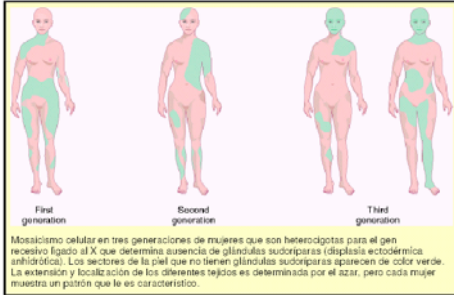
GATA HETEROCIGOTÁ para color de pelaje. Los alelos R y N son codominantes (R: rojo, N: negro) y ligados al cromosoma X. Color blanco: sistema genético distinto.

En las hembras de mamíferos se inactiva al azar uno de los cromosomas X

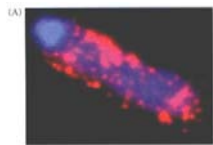
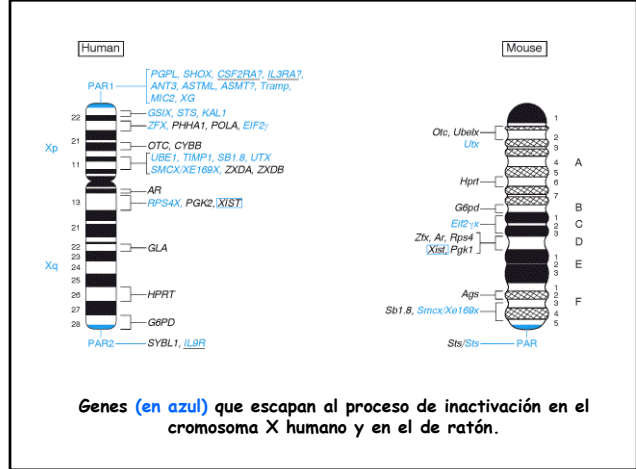




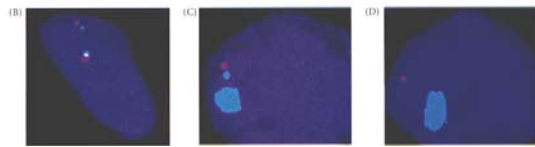
Mosaicismo celular en mujeres heterocigotas para un gen recesivo ligado al cromosoma X que determina ausencia de glándulas sudoríparas en la piel.
 (en verde sectores de la piel que carecen de glándulas sudoríparas).



- ❖ ¿Qué alelo del gen lleva el cromosoma X que está activo en los sectores de la piel sin glándulas sudoríparas (de color verde en el esquema)?
- ❖ ¿Y en los sectores de la piel con glándulas sudoríparas (de coloración normal en el esquema)?

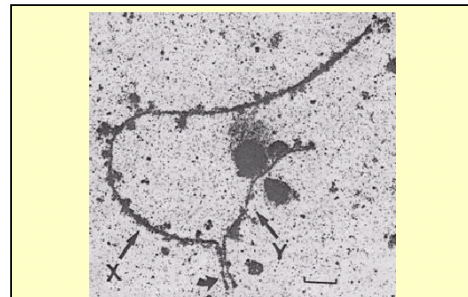


A) El RNA *Xist* (rojo) se asocia con el cromosoma X (azul) que lo transcribe, recubriéndolo, condensándolo e inactivándolo genéticamente.



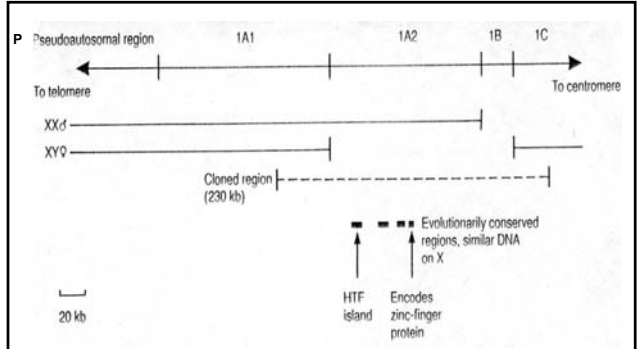
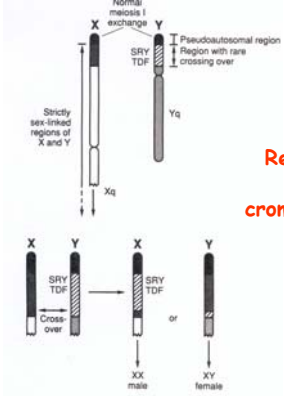
B - D) Células embrionarias XX de ratón (en azul oscuro) en proceso de diferenciación e inactivación de uno de sus cromosomas X; *Xist* RNA en azul claro y mRNA de *Pgf* (fosfoglicerato kinasa, enzima determinada por gen ligado al cromosoma X), en rojo.

Apareamiento de los cromosomas sexuales humanos durante la meiosis I



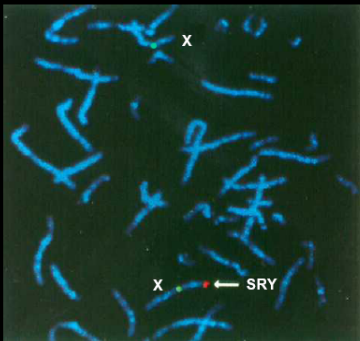
Bivalente sexual humano en el paqueto de la profase meiótica. Se puede observar la región de apareamiento, circunscrita al extremo de los brazos cortos de ambos cromosoma (flecha gruesa), y las regiones no apareadas del X y del Y (flechas más delgadas).

Recombinación normal y anormal entre los cromosomas X e Y humanos y sus consecuencias



La región determinante del testículo en el DNA del cromosoma Y humano (modificado de Page et al., Cell 51, 1091-1104, 1987).

XX, varón: identificación de SRY con FISH



Anomalías de los cromosomas sexuales

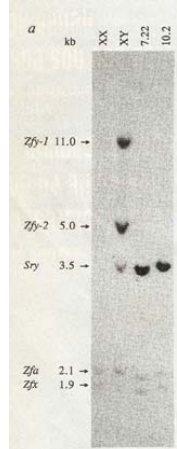
SEXO	SINDROME	CARIOTIPO	INCIDENCIA APROX.
MASCULINO	KLINEFELTER	47,XXY	1/1000 HOMBRES
		48,XXXYY	1/25000 HOMBRES
	SINDROME XYY	47,XYY	1/1000 HOMBRES
XX, HOMBRE		46, XX	1/20000 HOMBRES
		Total:	1/400 HOMBRES
FEMENINO	TURNER	45,X	1/10000 MUJERES
	TRISOMÍA X	47, XXX	1/1000 MUJERES
	XY, MUJER	46,XY	1/20000 MUJERES
TOTAL:			1/650 MUJERES

* XX, HOMBRE- XY, MUJER: REVERSIÓN DE SEXO= SEXO CROMOSÓMICO NO SE CORRELACIONA CON SEXO OBSERVADO

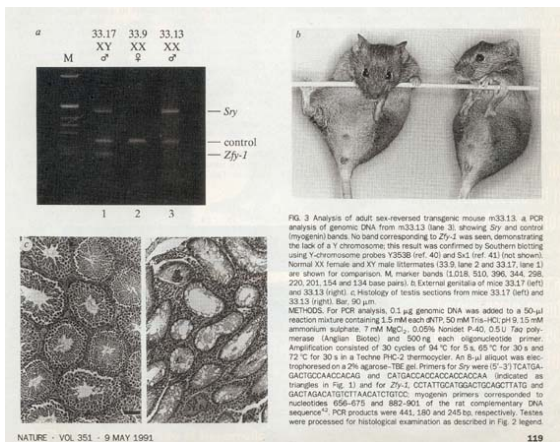
Análisis del Fragmento 741, que contiene el gen Sry, en embriones de ratón a los 14 días después de la transferencia

Nº de Embriones	Cromatina Sexual	Sry	Zfy	Cariotipo Deducido	Transgenia	Sexo Fenotípico
63	+	-	27/40 ND	XX	-	Hembra
27	-	+	+	XY	ND	Macho
58	-	ND	ND	XY	ND	Macho
2	-	-	-	XO	-	Hembra
6	+	+	-	XX	+	Hembra
2	+	+	-	XX	+	Macho
Total	158					

*Indica que 4 de estos embriones fueron mosaicos para la transgenia.
(Modificado de Koopman P. et al., Nature 351: 117-121, 1991).

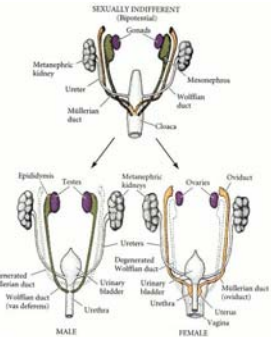


Análisis mediante Southern-blot del DNA de embriones de ratón XX, fenotípicamente machos, que serían transgénicos y de sexo revertido (individuos 7.22 y 10.2).



NATURE - VOL 351 - 9 MAY 1991

119



Formación de las gónadas y de los conductos reproductivos en mamíferos.

SEXUALLY INDIFFERENT (Dipotential) Gonads		
GENADS	Testis	Ovary
Gonadal type	Medullary (internal)	Cortical (external)
SEXUALS		
Ducts	Wolffian	Müllerian
Enduring duct for germ cells		
Duct differentiation	Vas deferens, epididymis, seminal vesicle	Oviduct, uterus, cervix, upper portion of vagina

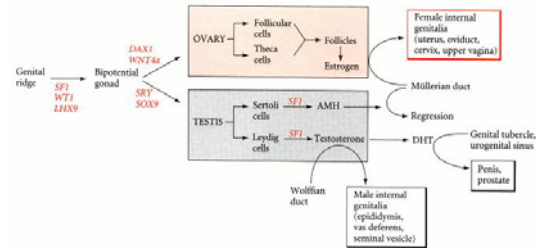
GENES CUYA FUNCIÓN ES NECESARIA PARA LA DIFERENCIACIÓN NORMAL DE LA GÓNADA.

SRY : Yp - PROTEÍNA DE 223 aa FUNCIÓN: FACTOR DE TRANSCRIPCIÓN, CON UN DOMINIO DE UNIÓN AL DNA (HMGHigh Mobility Group). Ausencia de este gen en individuos XY: reversión de sexo.

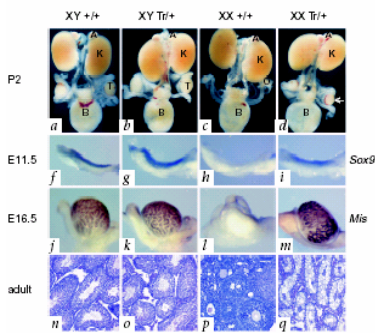
SOX9 : 17p - FACTOR DE TRANSCRIPCIÓN. (Participa en condrogénesis: expresión de solo un alelo de este gen: displasia campomélica con casos de reversión de sexo).

DAX1: Xp - Duplicación de este gen en individuos XY: reversión de sexo. Participaría en la diferenciación del ovario.

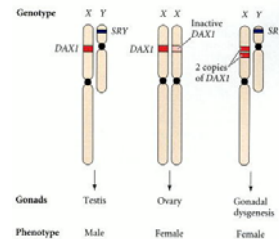
Otros genes WNT- 4, SF- 1, WT- 1



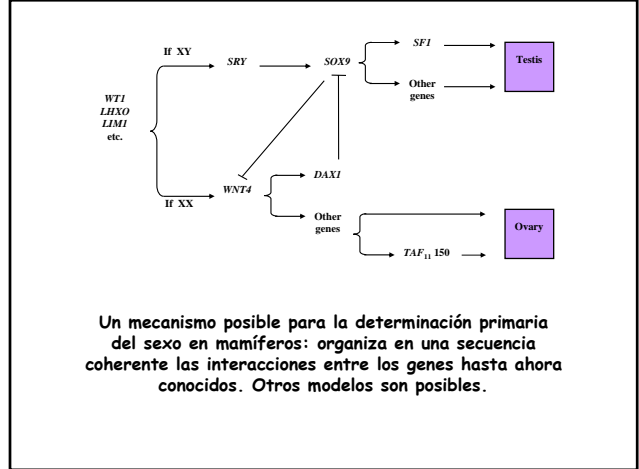
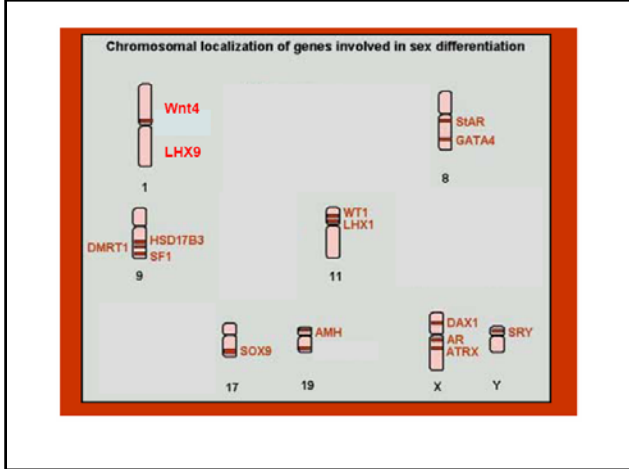
Cascadas de eventos que conducirían a la formación de los distintos fenotipos sexuales en mamíferos.



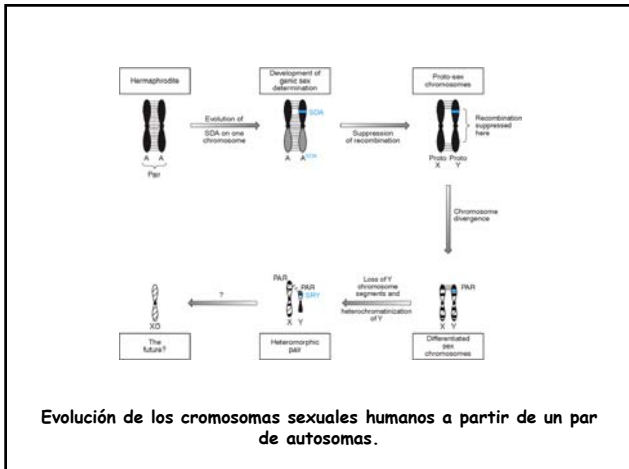
Capacidad del gen Sox9 para generar testículo: análisis en el aparato urogenital y en las gónadas de ratones silvestres y transgénicos.



DAX1: un gen ligado al cromosoma X que al estar en copia doble suprime la formación de testículo en los individuos XY.



Un mecanismo posible para la determinación primaria del sexo en mamíferos: organiza en una secuencia coherente las interacciones entre los genes hasta ahora conocidos. Otros modelos son posibles.



Evolución de los cromosomas sexuales humanos a partir de un par de autosomas.