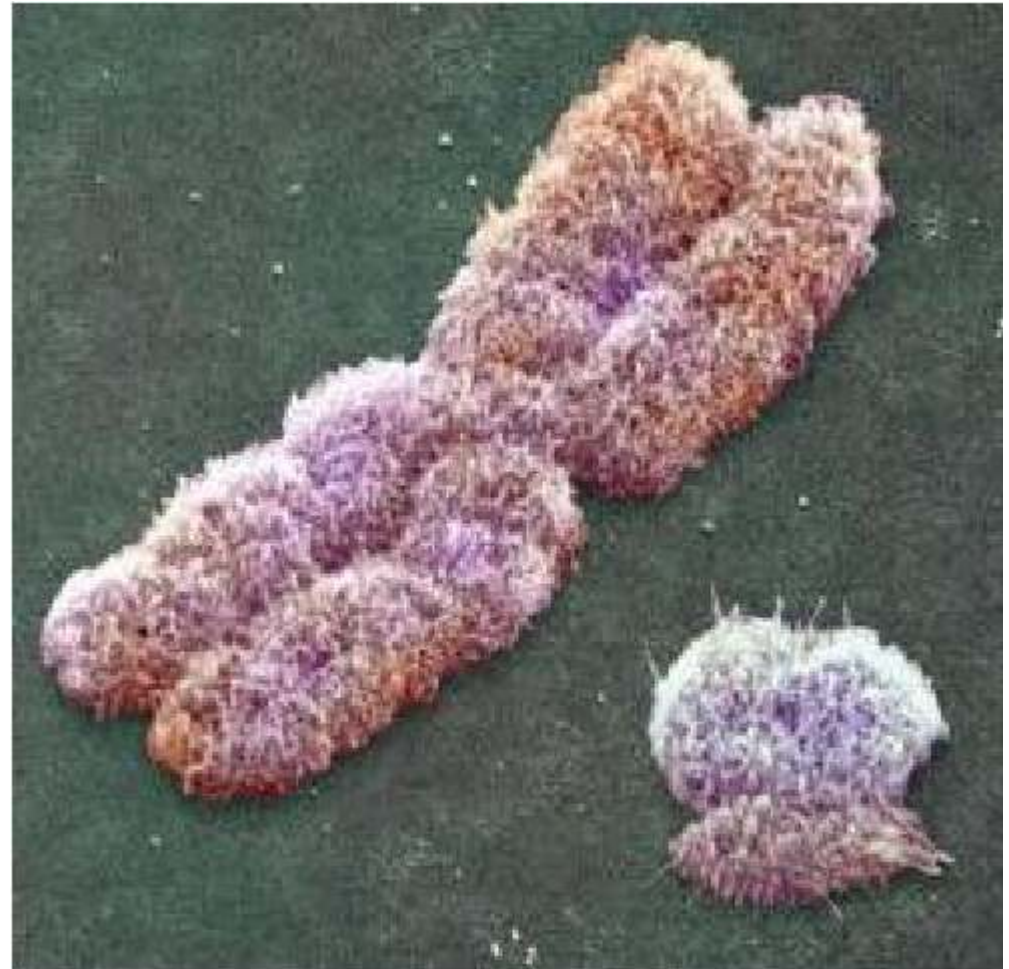


Tema 24.- HERENCIA DEL SEXO I

- **Compensación de dosis génicas para el cromosoma X (hipótesis de Lyon)**
- **Cromatina sexual**
- **Genética básica de la diferenciación sexual**

Los cromosomas sexuales tienen tamaño y forma diferente

- El cromosoma X es grande, contiene cerca del 5% del DNA genómico (155 Mb) (1000 genes aprox.)
- El cromosoma Y es muy pequeño, alrededor del 1% del DNA total del varón (60Mb) (150 genes aprox.)



Compensación de dosis para los genes del cromosoma X

Aunque los varones tienen una sola copia de cada gen ligada al cromosoma X, mientras que las mujeres tienen dos, la cantidad de producto génico en un varón o una mujer no difiere significativamente



Se compensan las dosis, igualándose la cantidad de proteína producida por los genes ligados al X en ambos sexos

Hipótesis de Lyon: inactivación del cromosoma X

- En todas las **células somáticas de las hembras** de los mamíferos, la inactivación de uno de los X es **aleatoria y estable**: las células que descienden de una, tienen su mismo X inactivo
- La inactivación se produce en las **primeras etapas del desarrollo embrionario** cuando existen pocas células
- Como consecuencia el fenotipo es **mosaico**

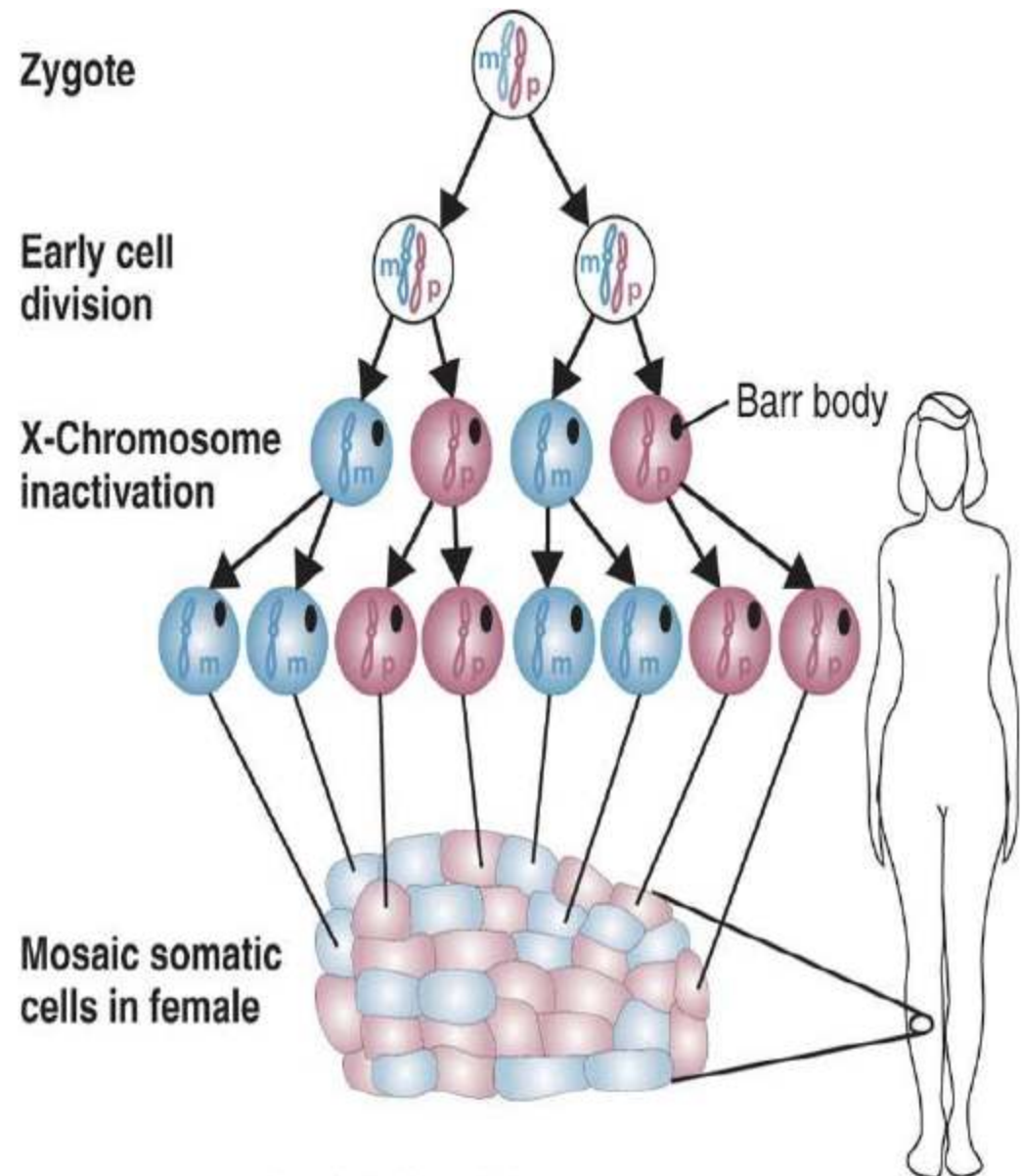
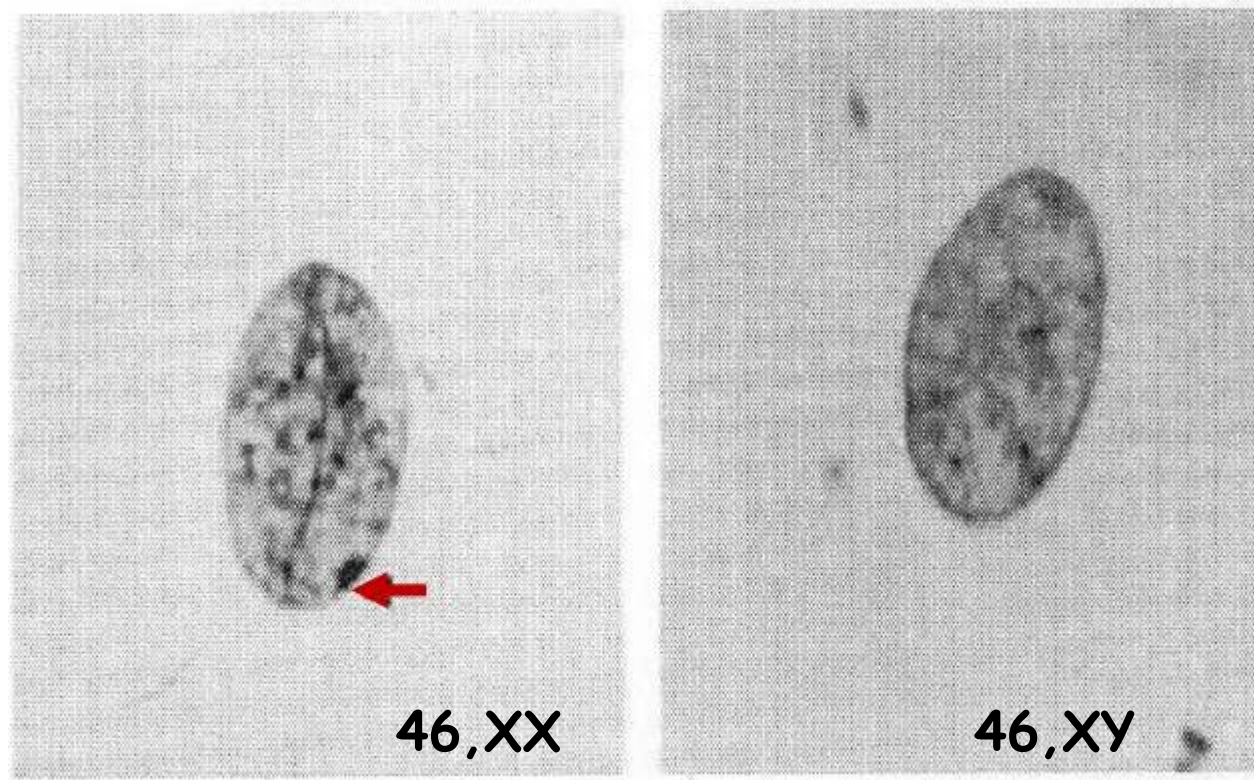


Fig. 5-1, Jorde 4^o Ed.

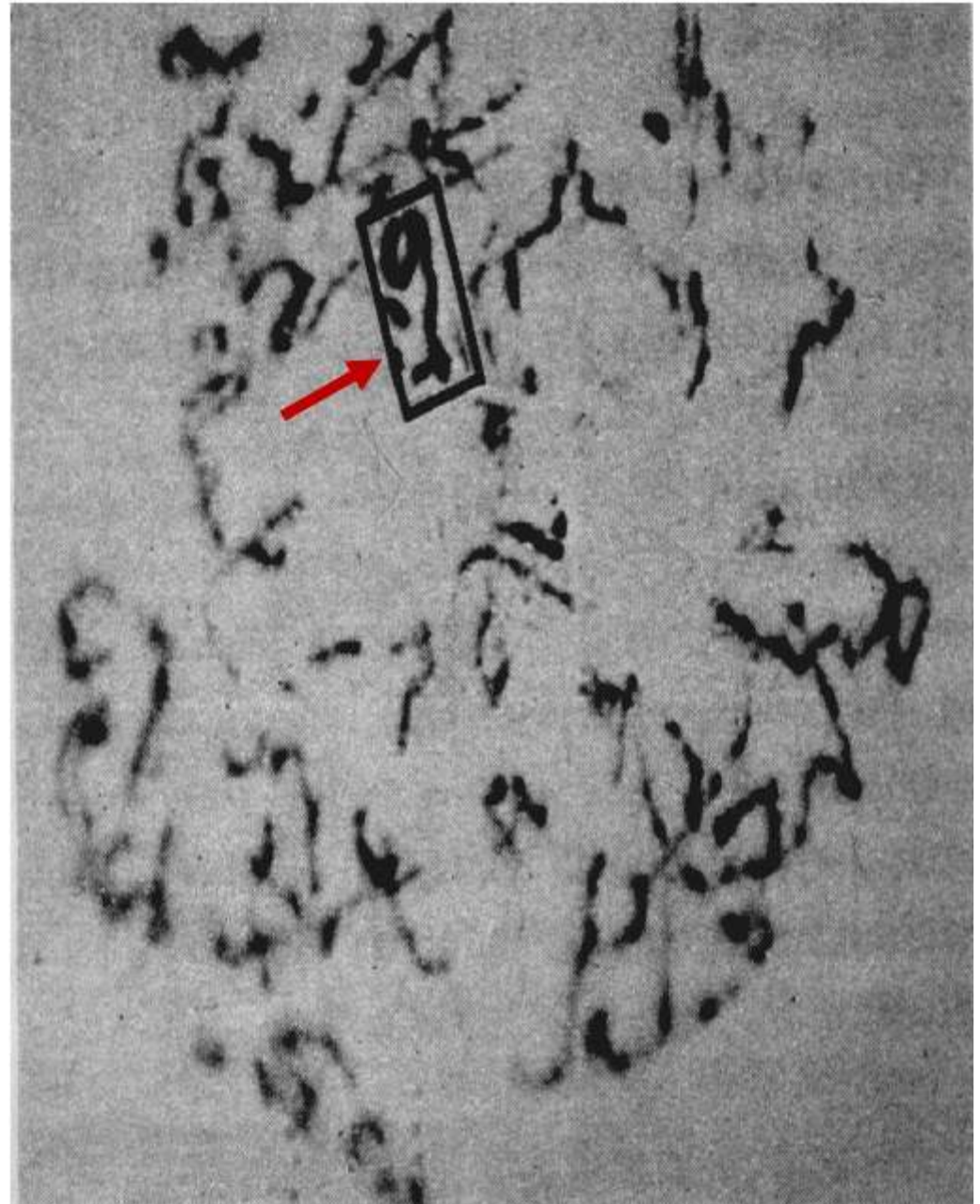
Inactivación del cromosoma X: cromatina sexual



- En interfase, el cromosoma X inactivo está condensado formando el **corpúsculo de Barr** o cromatina sexual
- El número de corpúsculos de Barr es igual al número de cromosomas X menos uno

Inactivación del cromosoma X

- En la mitosis, el cromosoma X inactivo se replica más tarde.
- El cromosoma X inactivo no transcribe: los varones y mujeres expresan los mismos genes del X.



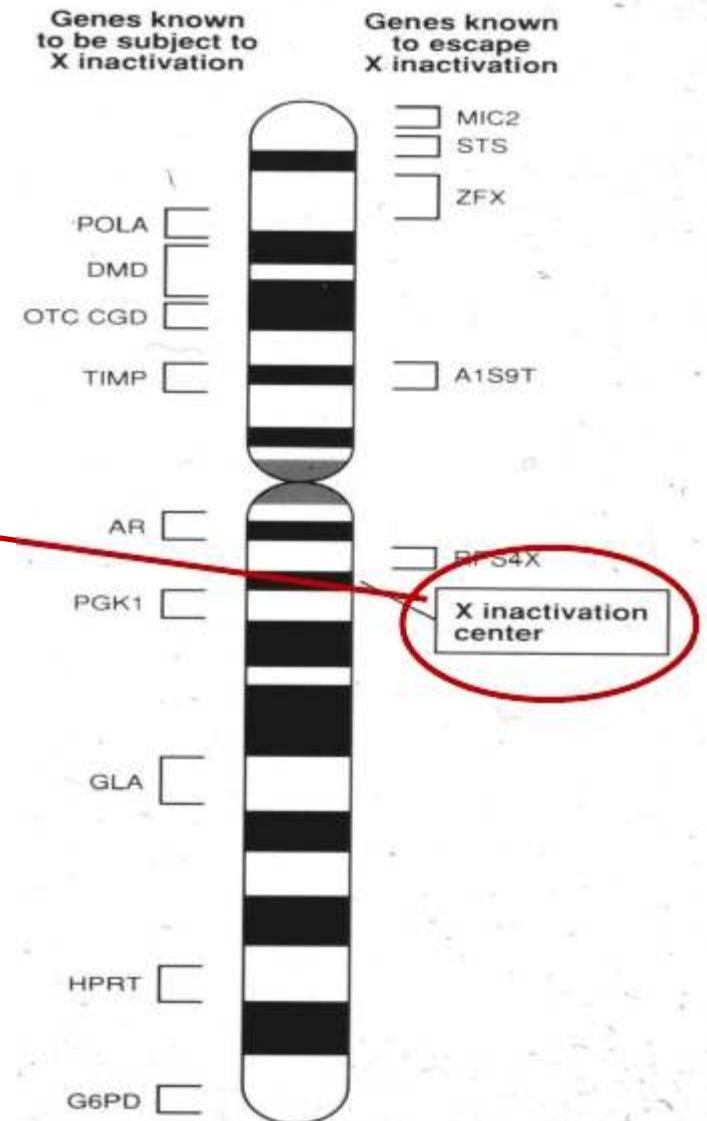
Hipótesis de Lyon

¿Cómo ocurre la compensación de dosis?

La inactivación comienza en una región del brazo largo del cromosoma X y posteriormente se extiende al resto del cromosoma

El responsable de este suceso **epigenético** es un centro de inactivación (gen **XIST**), que modula la replicación retardada y la condensación de la cromatina

Incluye la hipermetilación de dinucleótidos **CG** del ADN y la deacetilación y otras modificaciones de las histonas



¿Por qué las personas con más cromosomas X no tienen un fenotipo normal?

- No todos los genes del cromosoma X se inactivan
- Del 10-15% de los genes del X permanecen activos

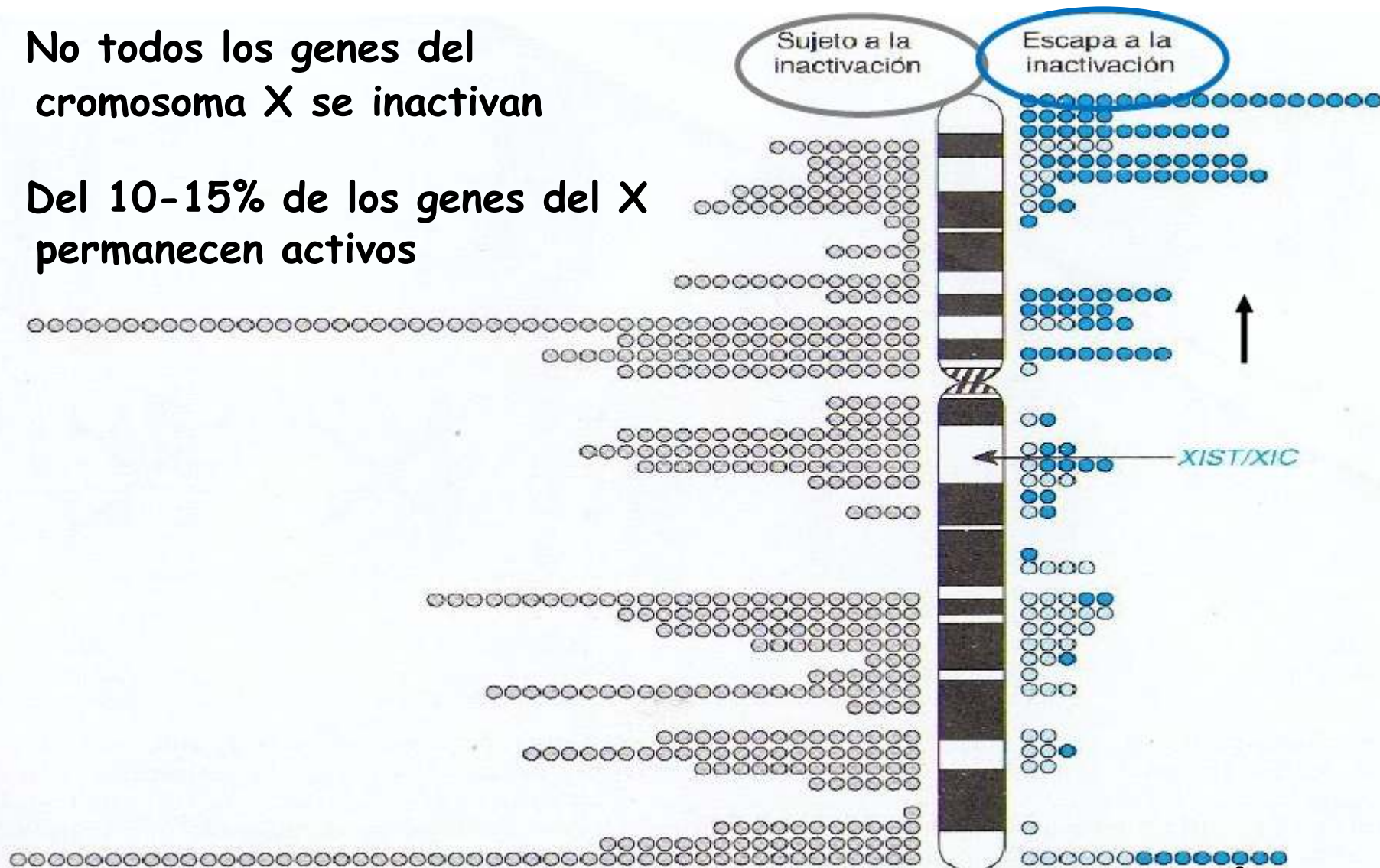
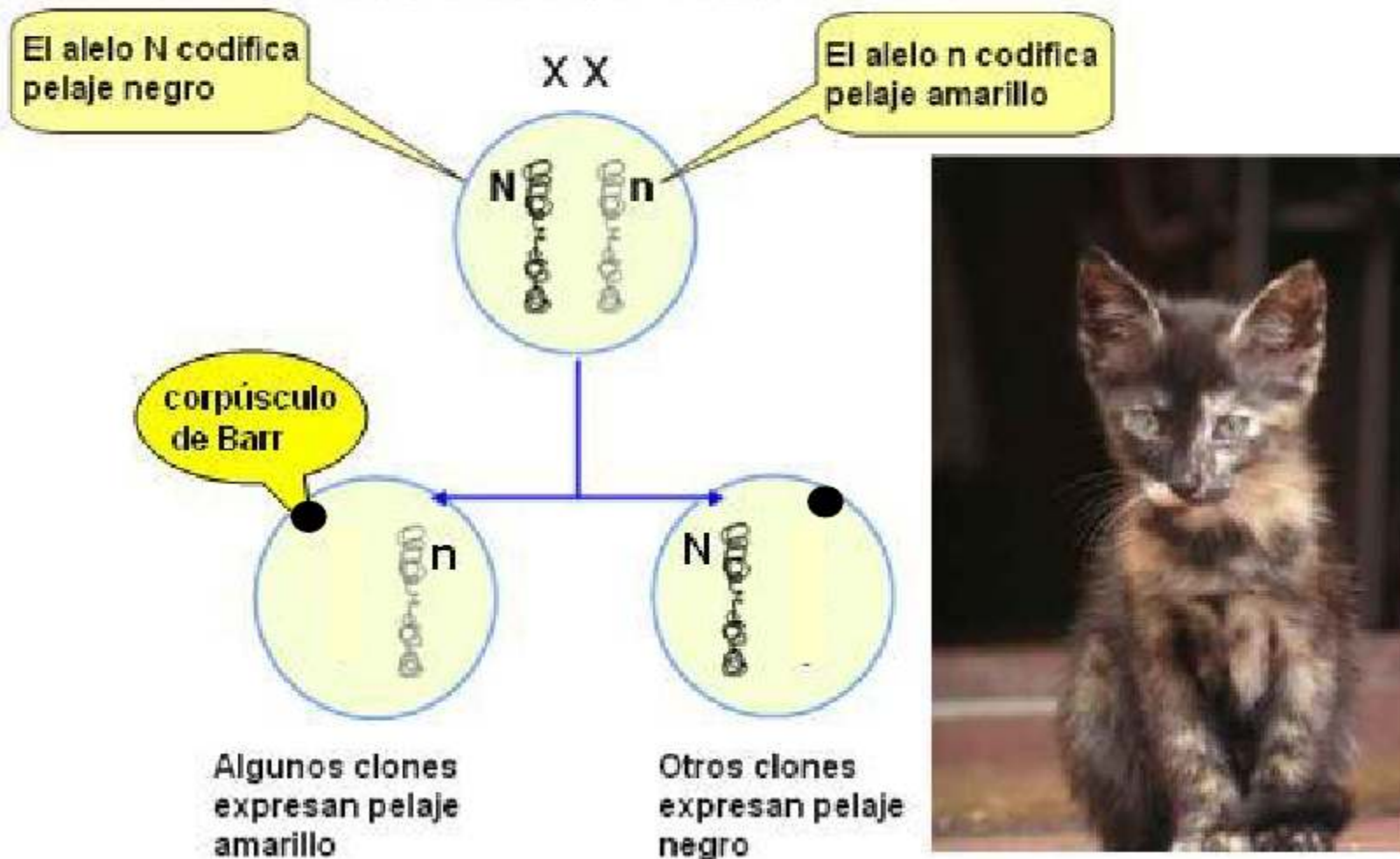


Fig. 6-15 Thompson 7ª Ed.

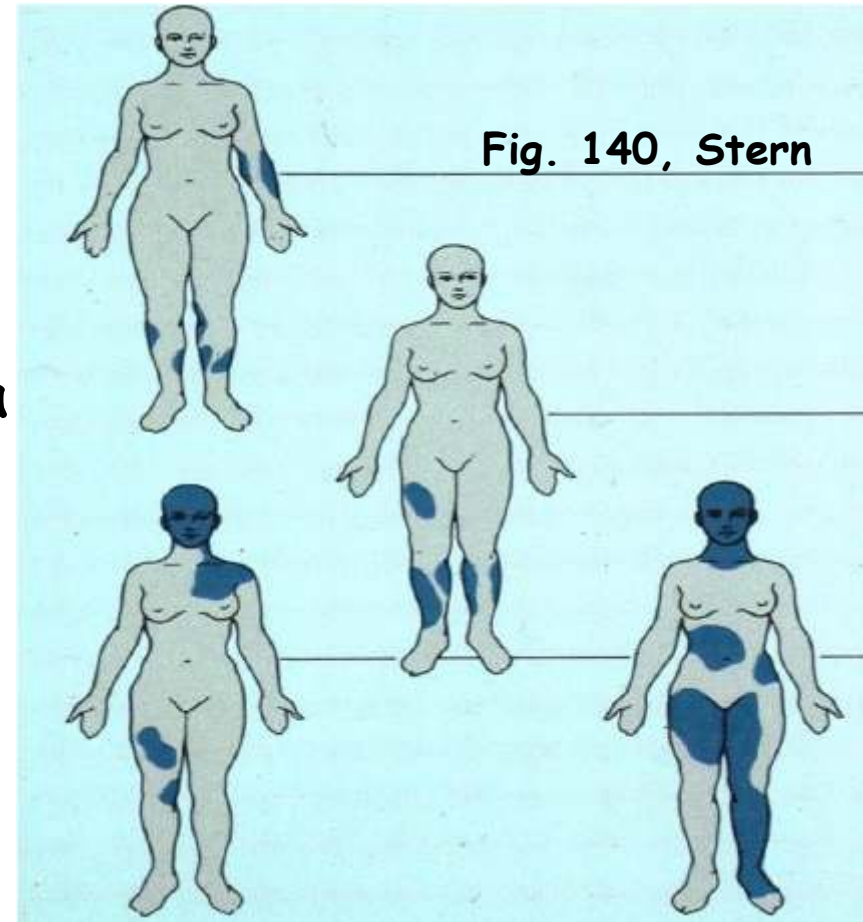
Las gatas calicó son mosaico para el color de la piel

En los gatos, el color del pelaje (amarillo o negro) es un rasgo ligado al X. Las hembras heterocigotas (Nn) tienen un pelaje manchado (carey), como resultado de la inactivación al azar de uno de los cromosomas X.



Inactivación a azar del cromosoma X: Mosaicismo.

Se produce una variación clínica en la expresión de los trastornos ligados al X en mujeres heterocigotas, dependiendo de las zonas de la piel en las que se ha inactivado al azar el cromosoma X



Displasia (organización anormal de células de un tejido) ectodermal:
mujeres heterocigotas, mosaico de zonas provistas y desprovistas de glándulas sudoríparas

Hipótesis de Lyon: resumen

- En las hembras, uno de los cromosomas X se inactiva de manera incompleta (inactivación del 85-90%) por un mecanismo **epigenético**.
- La **hipermetilación** del DNA junto con las **modificaciones en las histonas** contribuye a la inactivación de la cromatina.
- La consecuencia de este proceso es la **compensación de dosis génica para el cromosoma X** entre varones y mujeres
- La inactivación ocurre al **azar en las primeras etapas del Desarrollo embrionario**: el fenotipo de las mujeres será muy variable. En general, las mujeres están menos afectadas que los varones para caracteres de genes situados en el cromosoma X.
- **Mujeres heterocigotas** para genes localizados en el cromosoma X presentan un fenotipo "en **mosaico**"

Genética de la diferenciación sexual

- **Determinación sexual:** en la especie humana, la fecundación determina el sexo genético. Además existen genes básicos para el sexo localizados en autosomas.

La diferenciación en ovario o testículo se produce por acción coordinada y secuenciada de varios genes que producen el desarrollo de un ovario cuando no existe cromosoma Y o de un testículo si lo hay

- **Trastornos del desarrollo gonadal:** en algunos recién nacidos es difícil determinar el sexo debido a la existencia de genitales ambiguos
 - ✓ Pseudohermafroditismo: tejido gonadal de un sexo que no se corresponde con el aspecto externo
 - ✓ Hermafroditismo: tejido gonadal de ambos sexos

Diferenciación sexual

La presencia de un **cromosoma Y**, durante el desarrollo embrionario, dará lugar a un fenotipo de varón, con la formación de testículos; su ausencia dará lugar a la formación de ovarios

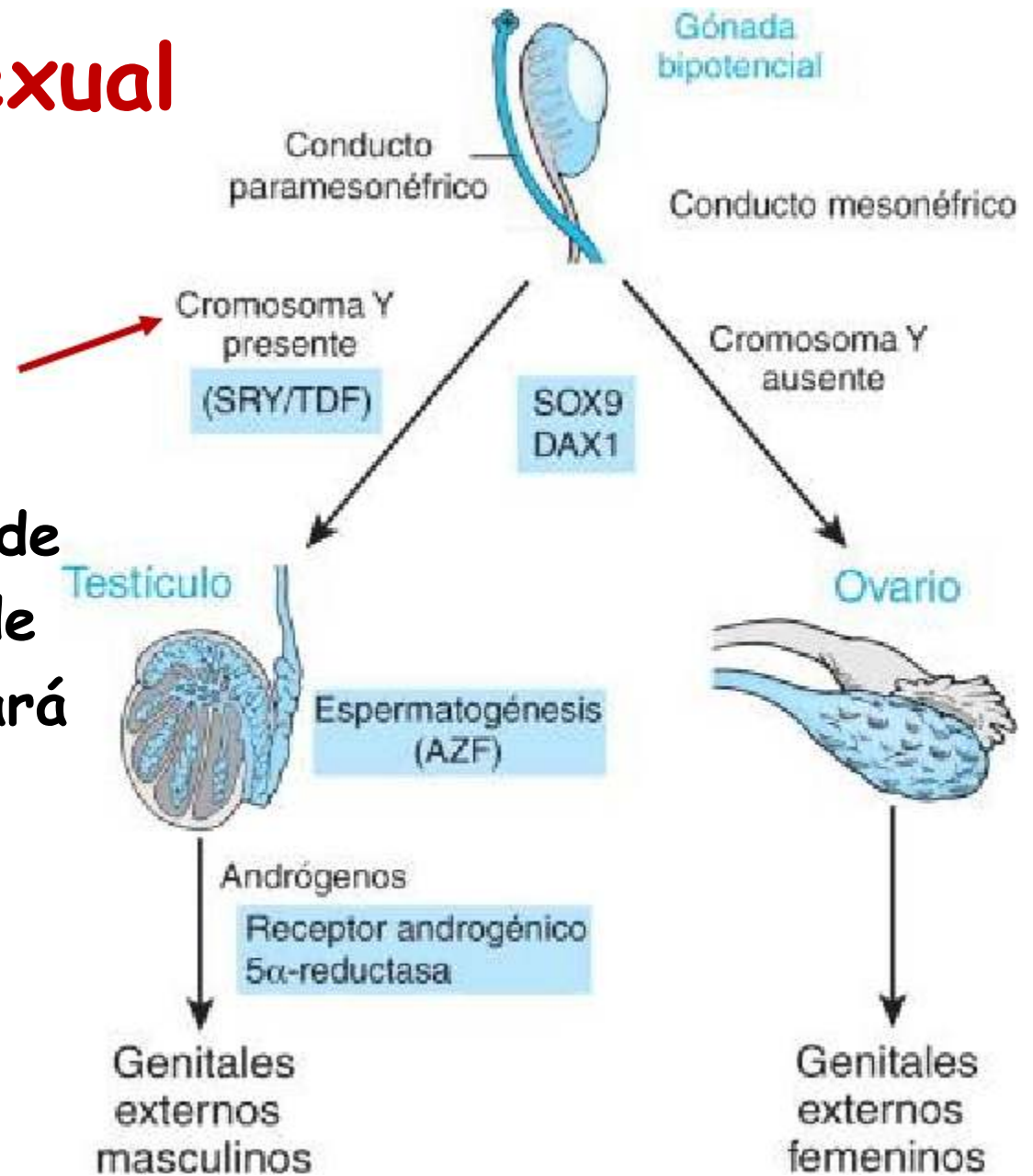


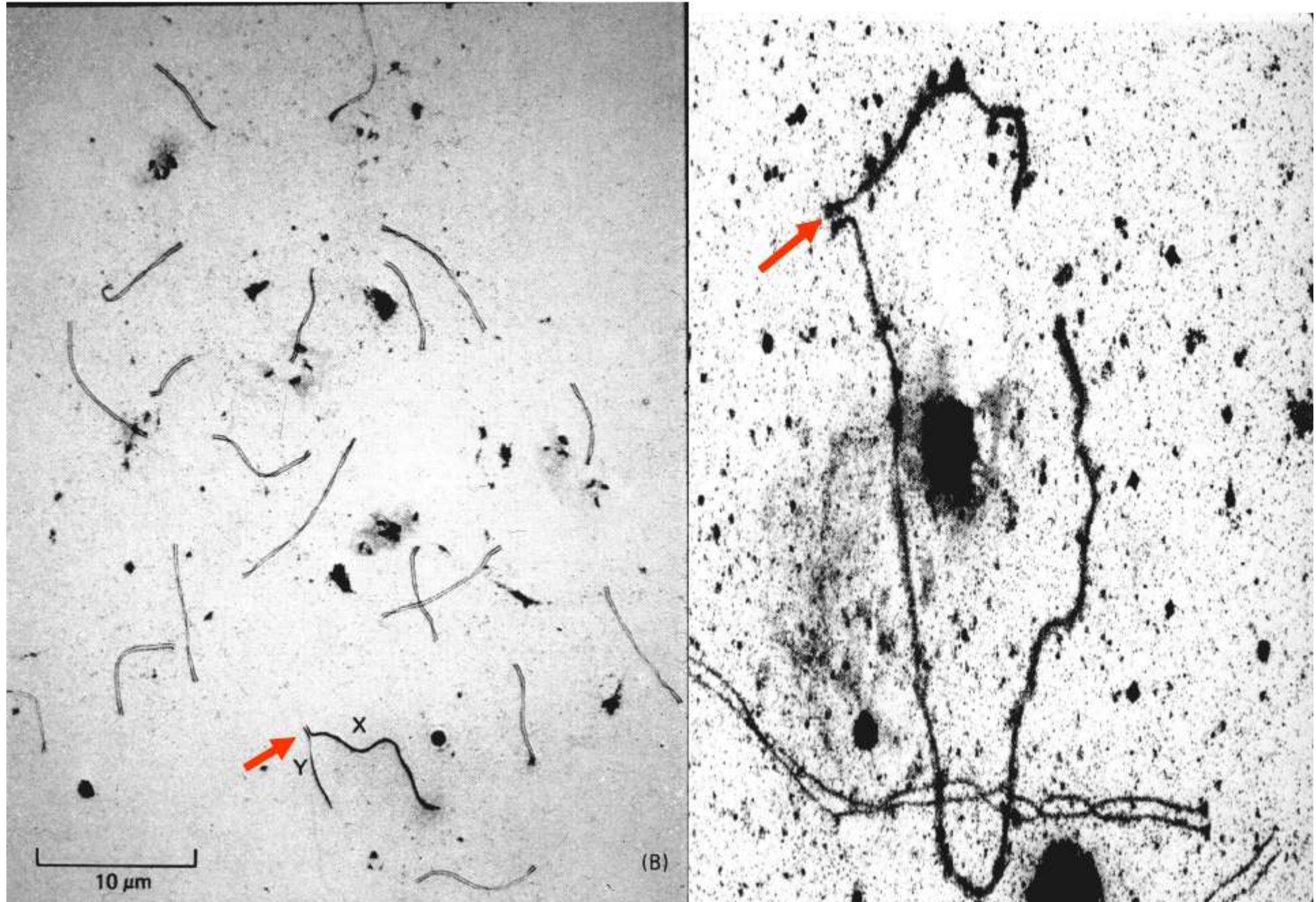
Fig.6-11, Thompson 7ª Ed.

Esquema de las etapas de la diferenciación sexual y de la diferenciación de las gónadas

Cromosomas X e Y

- Los cromosomas X e Y tienen una pequeña región homóloga, **pseudoautosómica** en el extremo distal de los brazos cortos
- Durante la meiosis en el par X-Y tiene que producirse **sobrecruzamiento** en la región pseudoautosómica de ambos cromosomas, pero no fuera de esa región

Meiosis de los cromosomas X e Y



Región homóloga de los cromosomas X e Y

- **SRY** (1990) es determinante para la formación del testículo. Está situado en los brazos cortos del cromosoma Y próximo a la región pseudoautosómica
- **SRY** desencadena una serie de episodios que afectan a la expresión de otros genes fundamentales para la determinación sexual

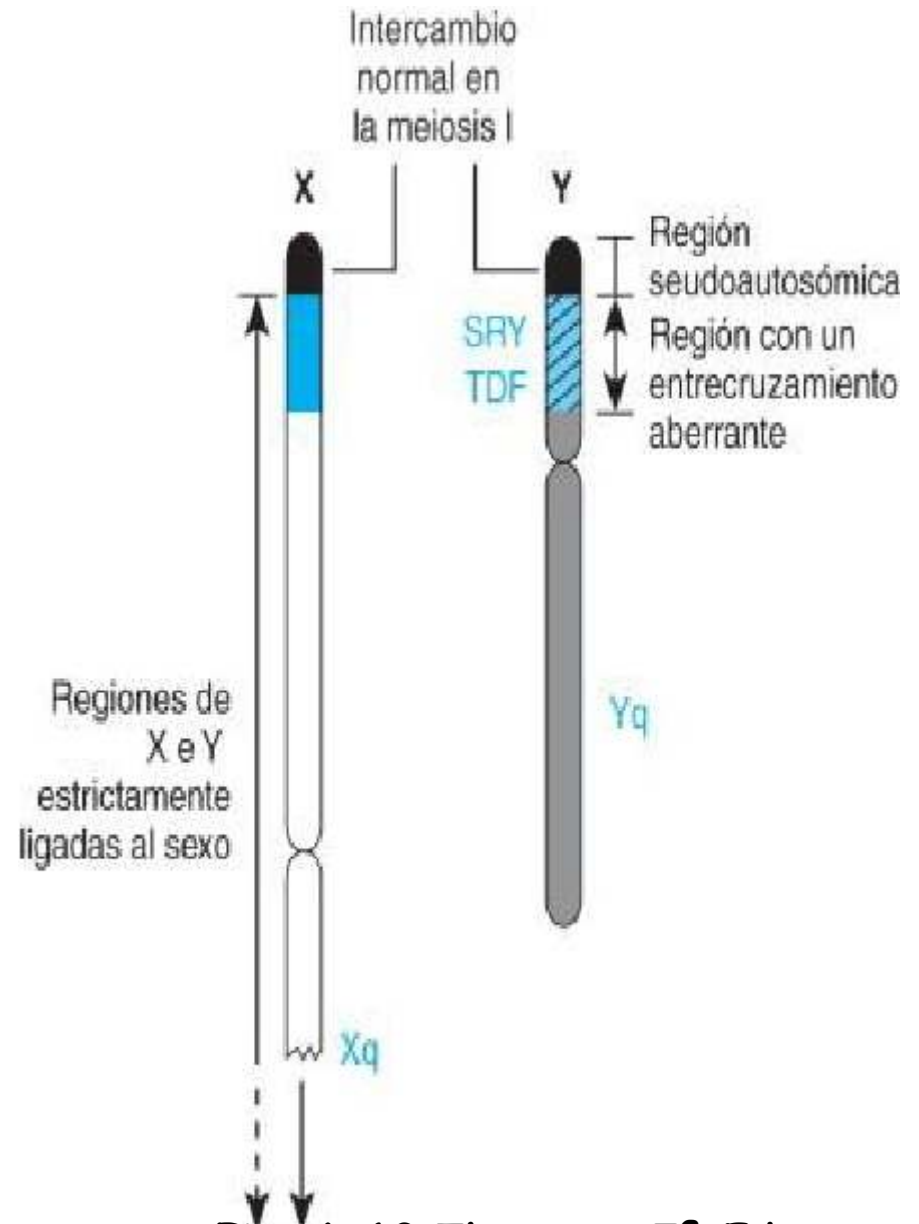
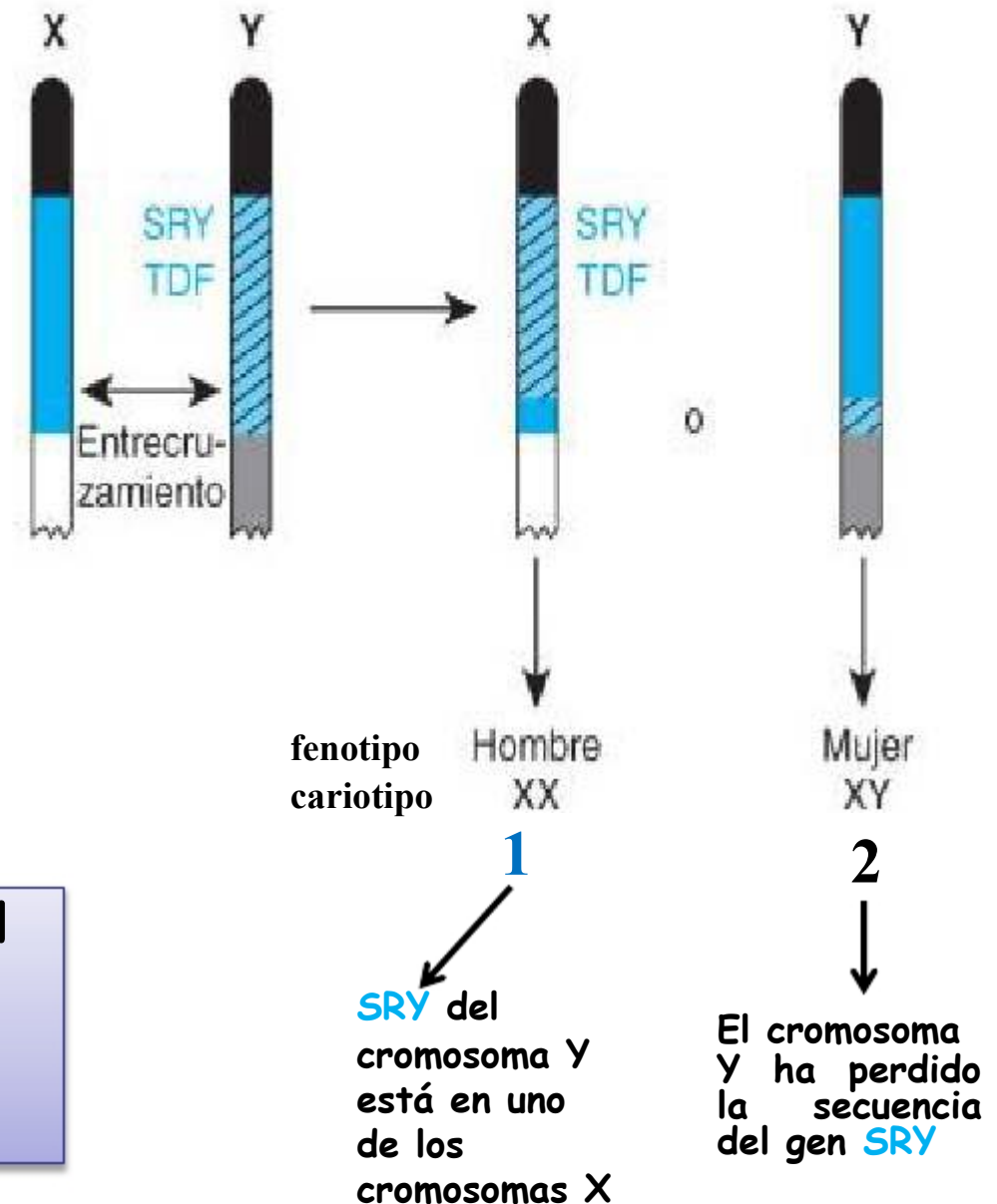


Fig. 6-12 Thompson 7ª Ed.

Sobrecruzamientos anómalos

- En 1/20.000 RNV se produce un sobrecruzamiento anómalo, fuera de la región pseudoautosómica entre el X y el Y
- Además pueden ocurrir mutaciones en la secuencia SRY



El cambio de posición del SRY al cromosoma X causa una proporción importante de los hermafroditismos.

Fig. 6-12 Thompson 7ª Ed.

Pseudohermafroditismos

Masculinos (46, XY)

Tejido gonadal masculino, genitales externos ambiguos o feminizados. Pueden deberse a:

- Mutacion en el receptor de androgenos que genera el Síndrome de feminización testicular o insensibilidad androgénica (recesiva ligada al X)
- Mutación del gen SOX 9 que impide la actuación del gen SRY (no se forman testículos)

Femeninos (46, XX)

Tejido gonadal femenino, genitales externos ambiguos o virilizados. La causa más frecuente es la Hiperplasia adrenal congénita (AR), en la que se produce un déficit importante de la 21-hidroxilasa que da lugar a elevación de andrógenos

Hermafroditismo

- Gónadas de los dos sexos en el mismo individuo: existe tejido ovárico y testicular
- La mayoría son 46,XX. Uno de los cromosomas X lleva el gen SRY como consecuencia de un sobrecruzamiento anómalo en la meiosis de un gameto paterno
- Mosaicos con dos líneas celulares 46,XX/46,XY. Pueden tener un ovario y un testículo, o mezcla de ambos
- Casi todos los hermafroditas son estériles