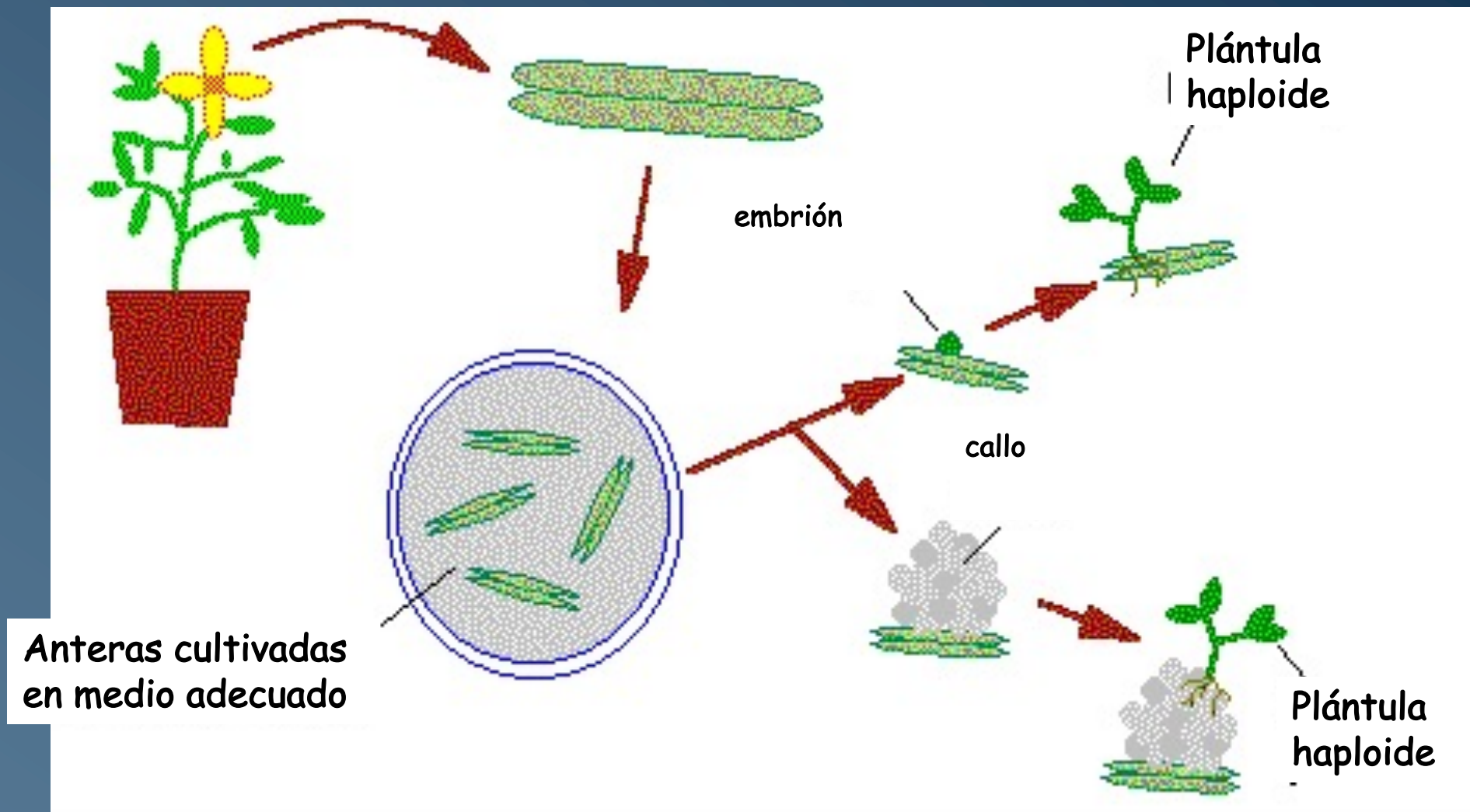


Disminución del vigor en monoploides



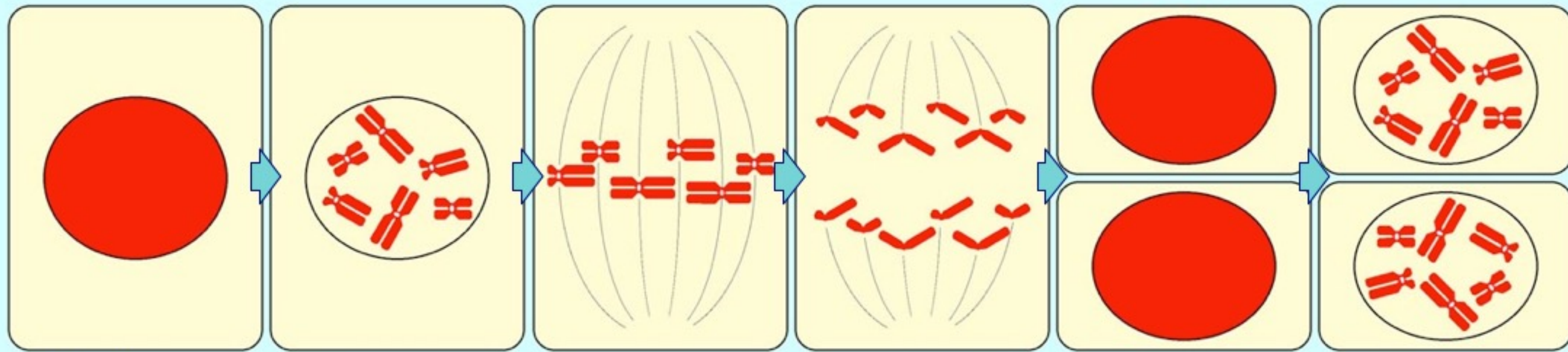
Obtención de monoploides



Cultivo de polen :brócoli, coliflor, repollo, coles de bruselas
Cultivo de antera: pimentón, berenjena, zanahoria
Cultivo de óvulos: cebolla, melón, pepino

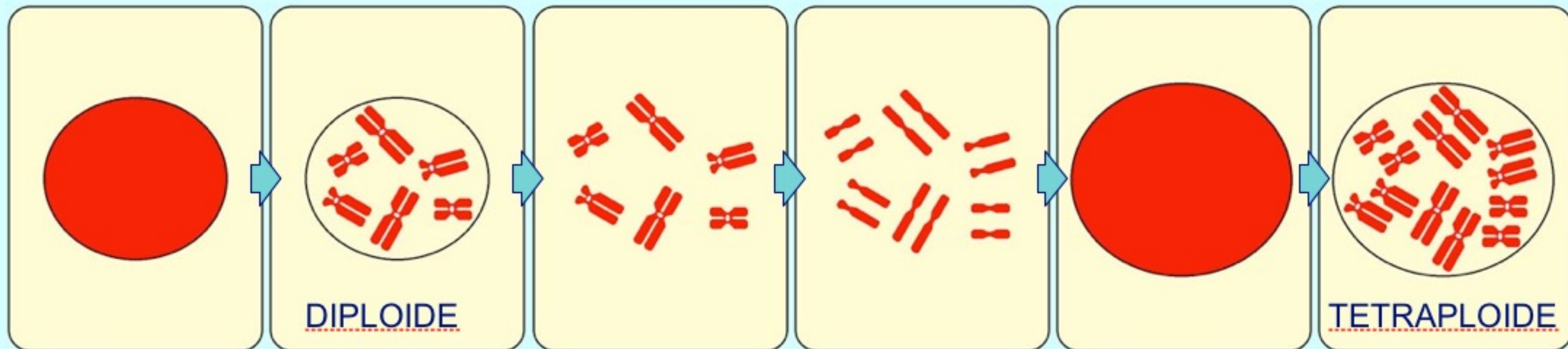
- Variantes cromosómicas - Poliploidía

- En las plantas, pueden obtenerse poliploides usando colchicina



Mitosis normal

- La colchicina desorganiza las fibras del huso

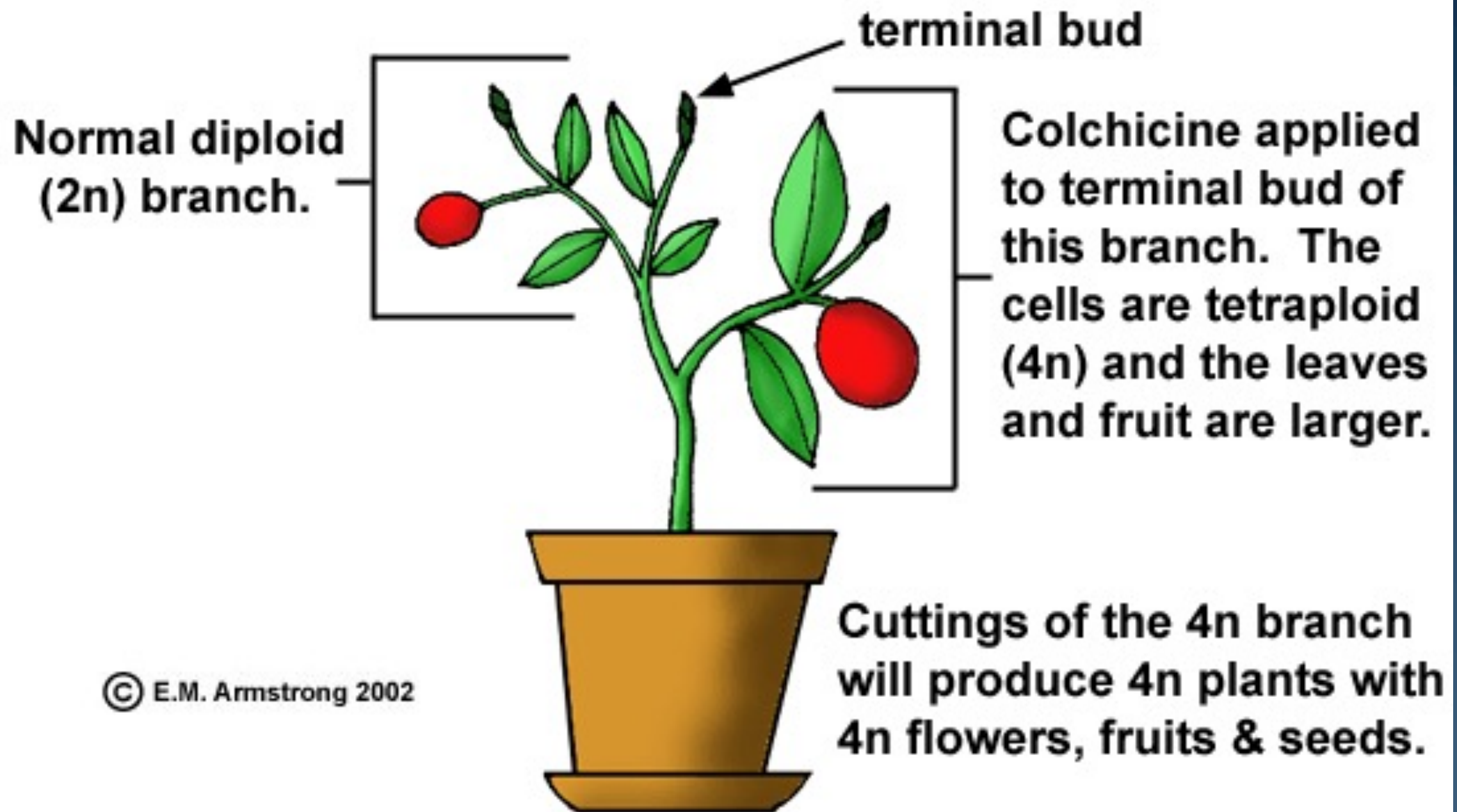


DIPLOIDE

TETRAPLOIDE

Mitosis con colchicina

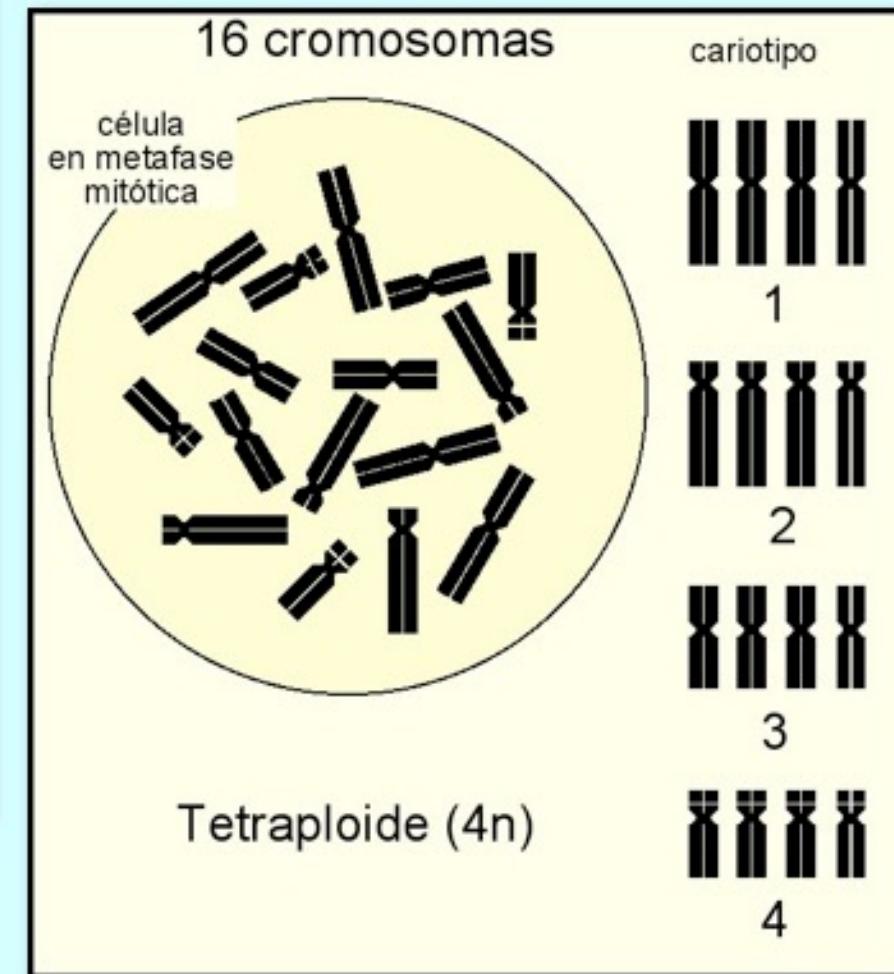
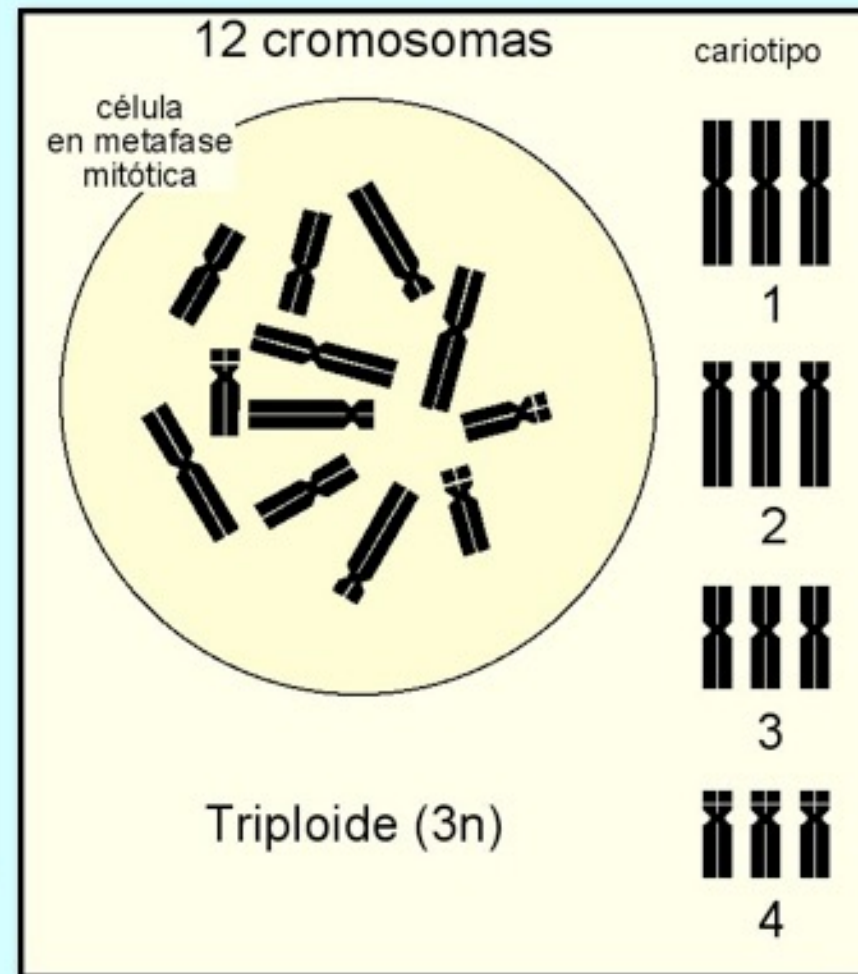
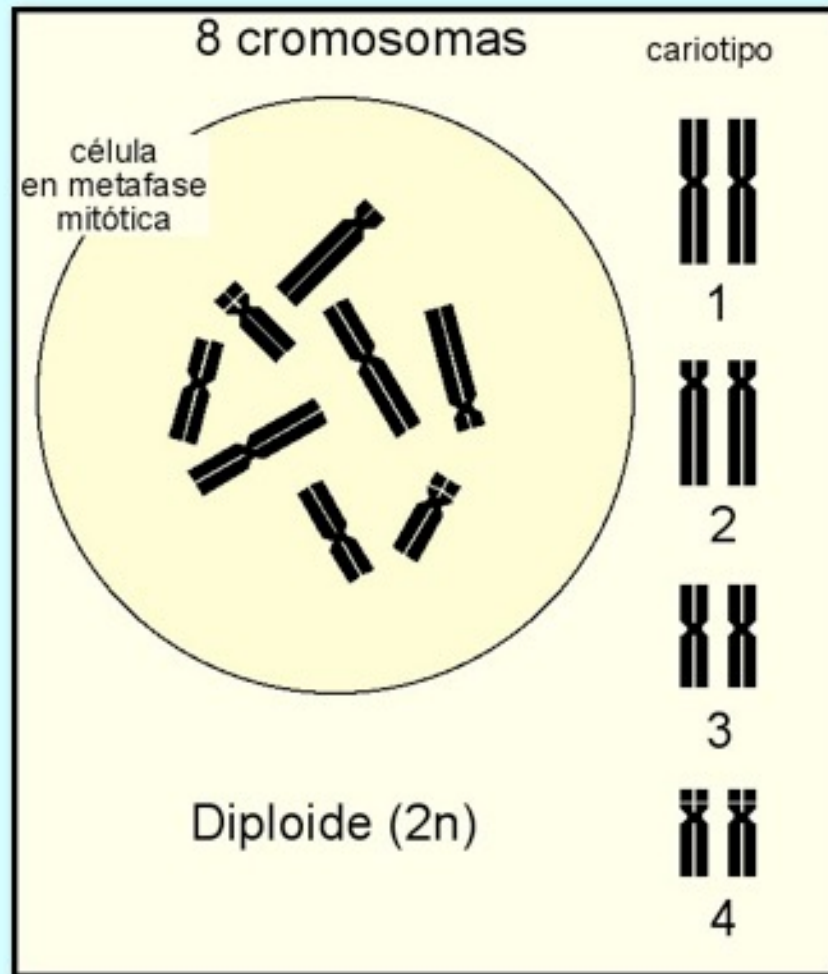
Producción de autopoliploides en plantas



- Variantes cromosómicas - Poliploidía

Pueden obtenerse triploides cruzando tetraploides x diploides

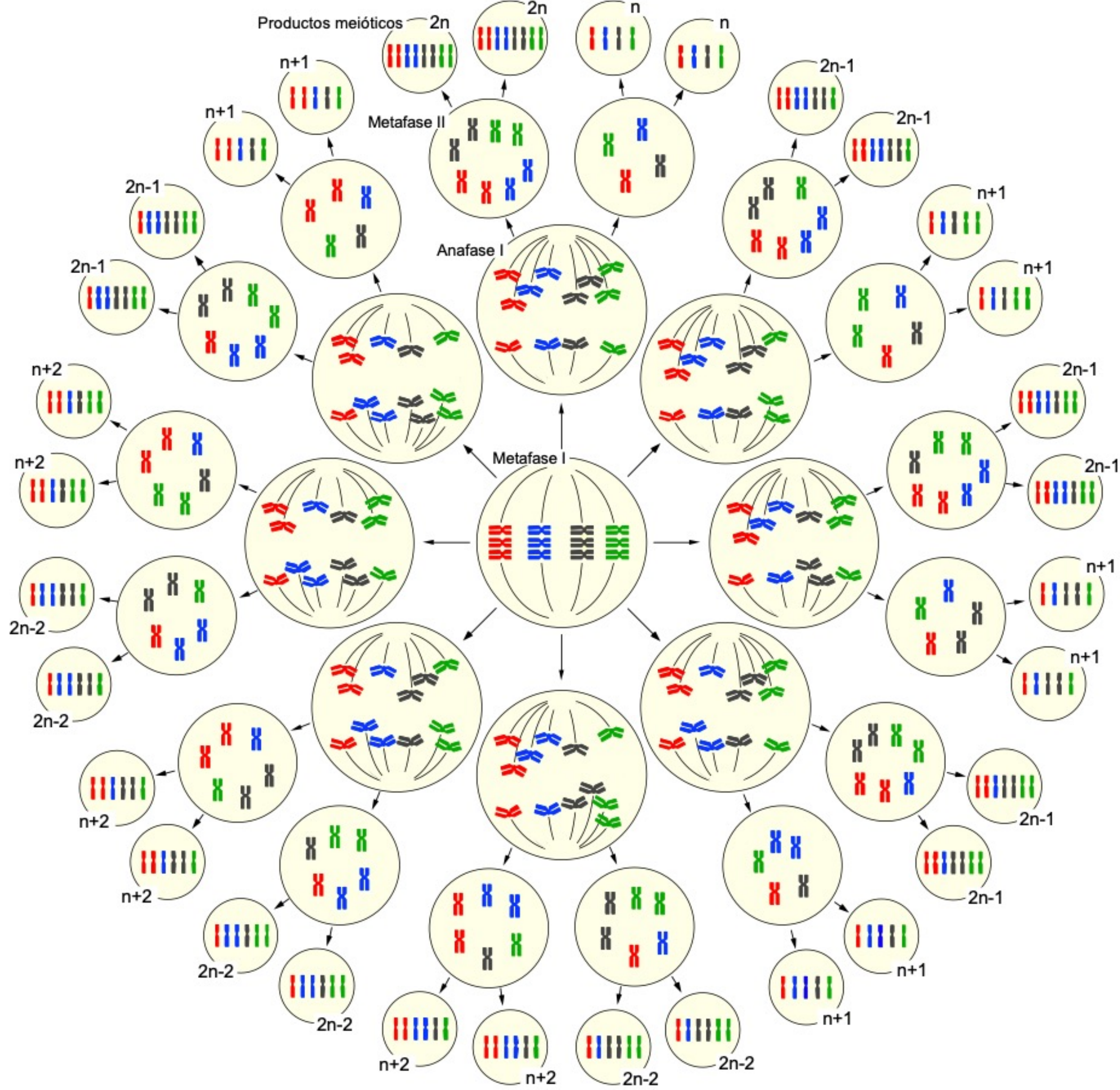
Pueden obtenerse tetraploides con colchicina



Los diploides son fértiles. Producen gametos con un juego de cromosomas

Los triploides son estériles. Producen gametos desequilibrados (con números variables de cromosomas)

Los tetraploides son fértiles. Producen gametos con dos juegos de cromosomas



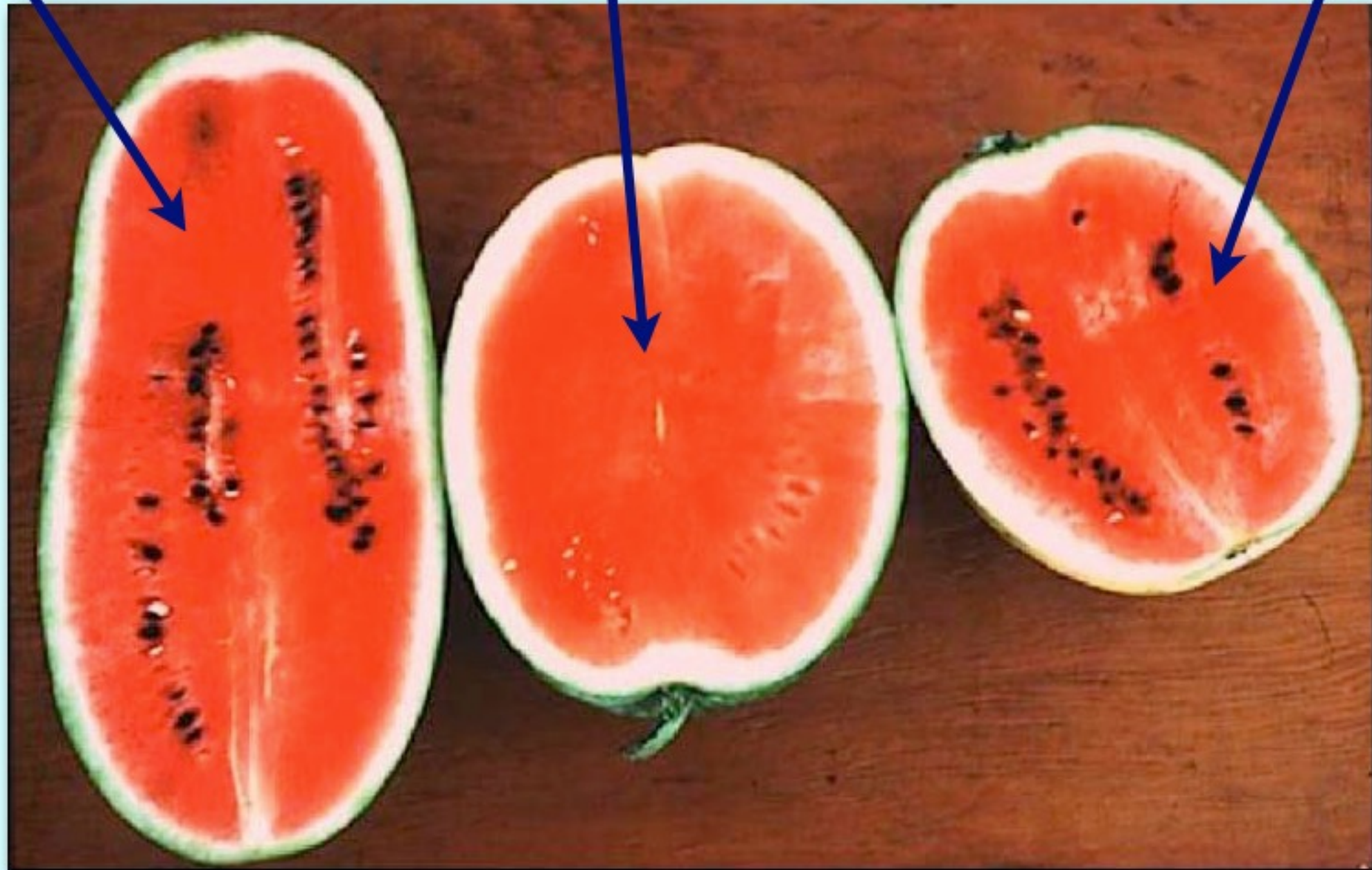
- Variantes cromosómicas - Poliploidía

Sandías sin pepitas

El híbrido es triploide, estéril

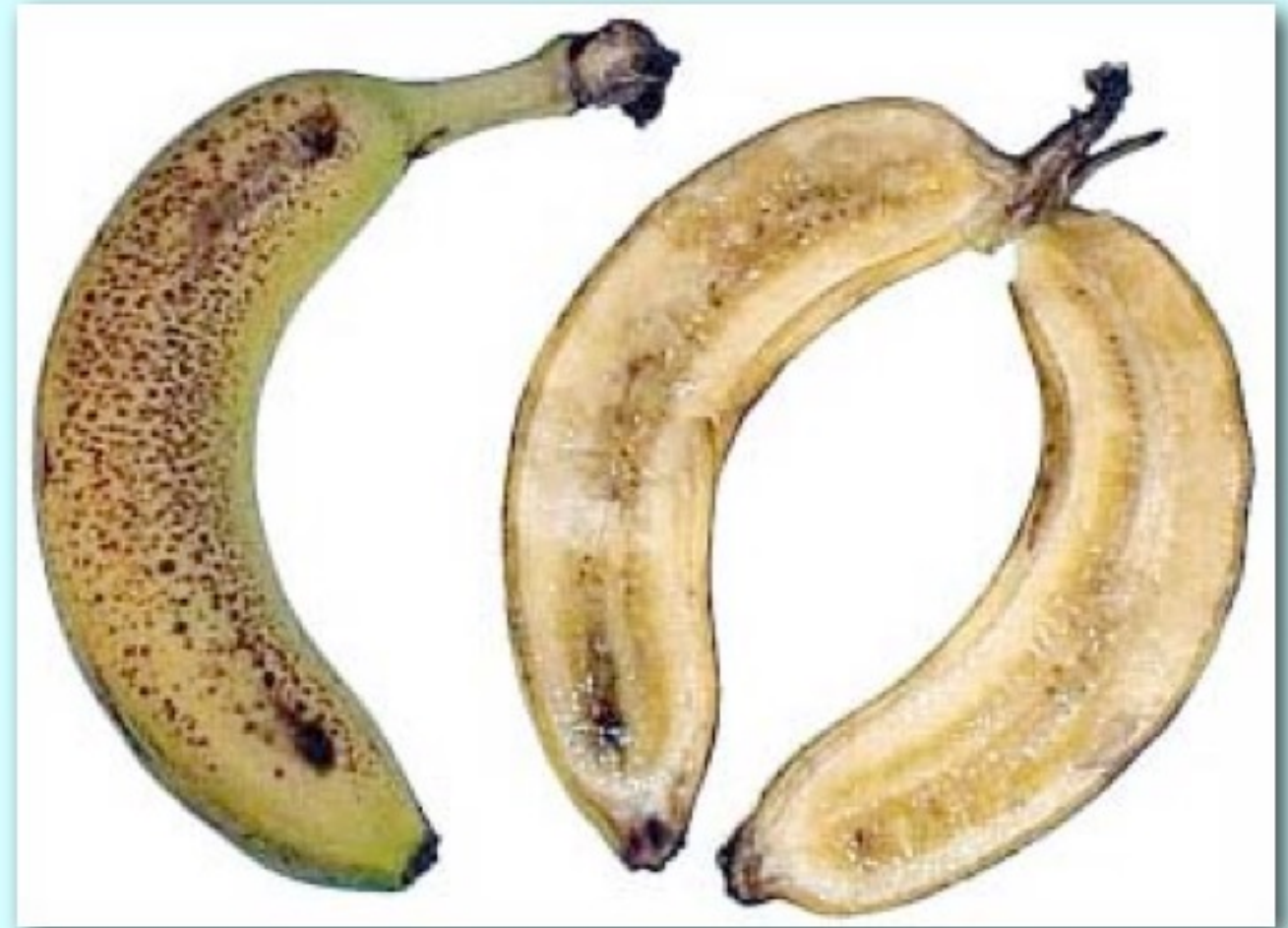
Variedad diploide, fértil

Variedad tetraploide, fértil



- Variantes cromosómicas - Poliploidía

Los plátanos cultivados son triploides

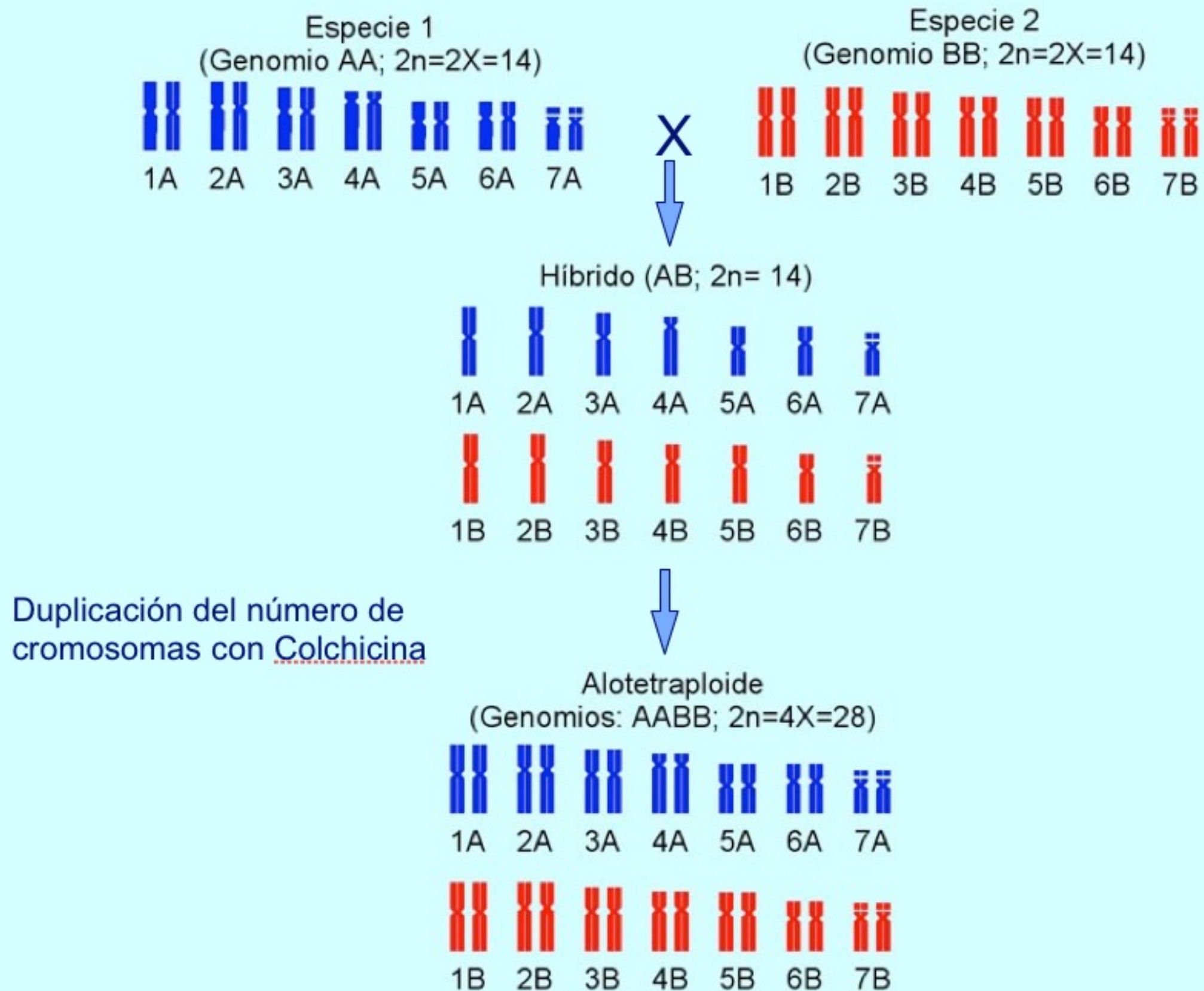


Plátano silvestre diploide



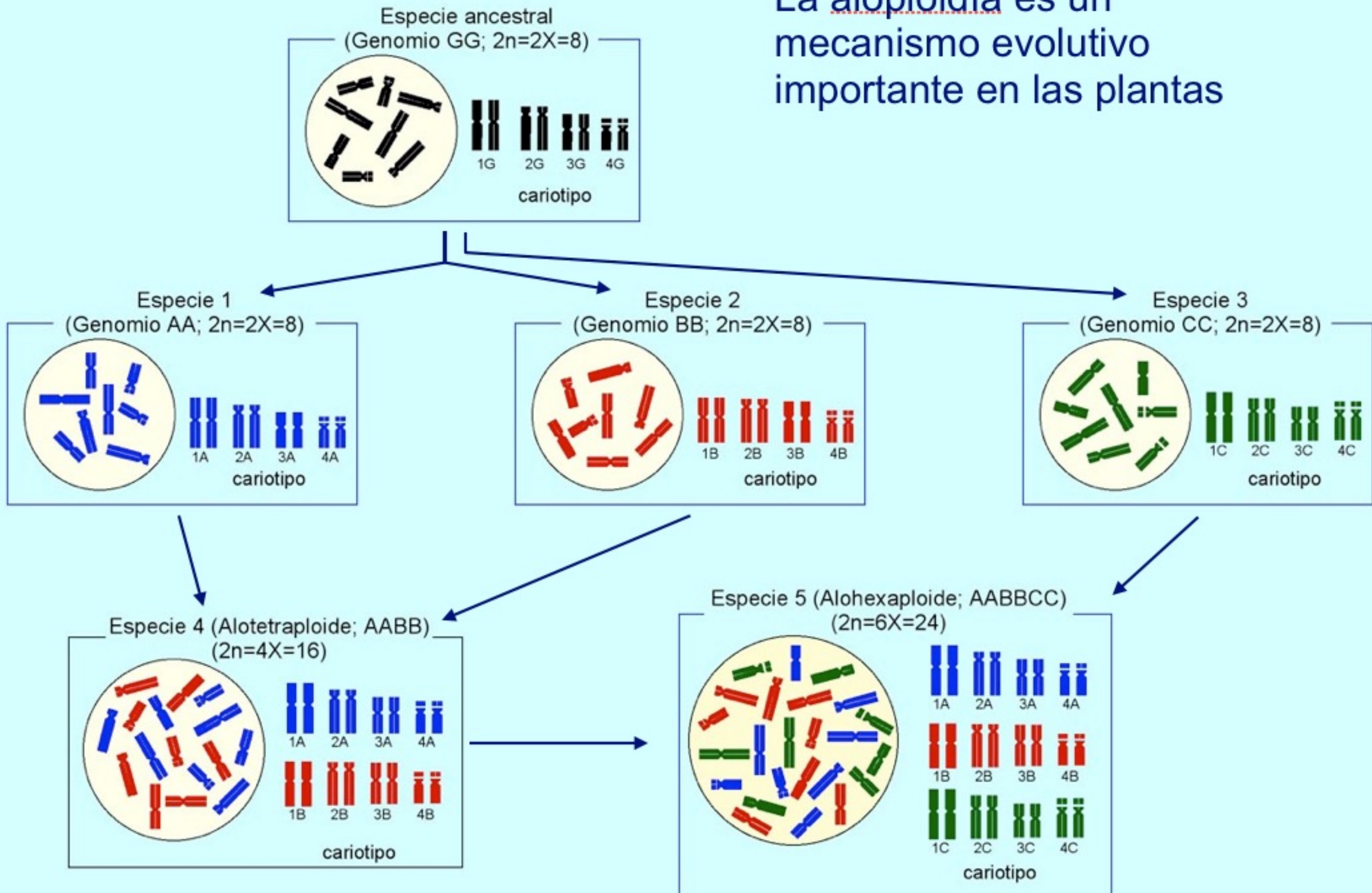
- Variantes cromosómicas - Alopoloidía

Se pueden construir aloploides de forma artificial



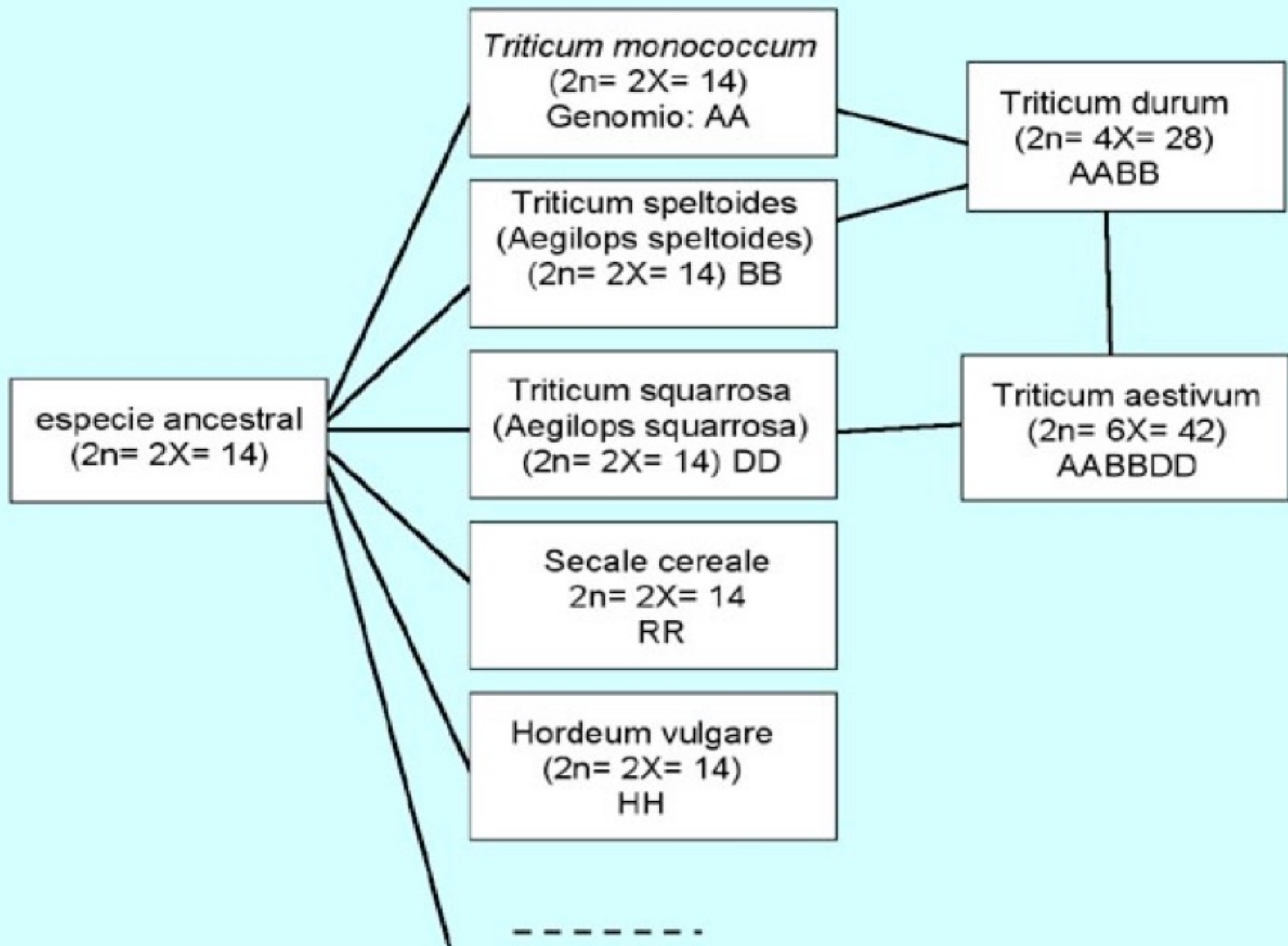
- Variantes cromosómicas - Alopoloidía

La aloploidía es un mecanismo evolutivo importante en las plantas



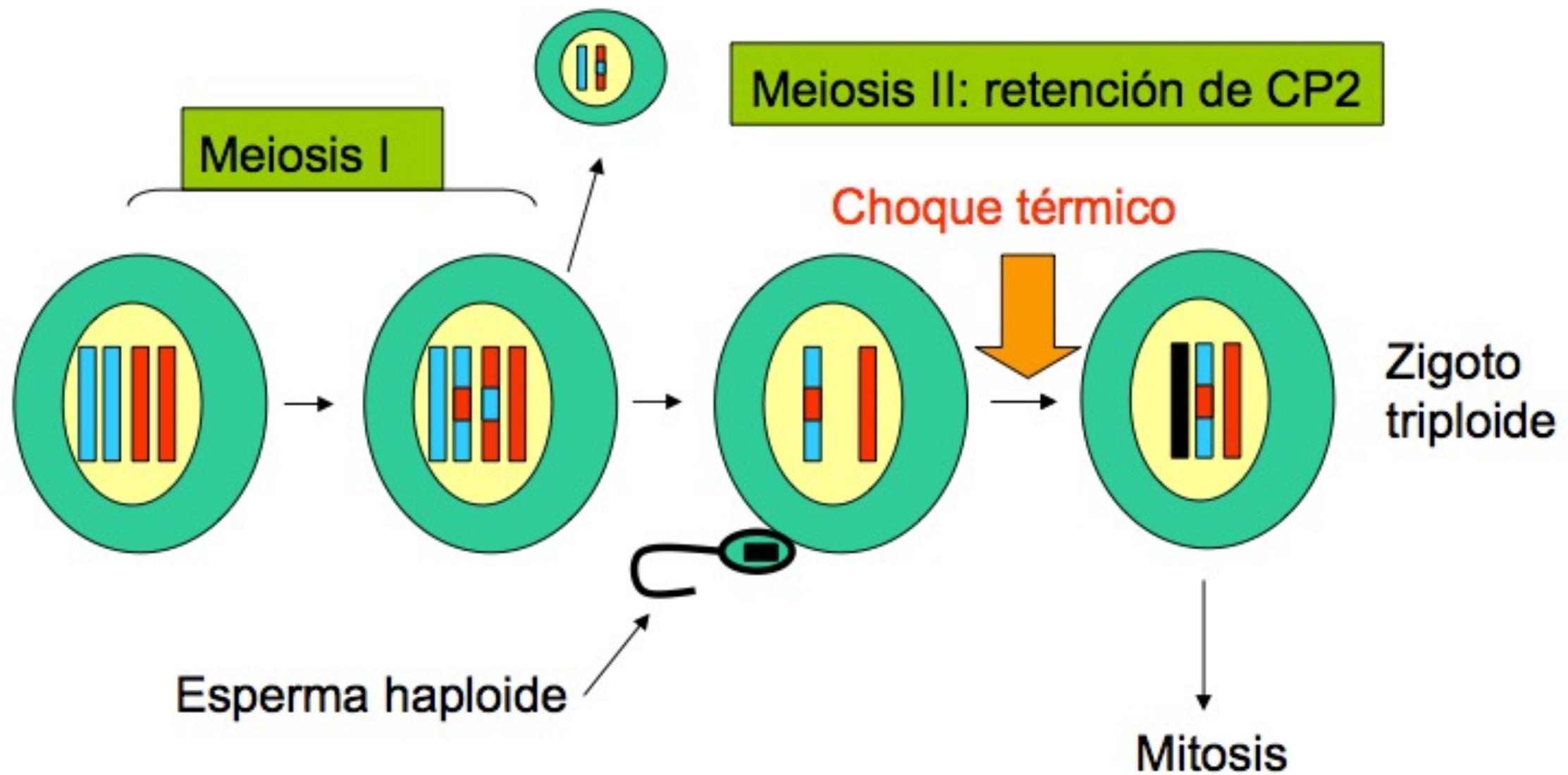
- Variantes cromosómicas - Alopoloidía

Evolución de algunas especies de Triticíneas



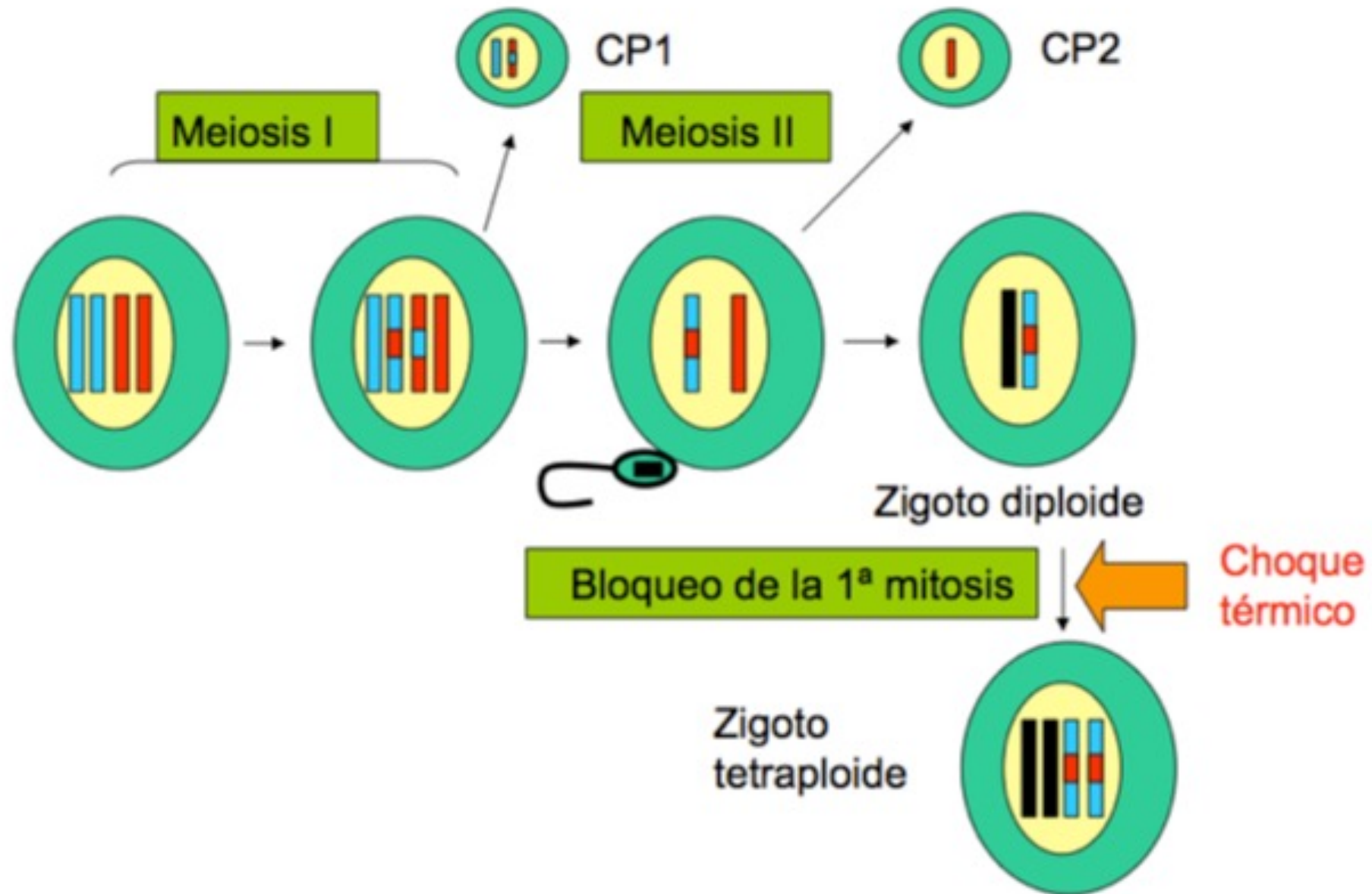
Animales:

Obtención de individuos triploides



Animales:

Obtención de individuos tetraploides

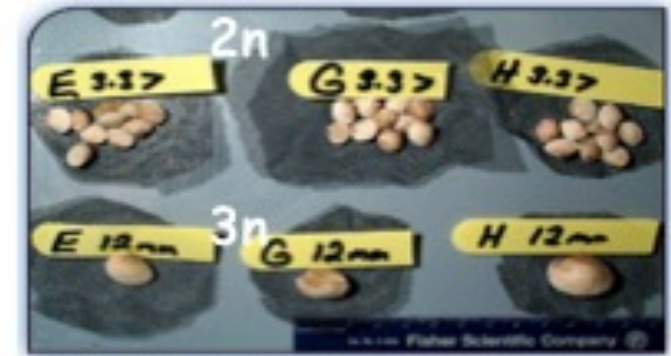


Animales:

MANIPULACIÓN CROMOSÓMICA EN ANIMALES

No son comunes, 3n y 4n SOLAMENTE EN PECES, CRUSTÁCEOS y MOLUSCOS

En moluscos :mejillones; ostras (13-51%), almejas



Aumento de tamaño: trucha (30%), salmón carpa, tilapia (hasta 80%)



truchas



salmones



Carpa



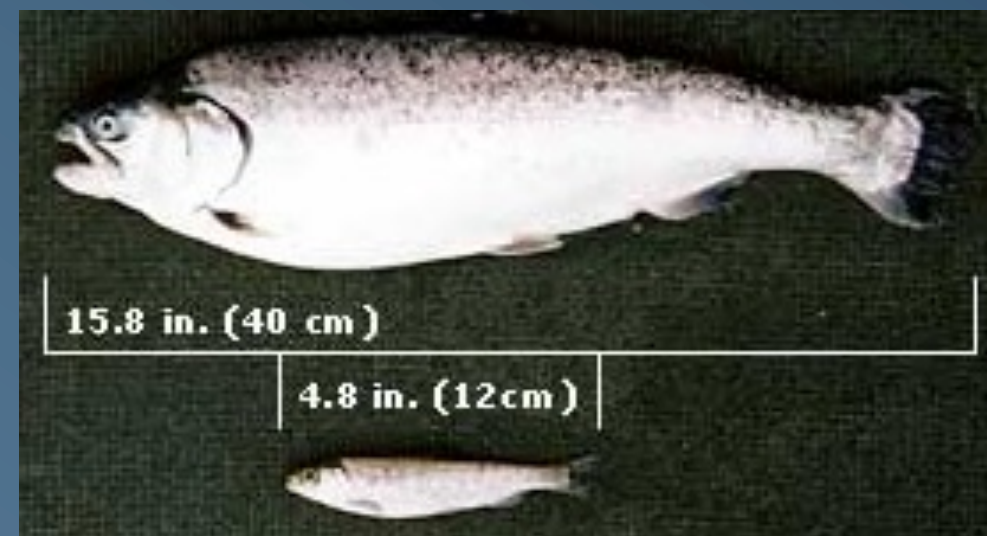
Tilapia



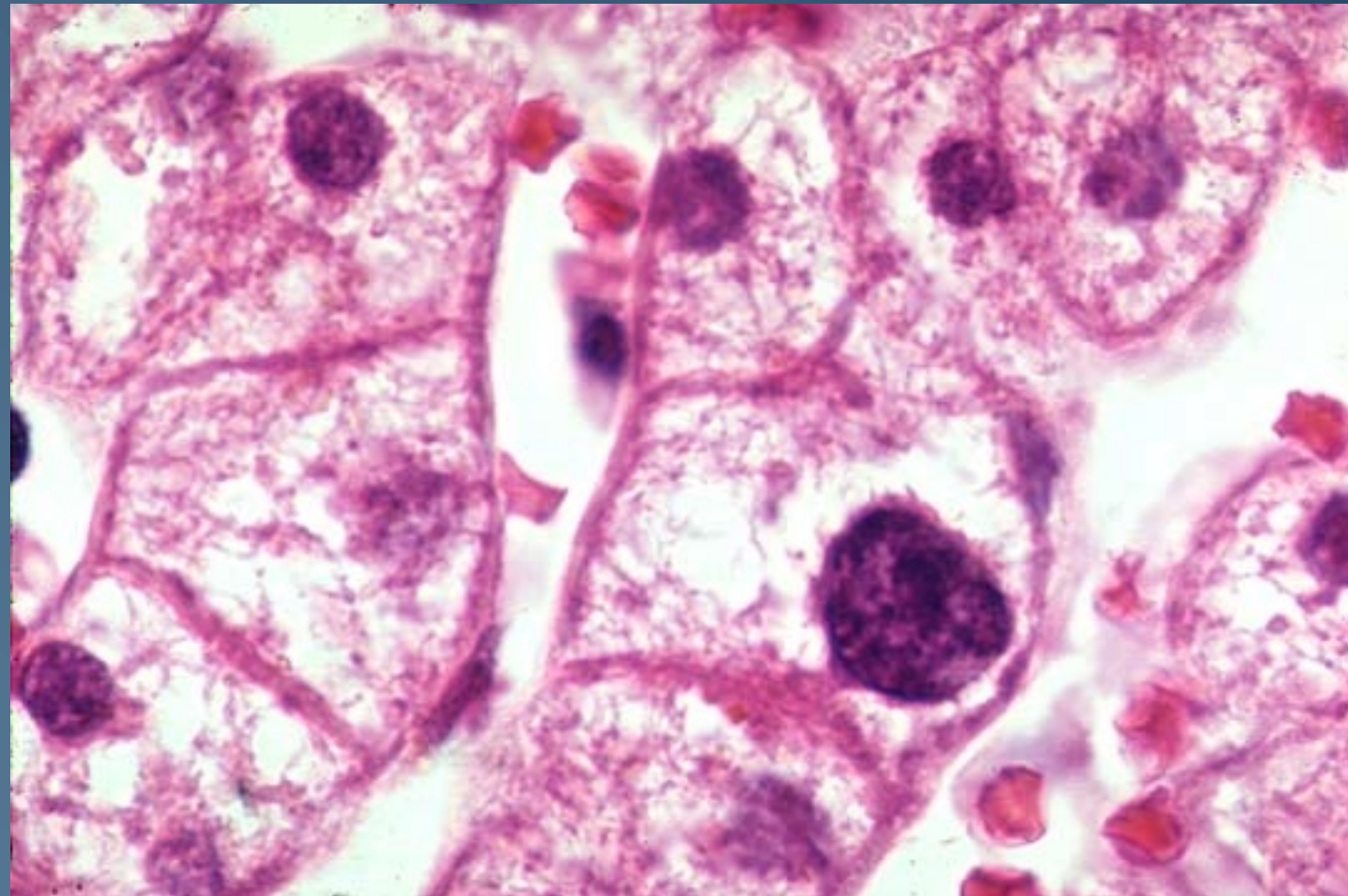
pez gato

3n mayor crecimiento y eficiencia en conversión de alimento que 2n

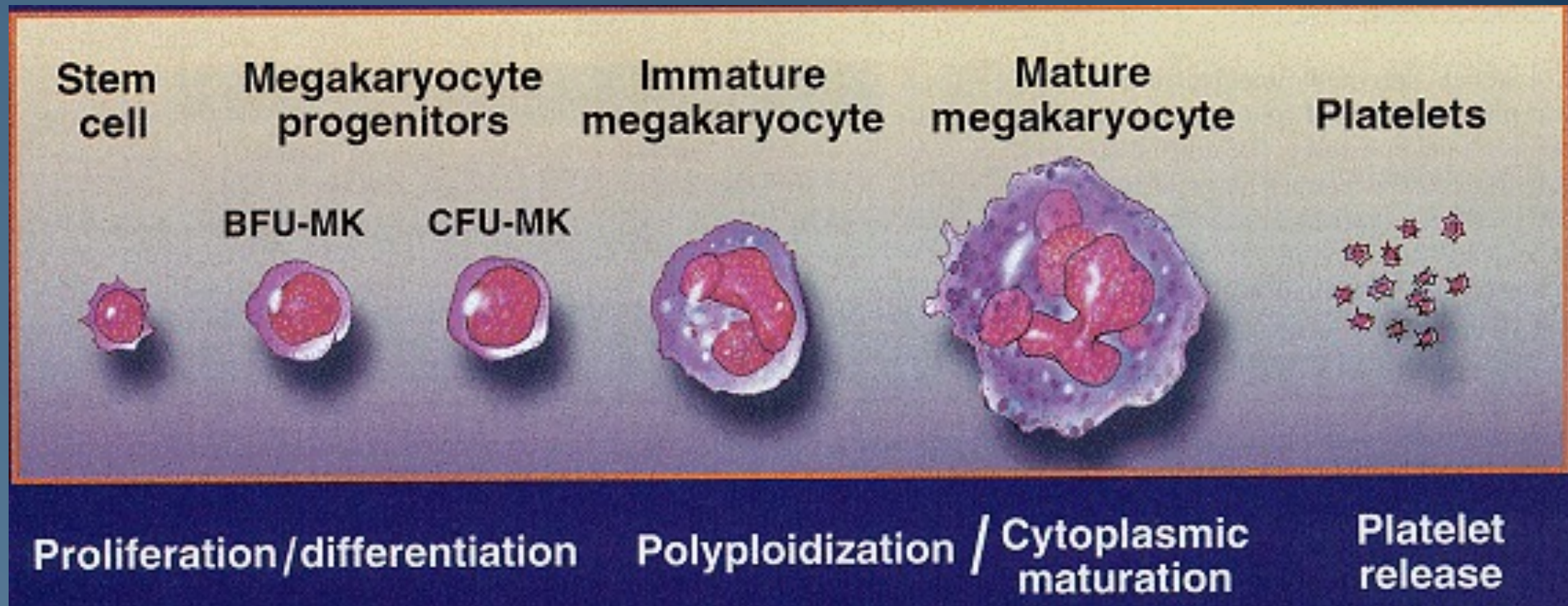
Salmón transgénico Adquadvantage:



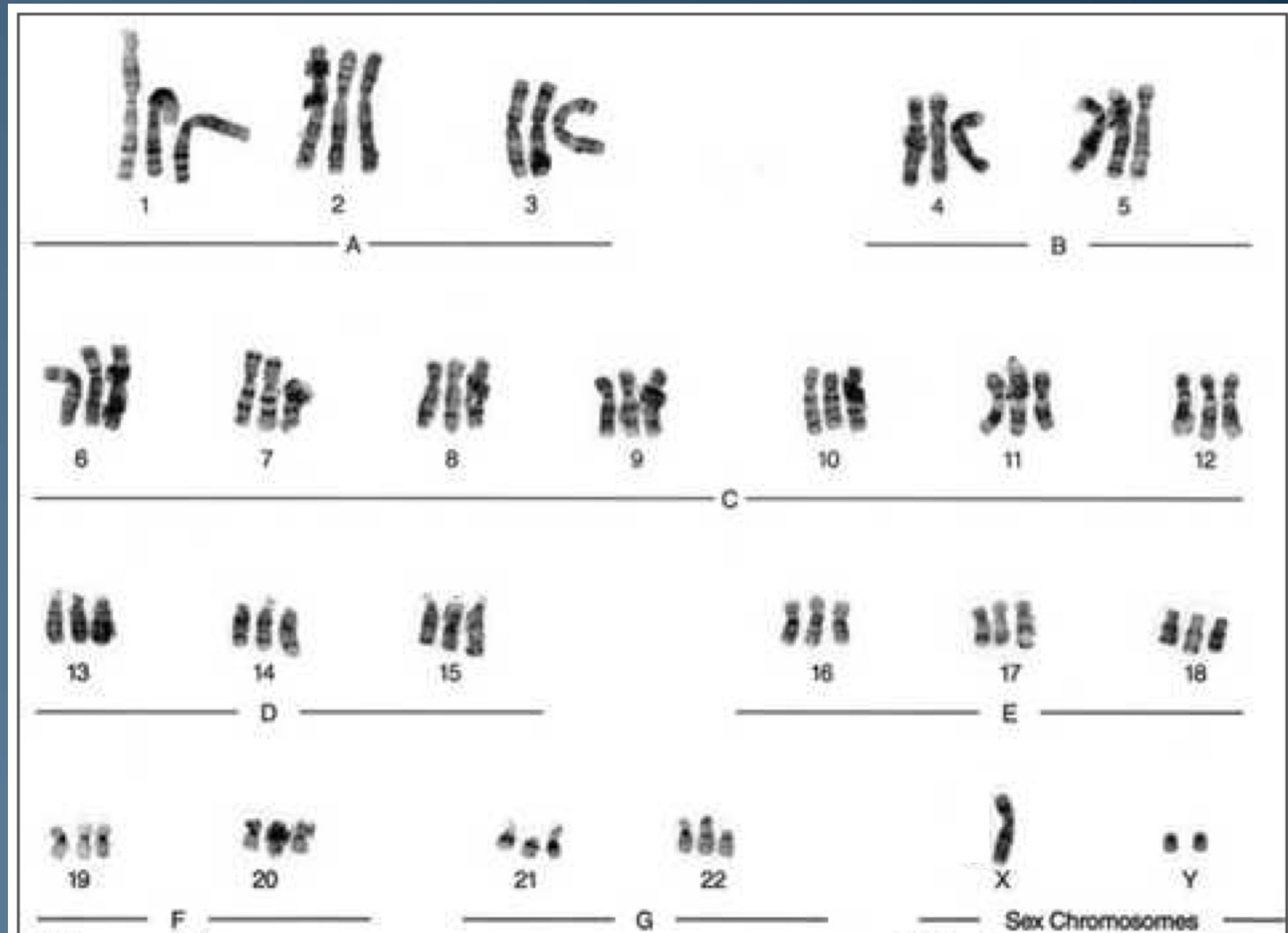
Hepatocito poliploide en hígado normal



Poliploidía en células productoras de plaquetas



Triploidía en un aborto espontáneo



Como parte de un estudio sobre el origen de las anomalías cromosómicas en humanos se analizaron una serie de microsatélites en fetos y molas triploides confirmados por análisis citogenético. Los resultados para dos de ellos fueron los siguientes:

Microsatélite	Madre 1	Feto 1	Padre 1
TH01	7,9.3	7,9.3	9.3,9.3
TPOX	10,12	10,11,13	11,13
D3S1358	15,16	16	15,16
D8S1179	7,14	7,15	8,15

Madre 2	Feto 2	Padre 2
9.3,9.3	7,9.3	7,9.3
11,13	10,11,13	10,12
15,16	16	15,16
8,15	7, 8,15	7,14

Algunos tipos de aneuploides en una especie con $2n=8$ cromosomas

Cariotipo normal ($2n=8$)



célula en metafase mitótica

cariotipo

Comportamiento meiótico: n bivalentes

Contenido (cromátidas) de los productos meióticos (gametos o esporas): n

Nulisómico ($2n-2$)



célula en metafase mitótica

cariotipo

Comportamiento meiótico: $(n-1)$ bivalentes

Contenido (cromátidas) de los productos meióticos (gametos o esporas): $(n-1)$

Monosómico ($2n-1$)



célula en metafase mitótica

cariotipo

Comportamiento meiótico: $(n-1)$ bivalentes + 1 univalente

Contenido (cromátidas) de los productos meióticos (gametos o esporas): n ; $(n-1)$

Trisómico ($2n+1$)



célula en metafase mitótica

cariotipo

Comportamiento meiótico: $(n-1)$ bivalentes + 1 trivalente

Contenido (cromátidas) de los productos meióticos (gametos o esporas): n ; $(n+1)$

Tetrasómico ($2n+2$)



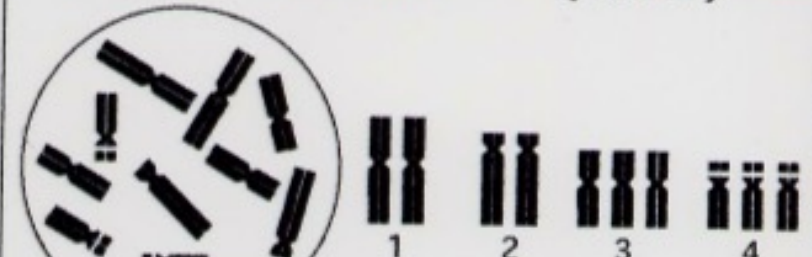
célula en metafase mitótica

cariotipo

Comportamiento meiótico: $(n-1)$ bivalentes + 1 cuadrivalente

Contenido (cromátidas) de los productos meióticos (gametos o esporas): $(n+1)$

Doble trisómico ($2n+2$)



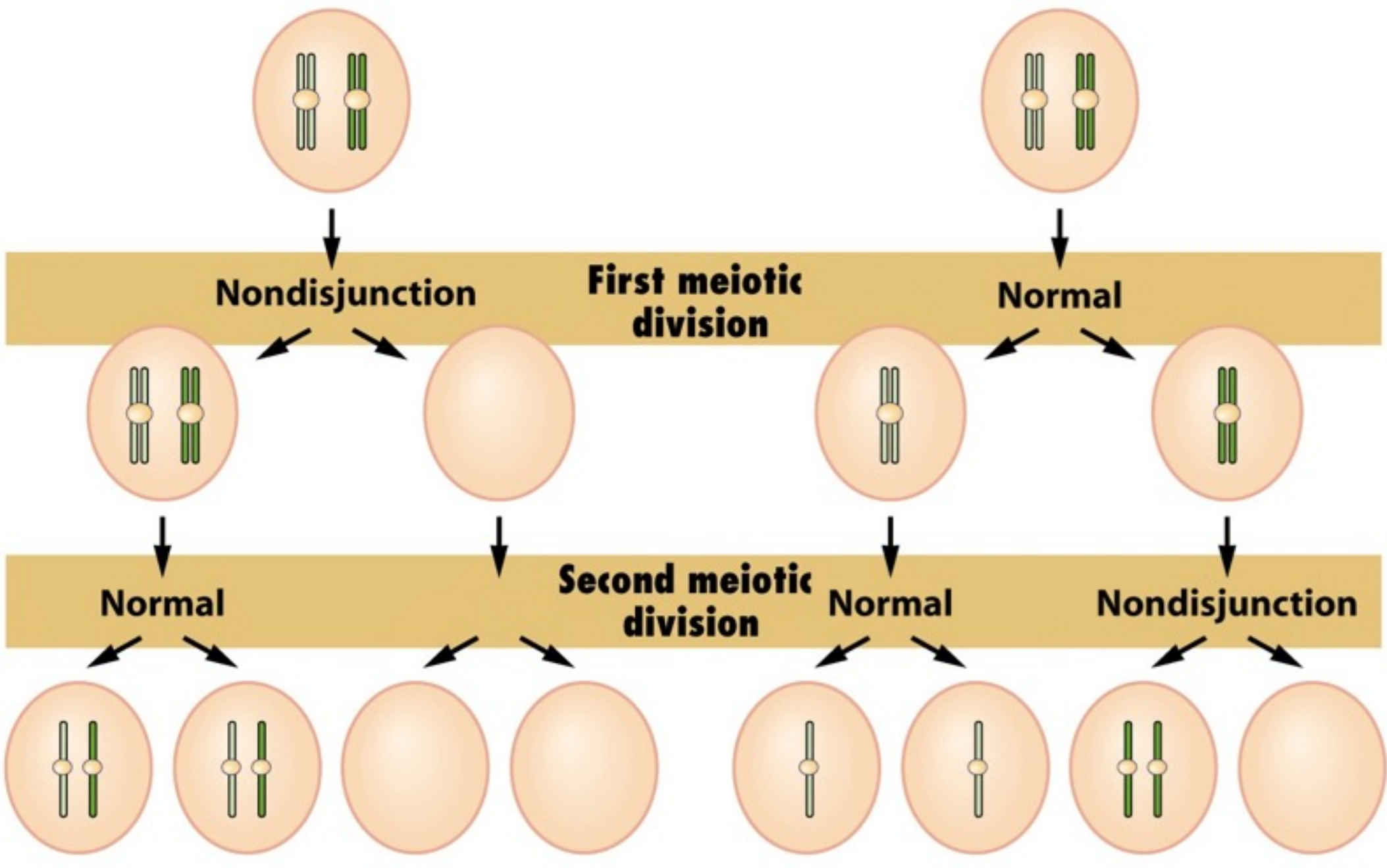
célula en metafase mitótica

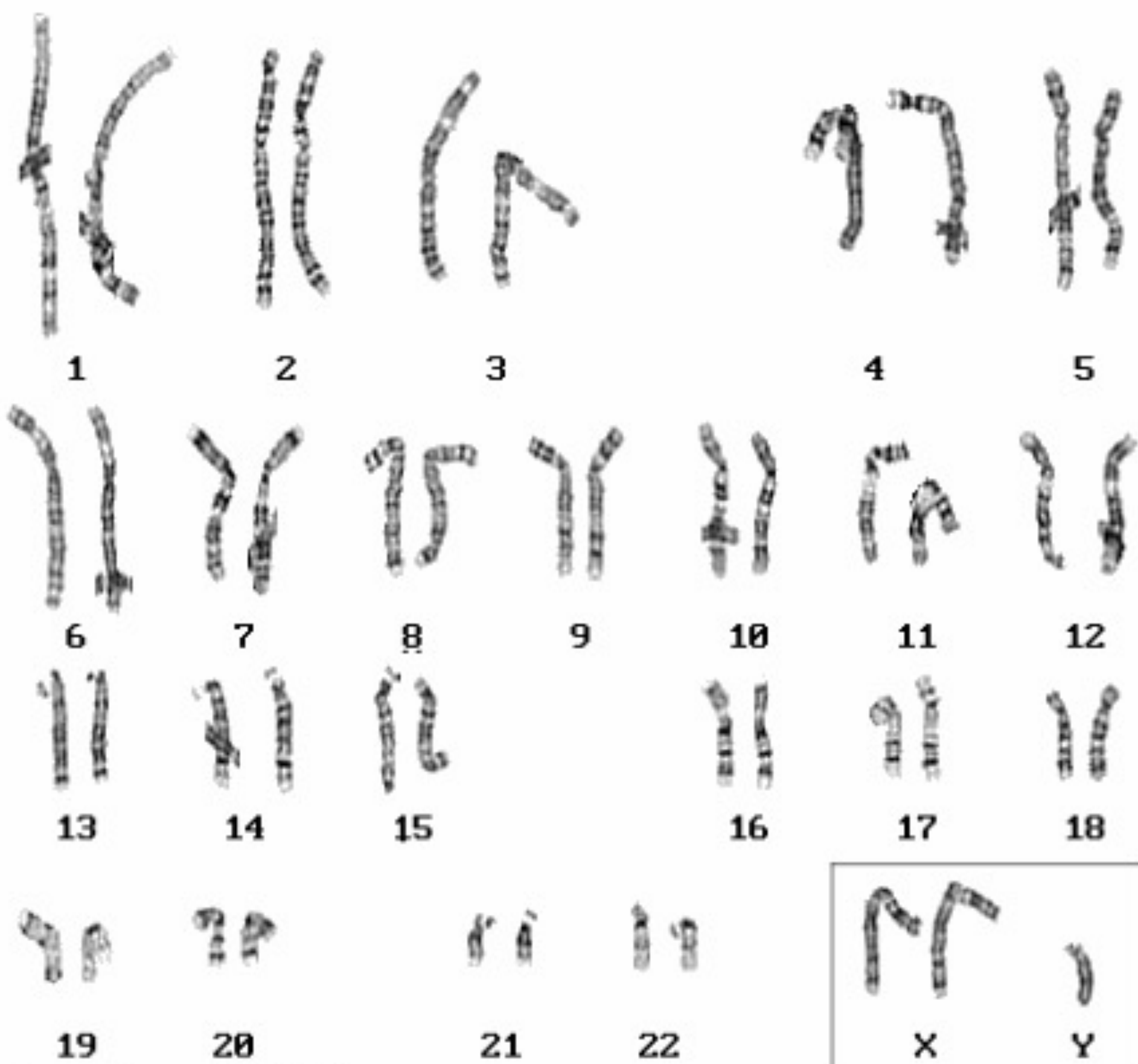
cariotipo

Comportamiento meiótico: $(n-2)$ bivalentes + 2 trivalentes

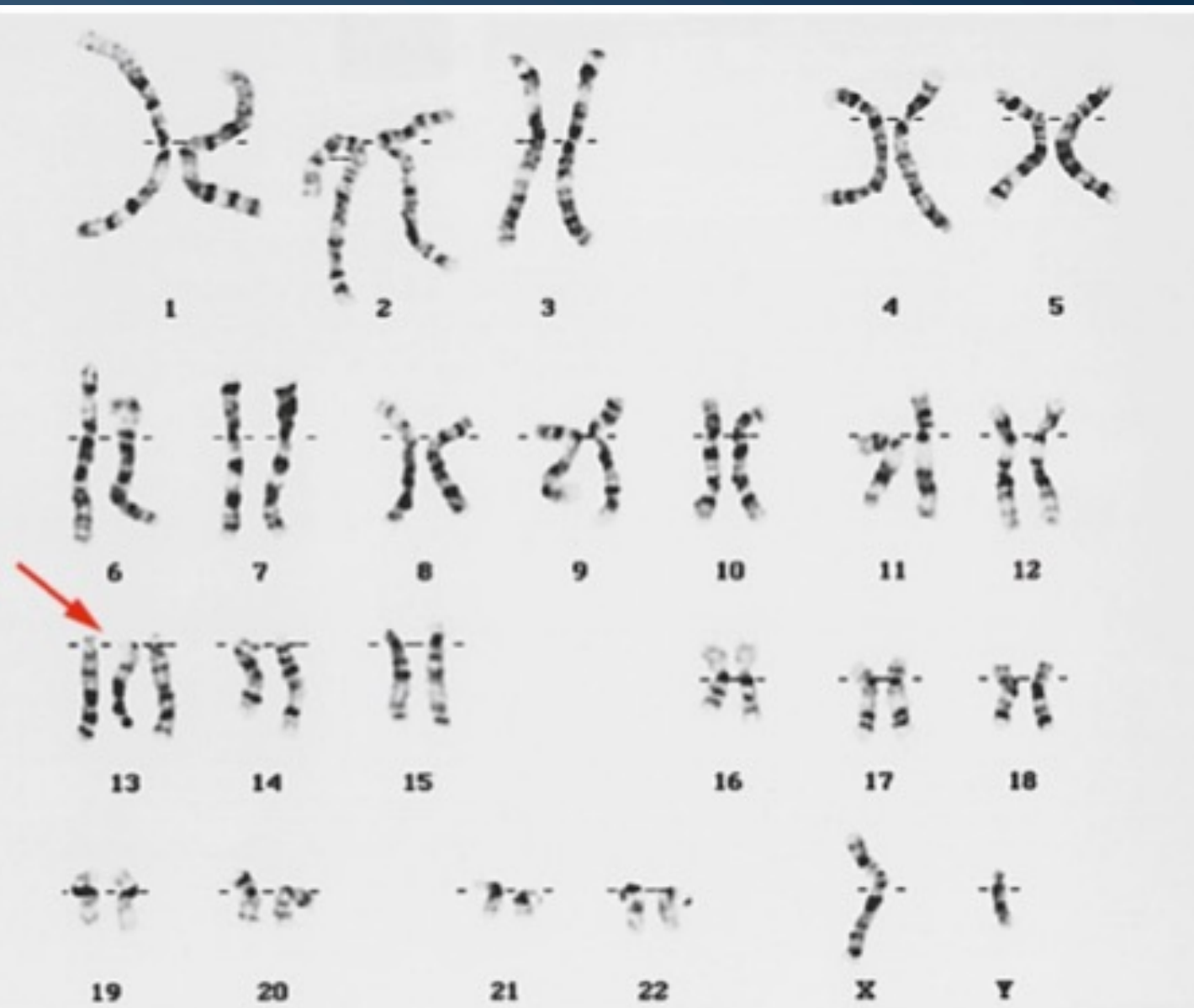
Contenido (cromátidas) de los productos meióticos (gametos o esporas): n ; $(n+1)$; $(n+2)$





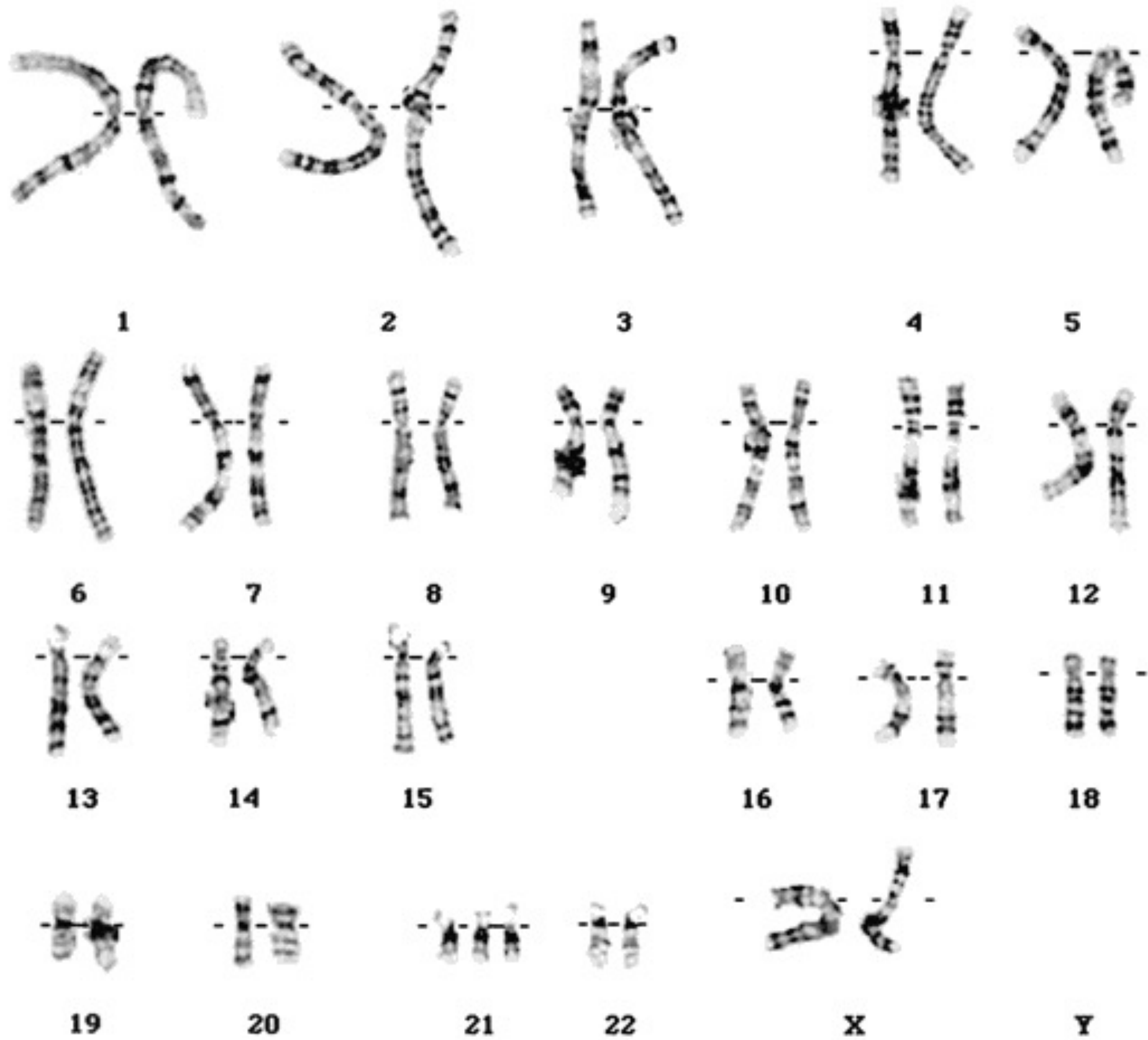


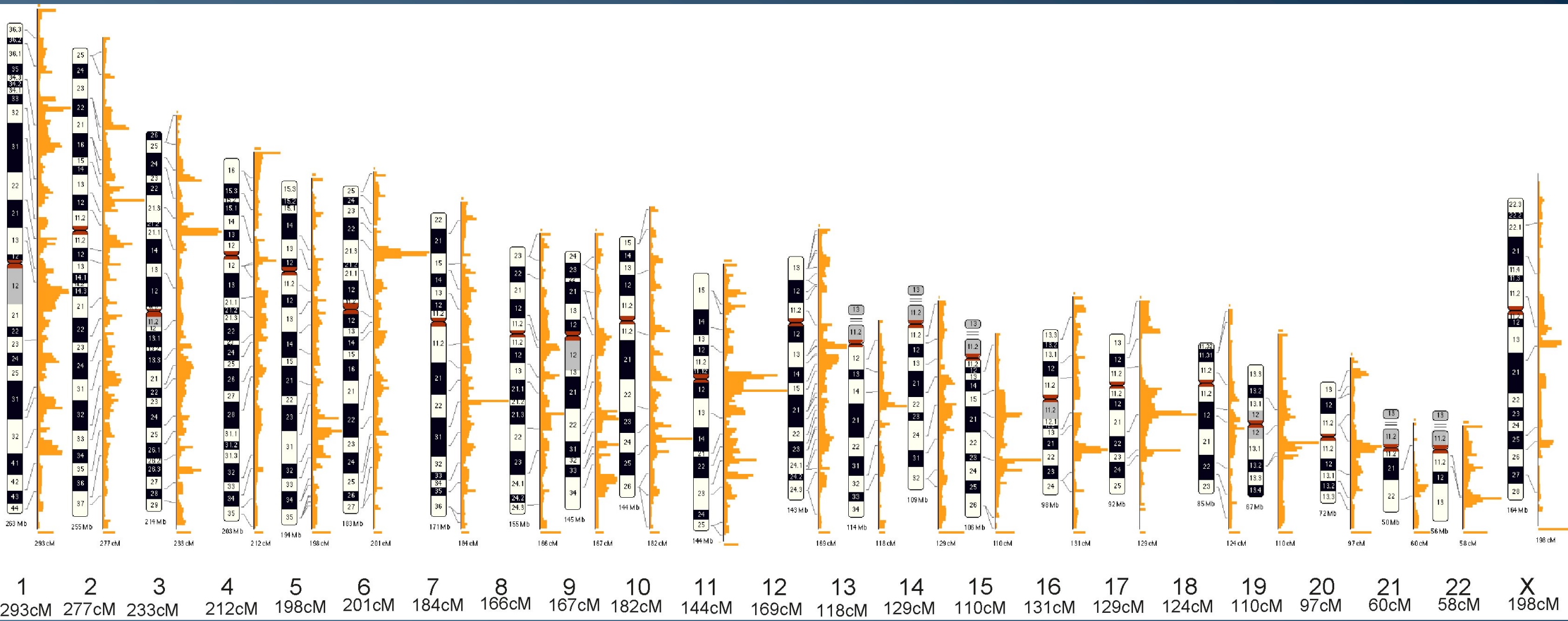
Karyotype: 47,XXY



Mental retardation
 Growth failure
 Low-set, deformed ears
 Deafness
 Atrial septal defect
 Ventricular septal defect
 Abnormal polymorphonuclear granulocytes

Microcephaly
 Cleft lip and palate
 Polydactyly
 Deformed finger nails
 Kidney cysts
 Double ureter
 Umbilical hernia
 Developmental uterine abnormalities
 Cryptorchidism

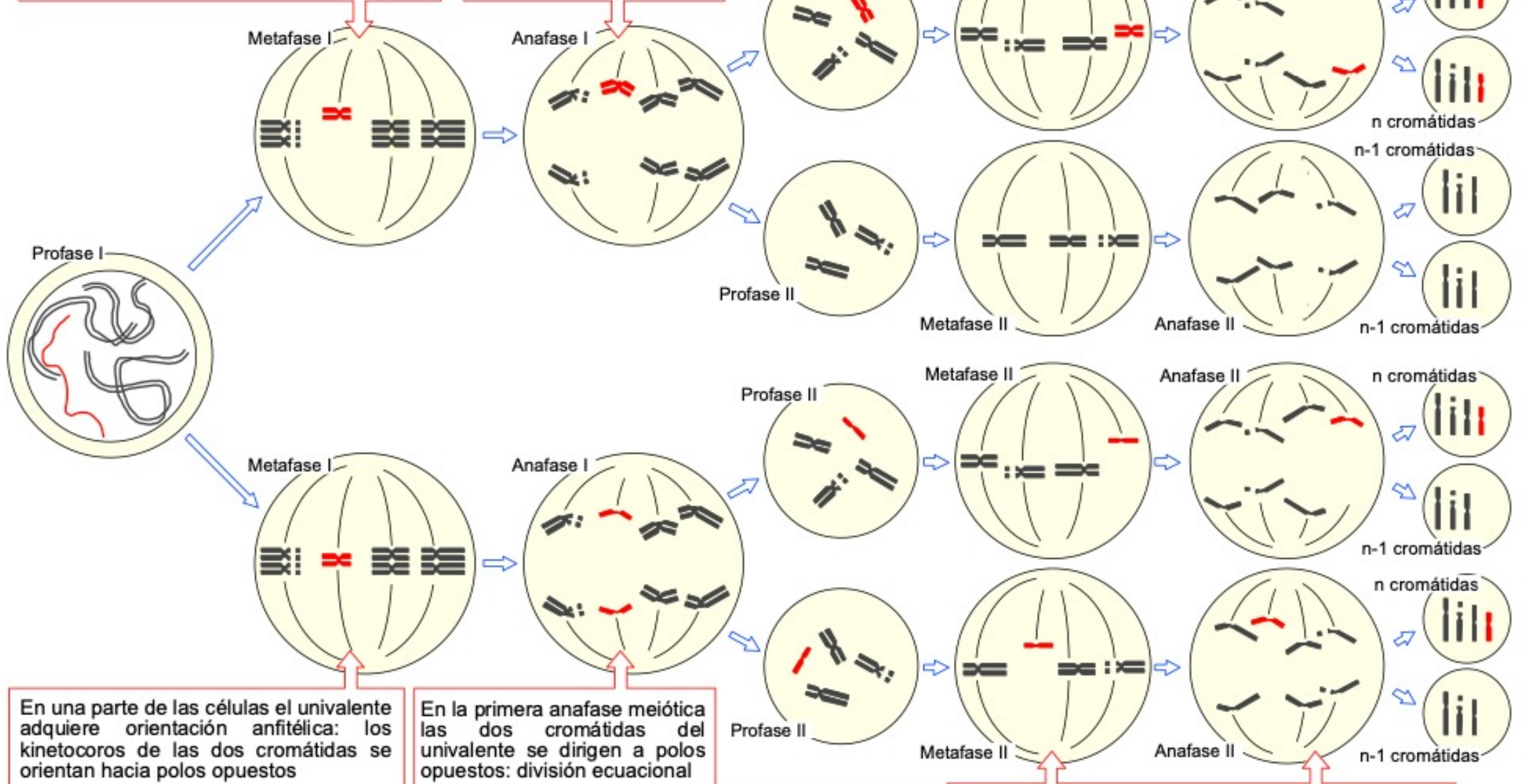




En una parte de las células el univalente mantiene una orientación sintética: los kinetocoros de las dos cromátidas se orientan hacia uno de los polos (del mismo modo que los otros cromosomas que están formando bivalentes)

En la primera anafase meiótica el univalente se dirige a uno de los polos: división reduccional

En la segunda división meiótica se separan a polos opuestos las cromátidas de todos los cromosomas

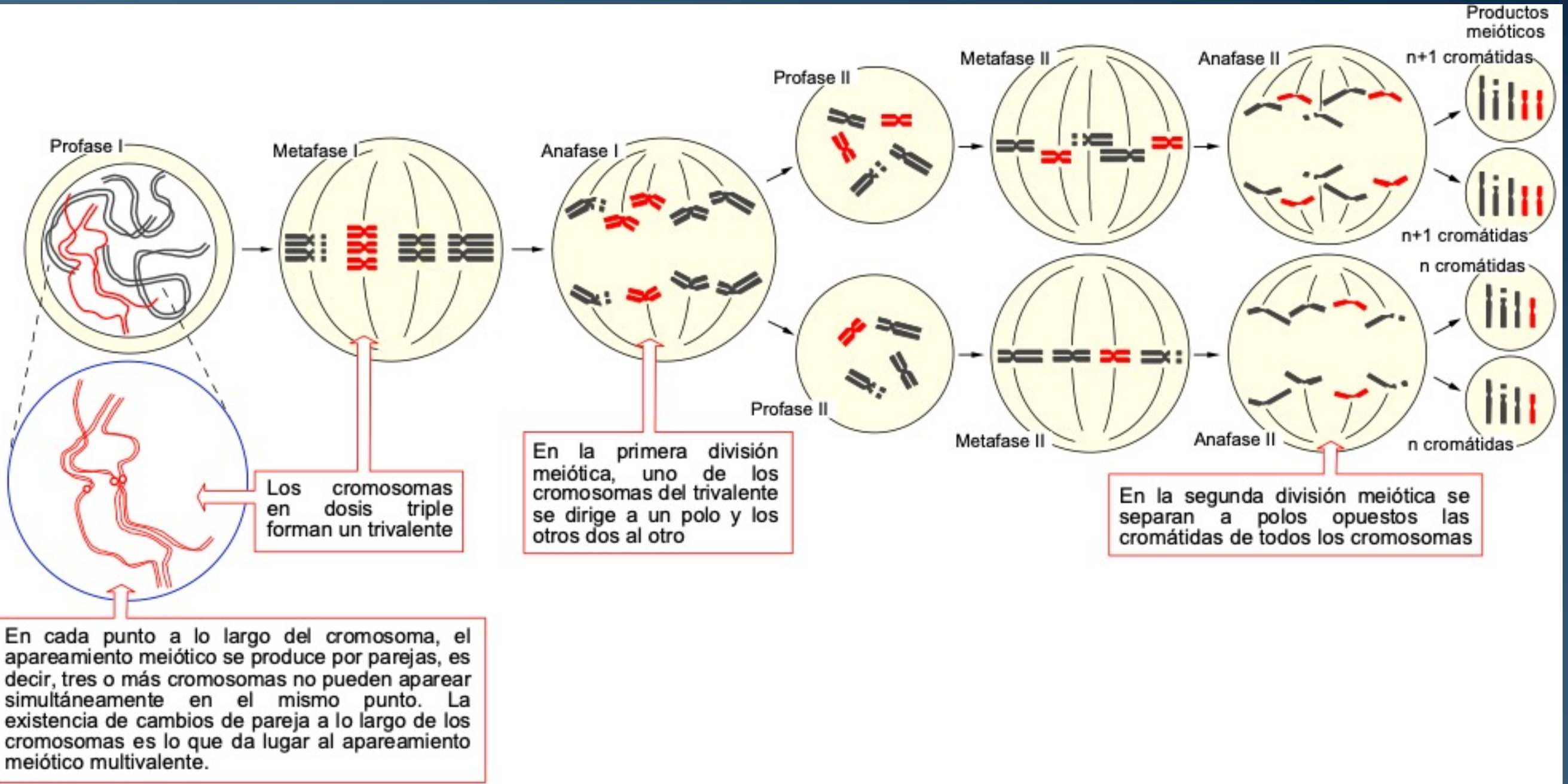


En una parte de las células el univalente adquiere orientación anitélica: los kinetocoros de las dos cromátidas se orientan hacia polos opuestos

En la primera anafase meiótica las dos cromátidas del univalente se dirigen a polos opuestos: división ecuacional

Generalmente, las cromátidas resultantes de la división ecuacional de los univalentes se dirigen a uno de los polos en la segunda división meiótica.

Excepcionalmente, los univalentes o las cromátidas resultantes de la división ecuacional de los univalentes pueden tener problemas en la orientación y permanecer en la placa ecuatorial, perdiéndose, o pueden sufrir misdivisión.



Los cromosomas en dosis triple forman un trivalente

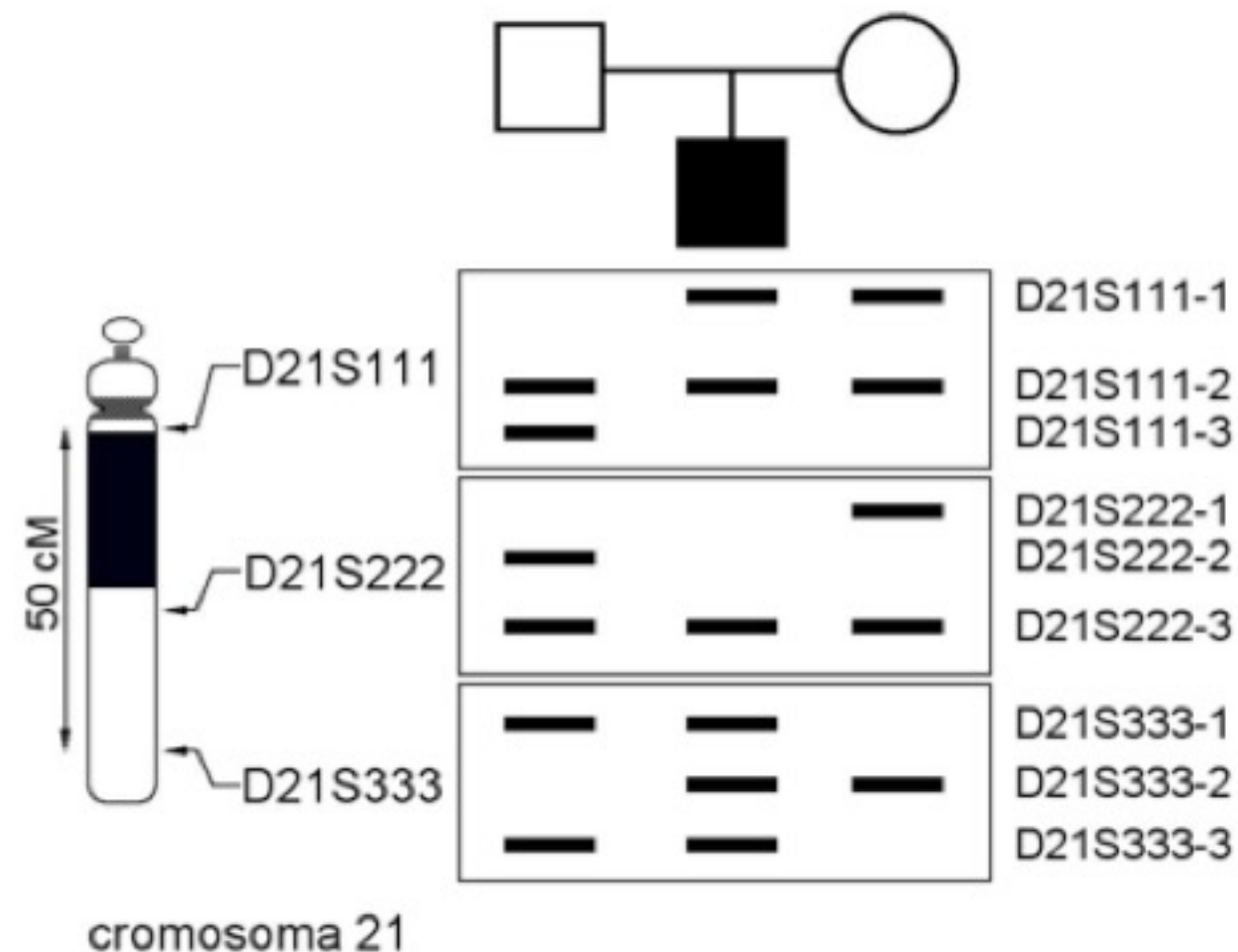
En la primera división meiótica, uno de los cromosomas del trivalente se dirige a un polo y los otros dos al otro

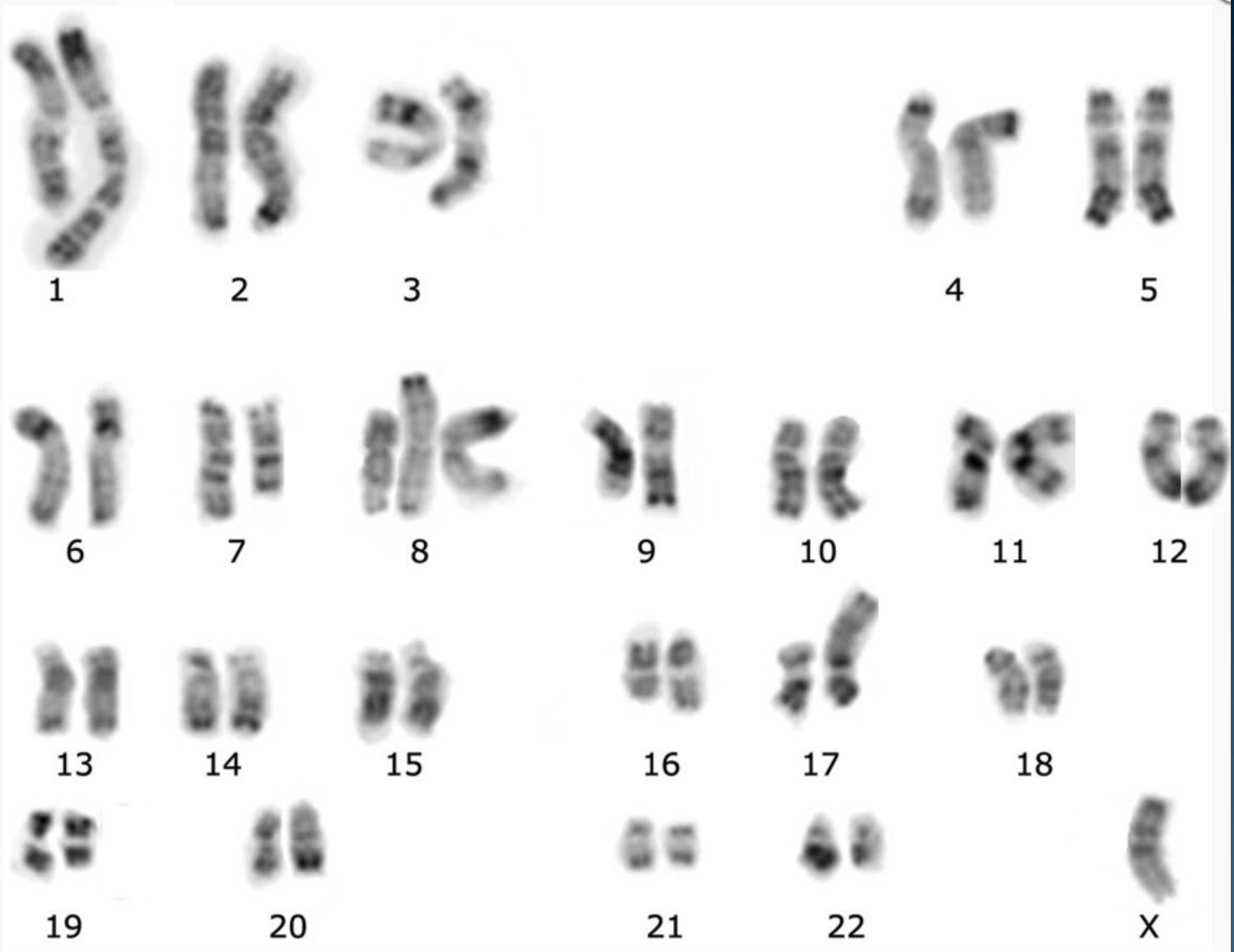
En la segunda división meiótica se separan a polos opuestos las cromátidas de todos los cromosomas

En cada punto a lo largo del cromosoma, el apareamiento meiótico se produce por parejas, es decir, tres o más cromosomas no pueden aparear simultáneamente en el mismo punto. La existencia de cambios de pareja a lo largo de los cromosomas es lo que da lugar al apareamiento meiótico multivalente.

67.- En la genealogía de la derecha, el niño en negro presenta el síndrome de Down (trisomía del cromosoma 21). Sus padres tienen cariotipo normal. Para determinar el origen de la anomalía, se analizaron tres microsatélites del brazo largo del cromosoma 21. El microsatélite D21S111 se localiza muy próximo al centrómero, el D21S222 está en el centro y el D21S333 está cerca del telómero. En la figura se dan los resultados de los análisis de los tres microsatélites encolumnados con los individuos de la genealogía. Indique:

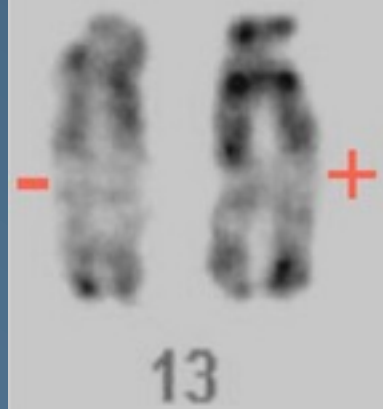
- La composición alélica de los tres cromosomas 21 del niño.
- Si la no-disyunción se produjo en la meiosis del padre o de la madre.
- La división de la meiosis (I o II) en la que se produjo la no-disyunción.
- El número mínimo de sobrecruzamientos que se produjeron en el bivalente 21, en la meiosis que originó el gameto aneuploide, y la posición de esos sobrecruzamientos.





Ganancia del cromosoma 8 en leucemia mieloide aguda.
El protooncogen c-myc se localiza en ese cromosoma.

El supresor de tumores rb-1 se localiza en el cromosoma 13

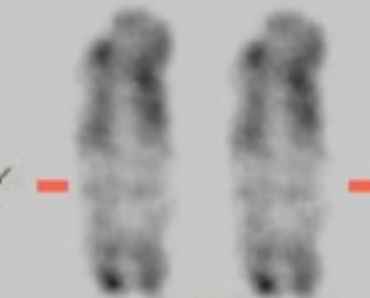


Hereditary form:

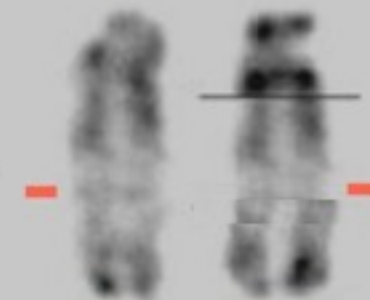
The left chrom. 13 carries a deletion concerning RB1,
The right chrom. is normal



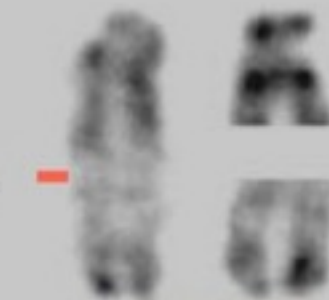
monosomy



N 13 loss / deleted 13 duplication



mitotic recombination

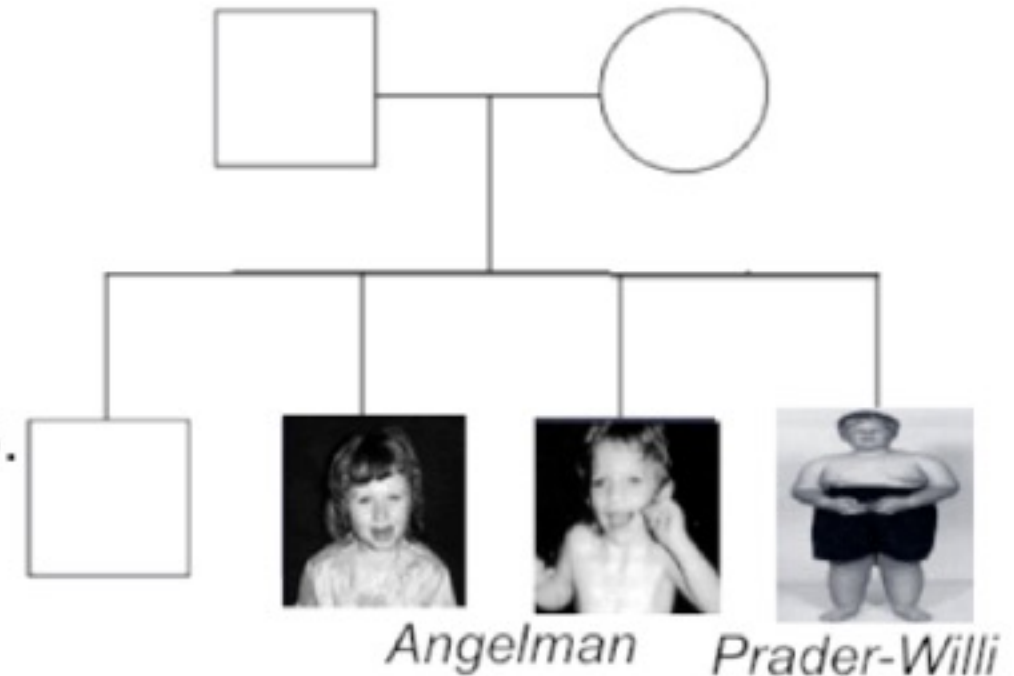


deletion on the N 13



inactivating mutation on the N 13

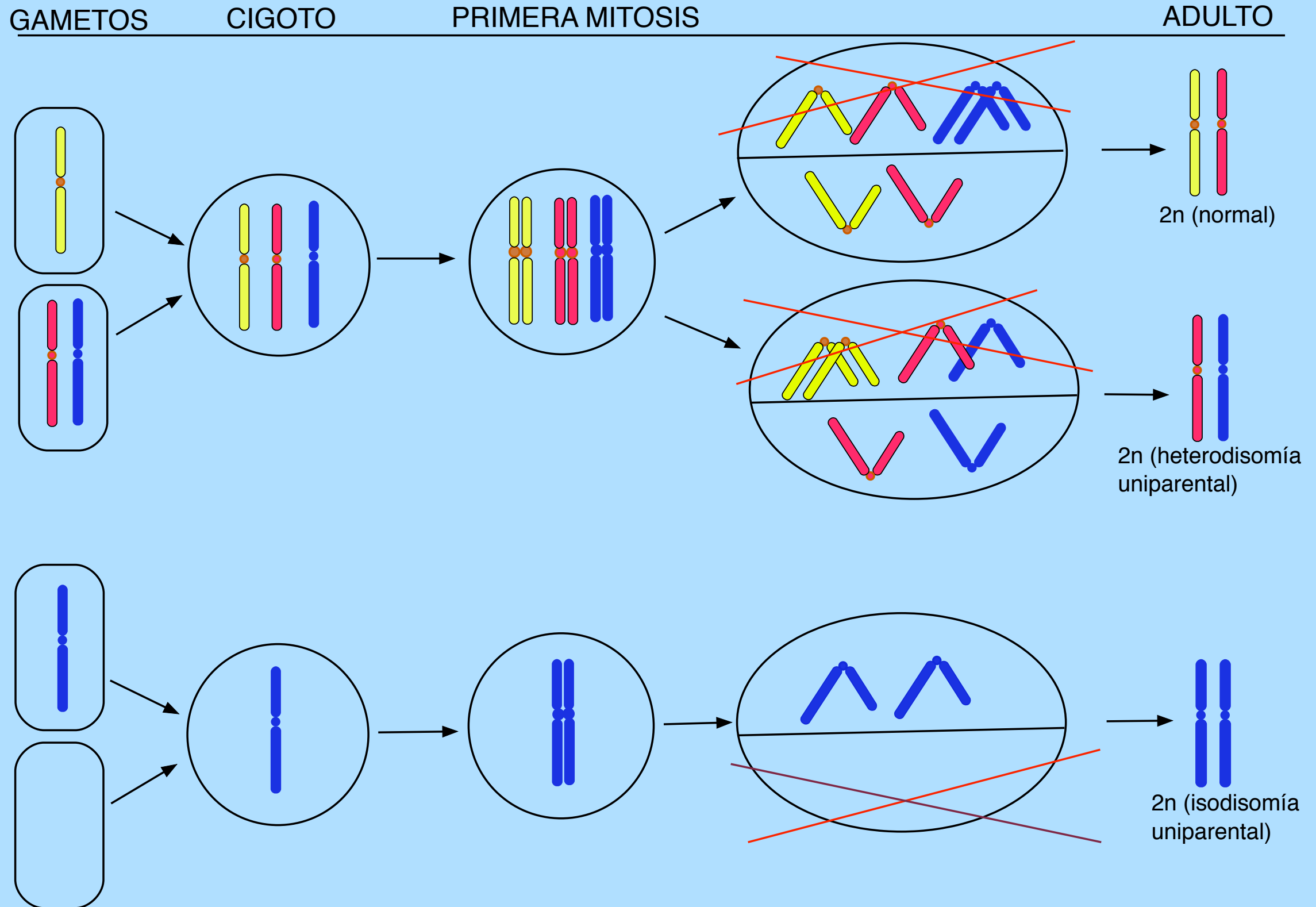
Los niños II-2, II-3 y II-4 presentan anomalías del desarrollo que podrían corresponderse con los síndromes de Angelman y Prader-Willi. Los cariotipos han resultado normales. Del análisis de una batería de marcadores moleculares, llama la atención la transmisión de alelos correspondientes al cromosoma 15. Explique los resultados.



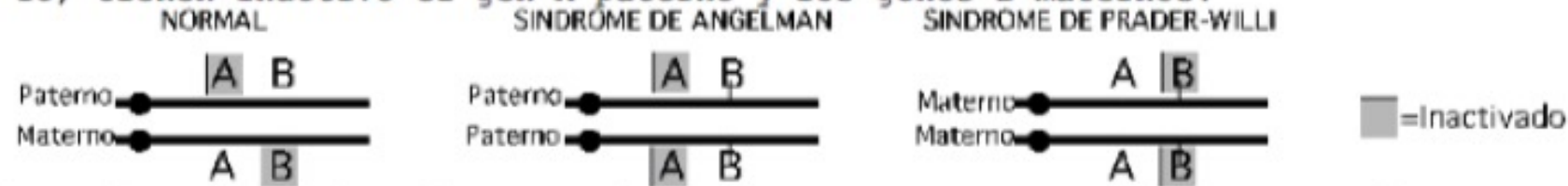
(Las localizaciones de los marcadores se distribuyen uniformemente por todo el cromosoma)

Marcador	padre	madre	II-1	II-2	II-3	II-4
D15S1111	5,6	4,6	5,4	5,6	5	4,6
D15S2222	9,10	9,12	9,10	9	9	9
D15S3333	3,6	3	3	3	6	3
D15S4444	12	13	12,13	12	12	13
D15S5555	22,26	25	22,25	22,26	26	25
D15S6666	6,9	6,7	6,9	9	6	6,7
D15S7777	16,17	12,15	16,12	16,17	16	12
D15S8888	7,9	4,9	9	7,9	9	4,9

DISOMIA UNIPARENTAL



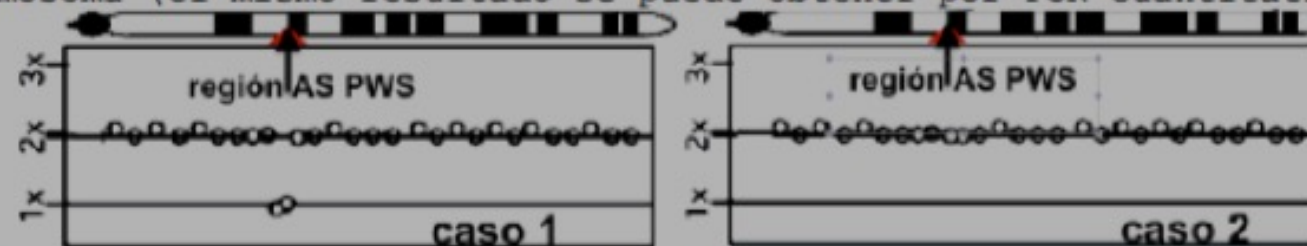
3/3- Una de las causas (no la más frecuente) de los síndromes de Angelman (AS) y Prader-Willi (PWS) es la disomía monoparental del cromosoma 15. Si los dos cromosomas provienen del padre, el niño es un AS y si provienen de la madre es un PWS. Esto se debe a que en una región de unas pocas Mb en ese cromosoma (región AS-PWS) se encuentran el gen UBE3A, al que llamaremos gen A, que se inactiva por metilación en el cromosoma paterno, y una zona adyacente con varios genes a los que llamaremos genes B que se inactivan en el cromosoma materno. Los individuos que heredan normalmente el par de cromosomas 15, tienen inactivo el gen A paterno y los genes B maternos:



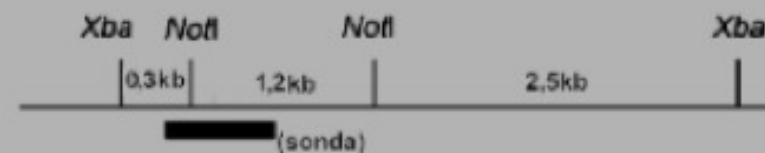
Se tienen dos niños (casos 1 y 2) con cariotipo aparentemente normal que se analizan para los microsatélites e, f, g y h con las localizaciones que se indican sobre el cromosoma 15:



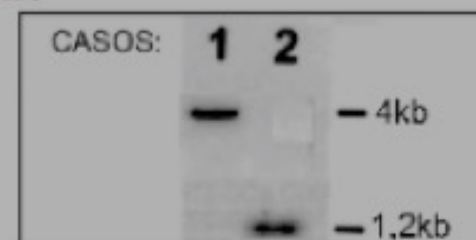
Se realiza un análisis mediante hibridación genómica comparativa para determinar la dosis genómica a lo largo del cromosoma (el mismo resultado se puede obtener por PCR cuantitativa):



Se realiza la prueba clínica típica mediante southern blot con *NotI* (corta los sitios no metilados GC*GGCCGC) y *XbaI* (diana GCT*GCAGC) según mapa de restricción de la zona del promotor de un gen de la región B:



Los resultados del southern blot fueron:



a) Diga a qué síndrome corresponde cada caso. (0,5 puntos)

CASO 1: _____

CASO 2: _____

b) Explique cuál es la anomalía genética y su origen en cada caso. (2,5 puntos)

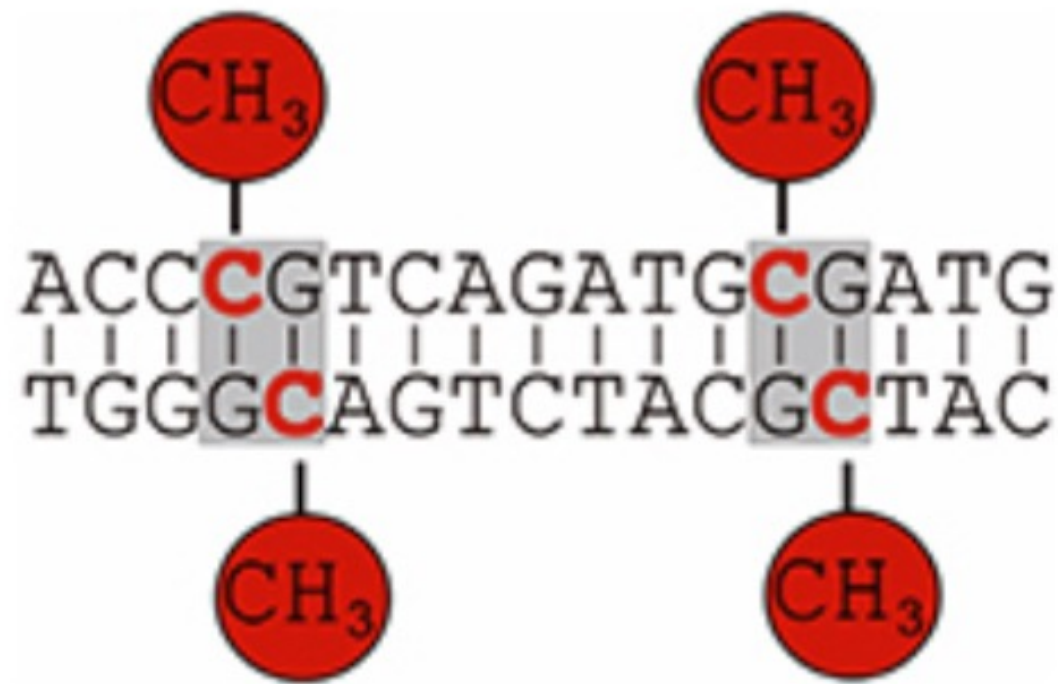
Impronta parental

ST TABLE 3.1

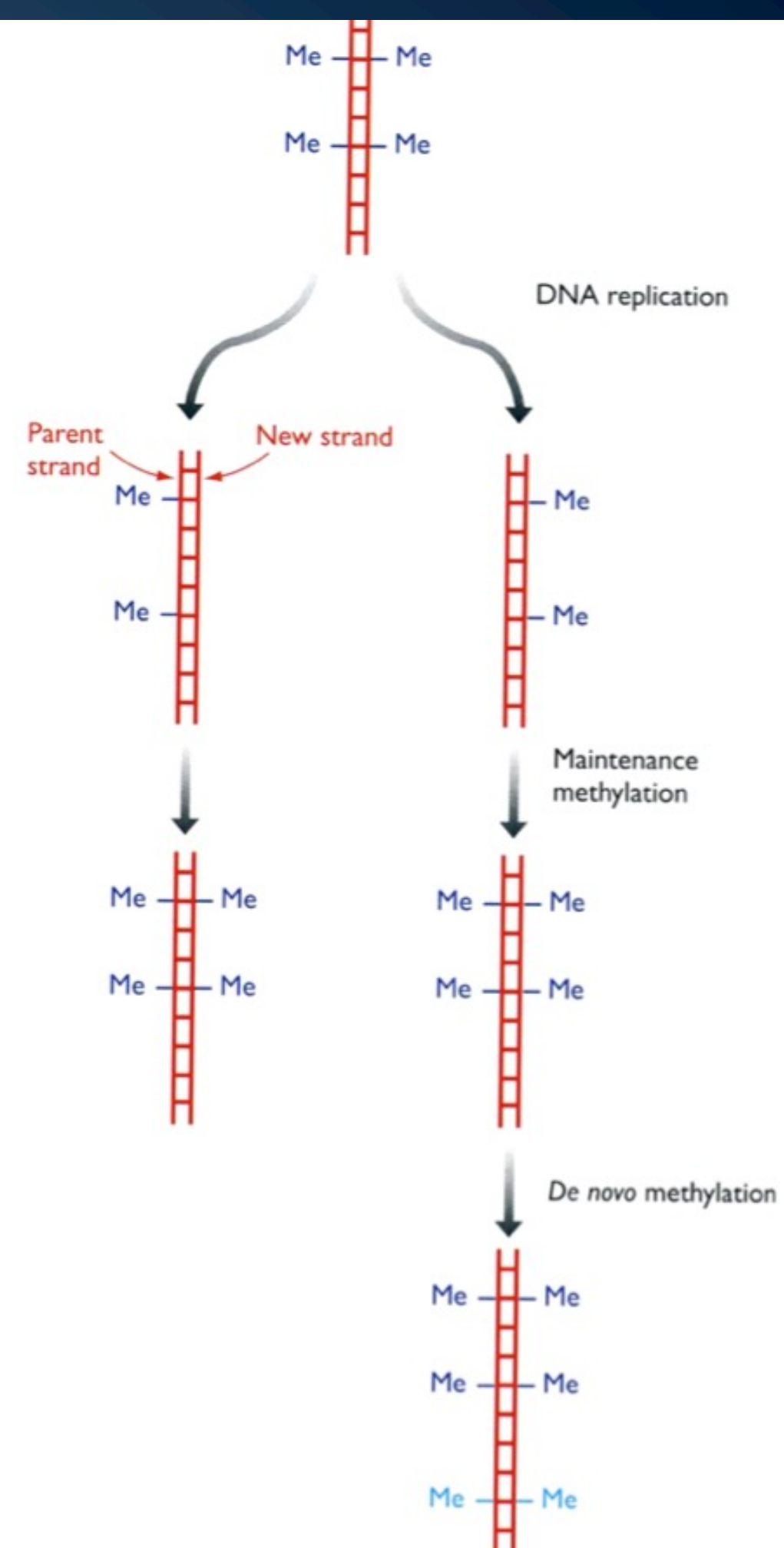
Some Imprinting Disorders in Humans

Disorder	Locus
Albright hereditary osteodystrophy	20q13
Angelman syndrome	15q11-q15
Beckwith–Wiedemann syndrome	11p15
Prader–Willi syndrome	15q11-q15
Silver–Russell syndrome	Chromosome 7
Uniparental disomy 14	Chromosome 14

Metilación de sitios CpG (Plantas CpNpG preferentemente)



- Metilación de mantenimiento, Dnmt1: conserva los sitios metilados
- Metilación *de novo*: DNmt3a y Dnmt3b



Las HDAC (histonas desacetilasas) se ligan a las islas CpG metiladas (MeCPs) y desacetilan las histonas. Por lo tanto, en las zonas metiladas aumenta la compactación DNA-histona y se reduce la accesibilidad de los complejos de transcripción

Efectos de la metilación: compactación de la cromatina

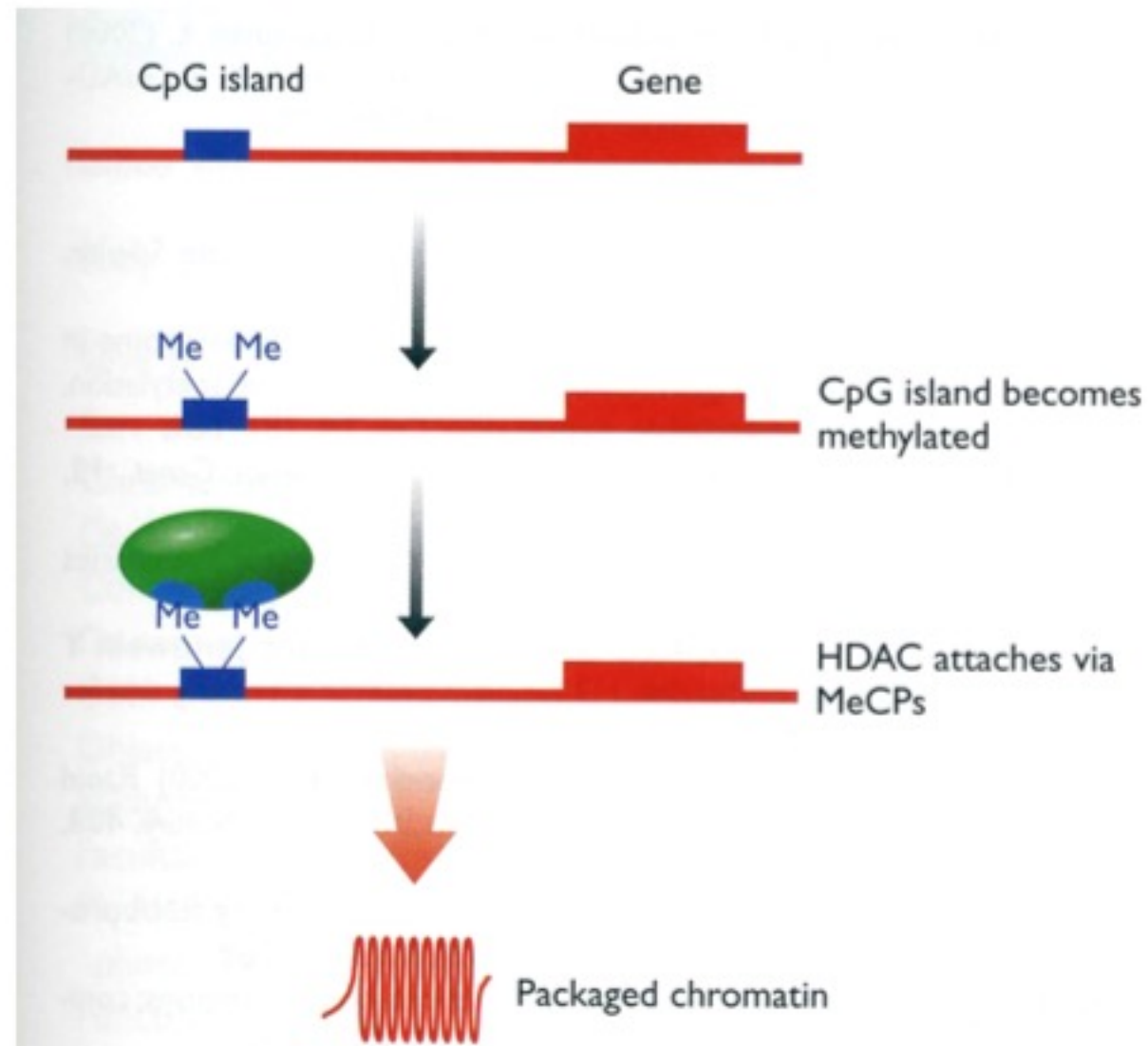
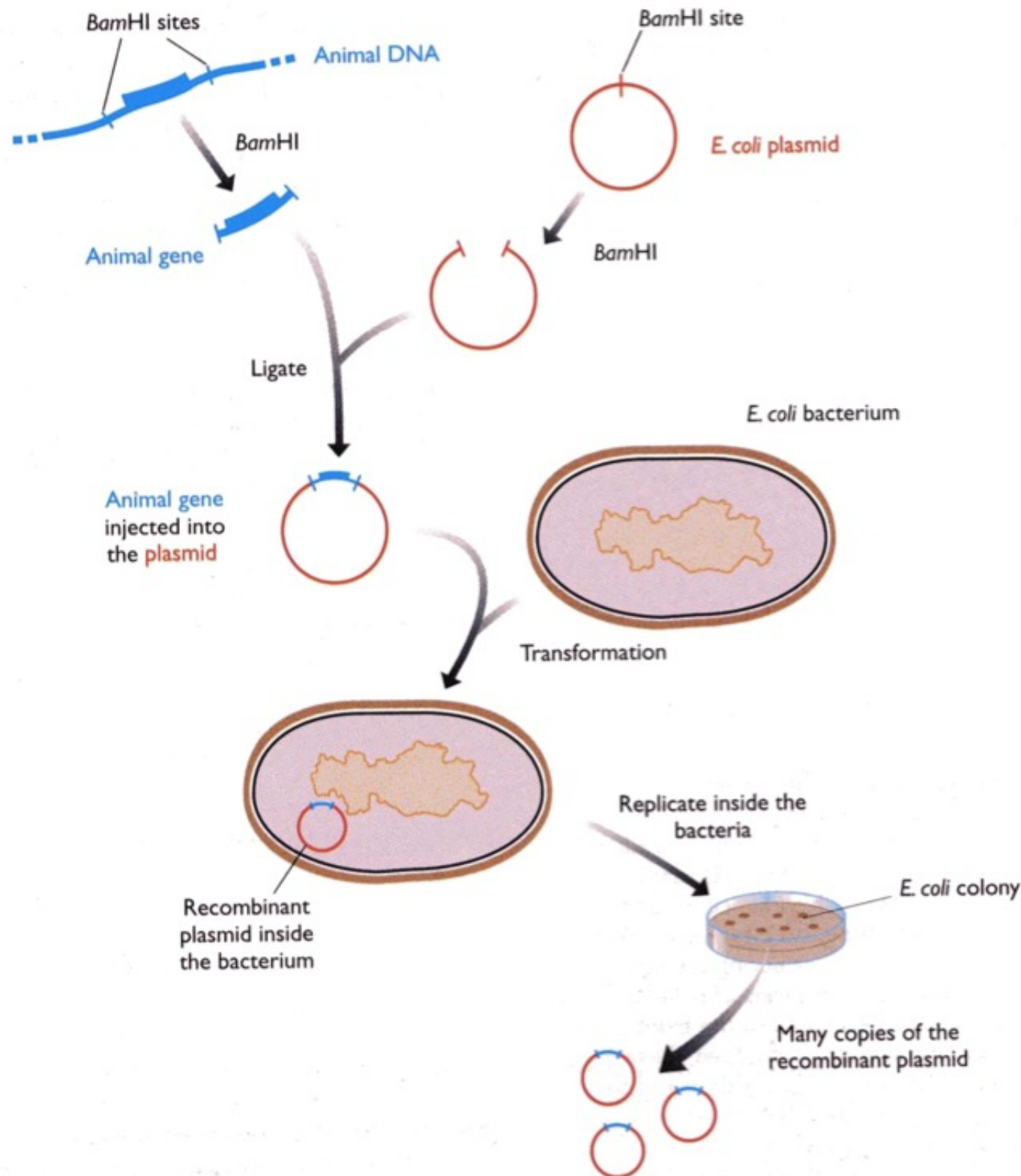


Figure 8.12 A model for the link between DNA methylation and genome expression.

Enzima	Organismo productor	Diana de restricción
<u>EcoRI</u>	<i>E. coli</i>	5' -G*AATTC CTTAA*G-5'
<u>HindII</u>	<i>H. influenzae</i>	5' -GTY*RAC CAR*YTG-5'
<u>HindIII</u>	<i>H. influenzae</i>	5' -A*AGCTT TTCGA*A-5'
<i>BamI</i>	<i>B. amyloliquefaciens</i>	5' -G*GATCC CCTAG*G-5'
<u>HpaII</u>	<i>H. parainfluenzae</i>	5' -C*CGG GGC*C-5'
<u>MspI</u>	<i>Moraxella sp.</i>	5' -C* C GG (C=5mC GG C *C-5' o C=C)

Clonación

Permite obtener muchas copias de un **inserto** que se multiplica dentro de un **vector**



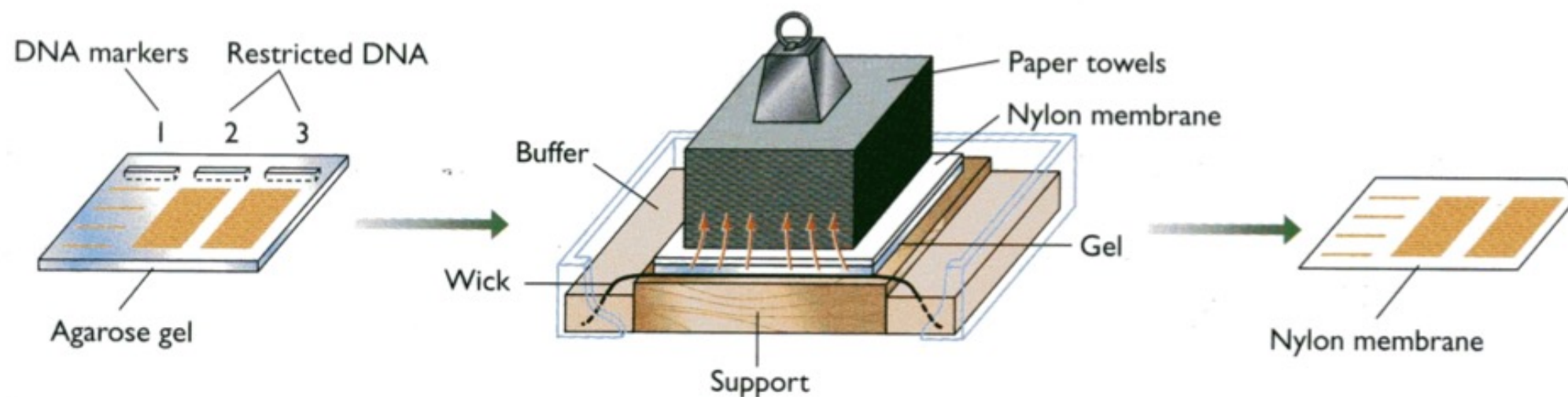
Incluye los siguientes pasos:

- tratamiento de vector e inserto con el mismo enzima de restricción
- adición de ligasa y obtención de molécula recombinante
 - crecimiento de la molécula recombinante en cultivo bacteriano
- selección de bacterias portadoras de la molécula recombinante y multiplicación de las mismas
- liberación del inserto para su posterior manipulación

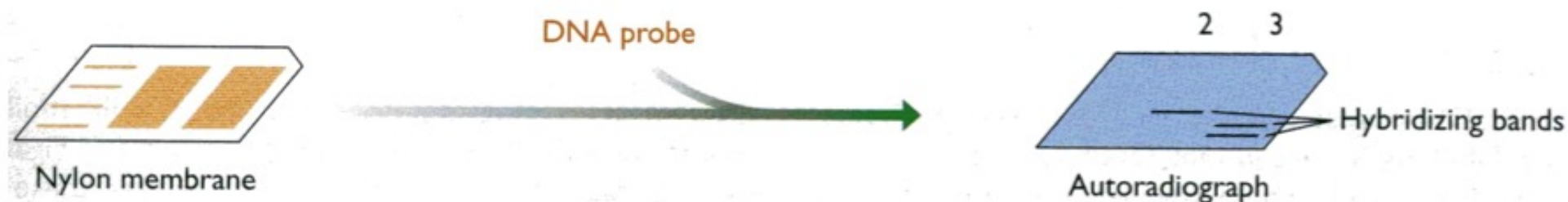
Visualización del resultado de una digestión enzimática

- Separando las moléculas de DNA mediante electroforesis
- Hibridación Southern blot

(A) Transfer of DNA from gel to membrane



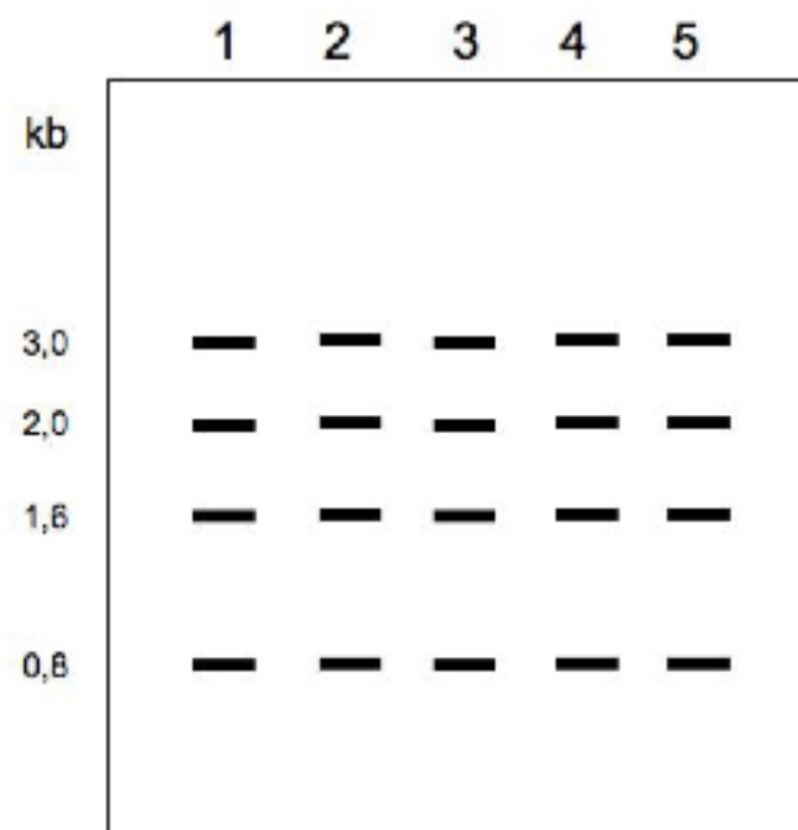
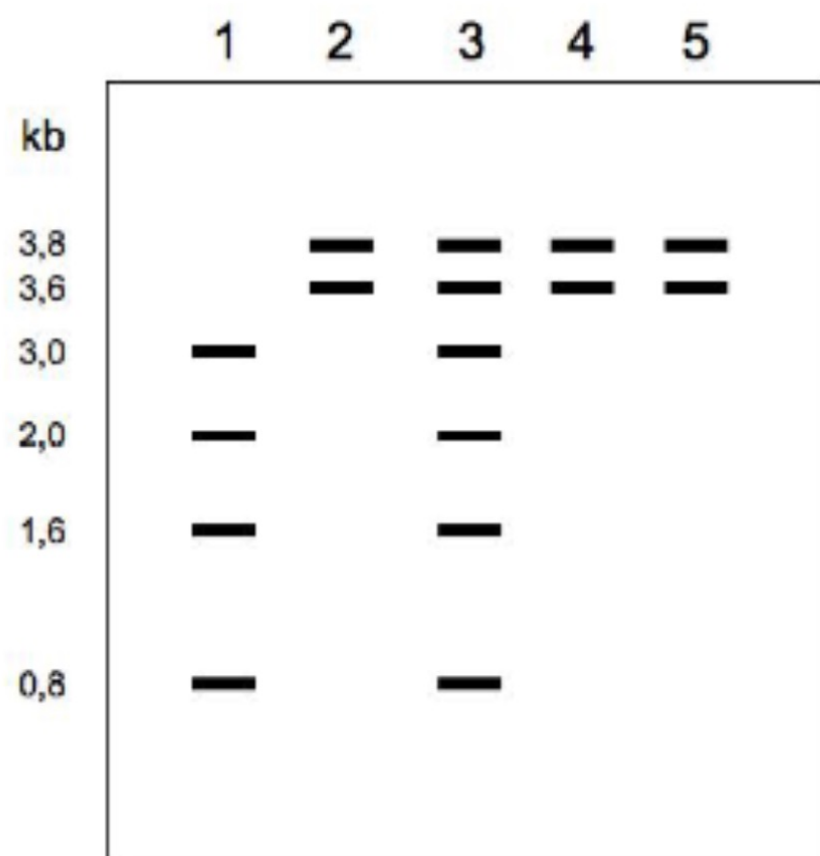
(B) Hybridization analysis

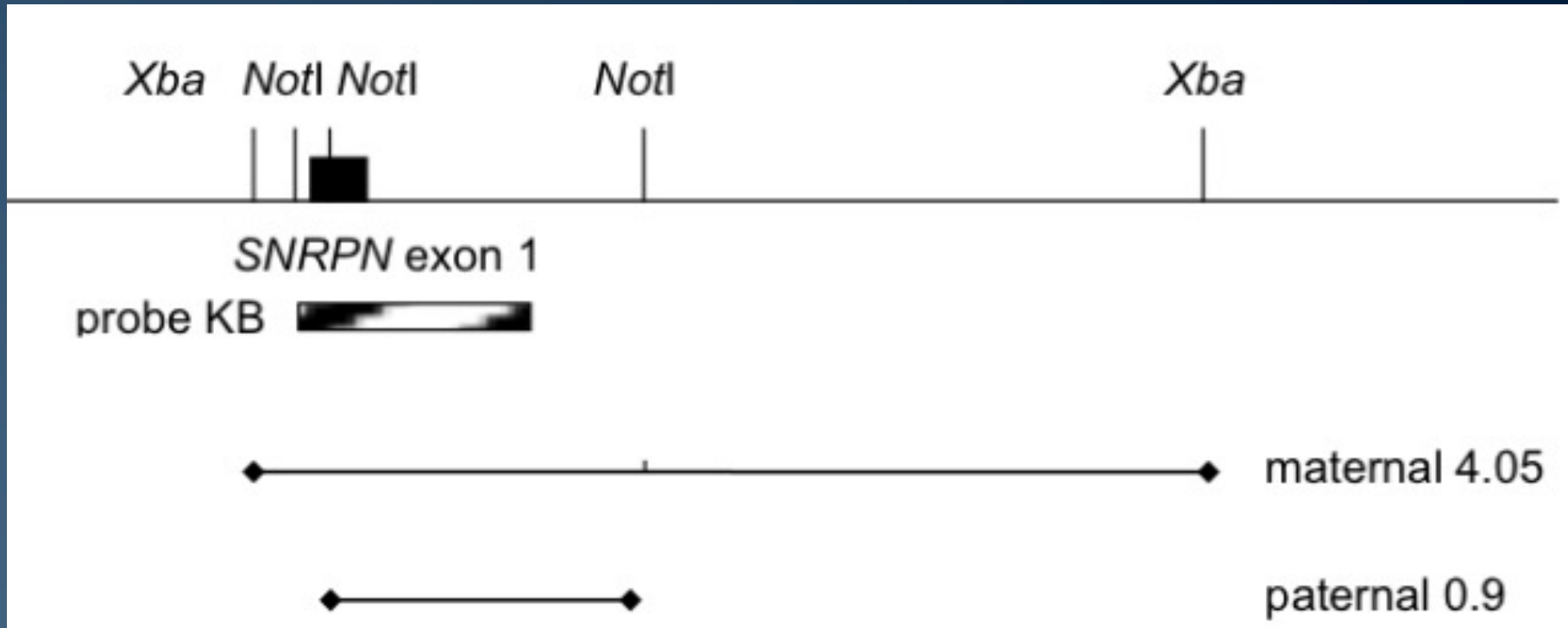
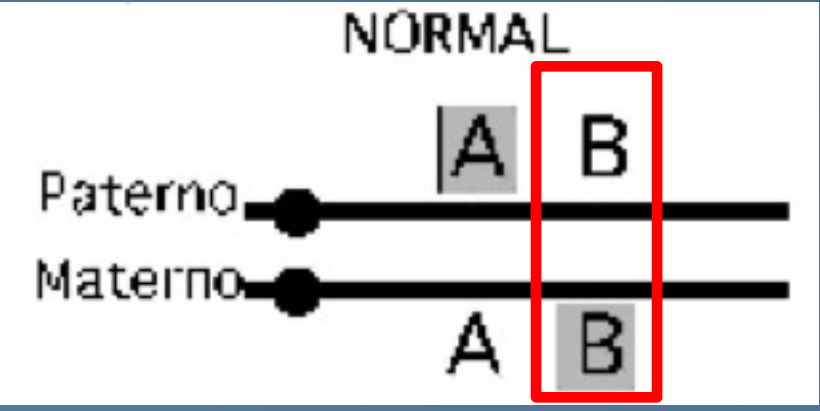
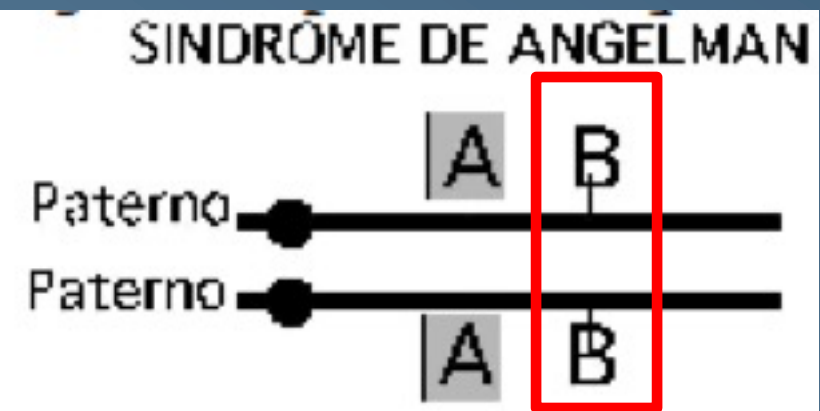
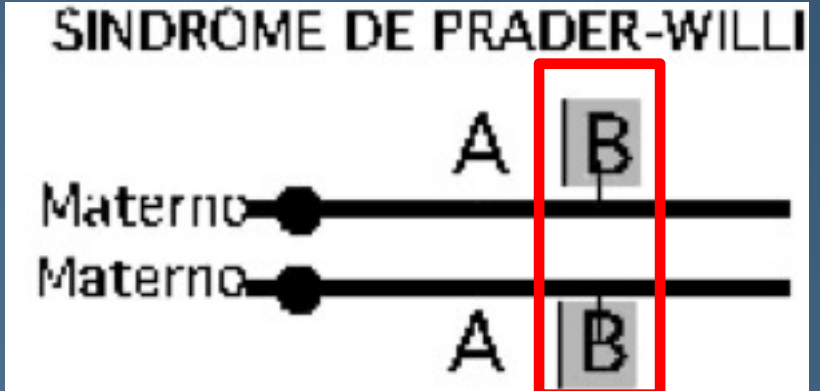


Se dispone de un clon portador de un fragmento de 4 kb de la región promotora de *It2r* que se usó en Southern blots de digestiones con *MspI* y *HpaII* (diana CCGG, cortando *MspI* tanto los sitios metilados 5mC como los no-metilados): 1) Óvulos 2) Esperma 3) Feto de una semana 4) Macho adulto 5) Hembra adulta, todos normales y se obtuvieron los siguientes resultados:

Digestiones *HpaII*: 5' -C* C G G
G G C* C -5'

Digestiones *MspI*: 5' -C* C G G (C=5mC
G G C* C -5' o C=C)





Diana *NotI*:
GC[^]GGCCGC

Southern blot

- Calles:
- 1: Prader-Willi
 - 2: Angelman
 - 3: Normal

