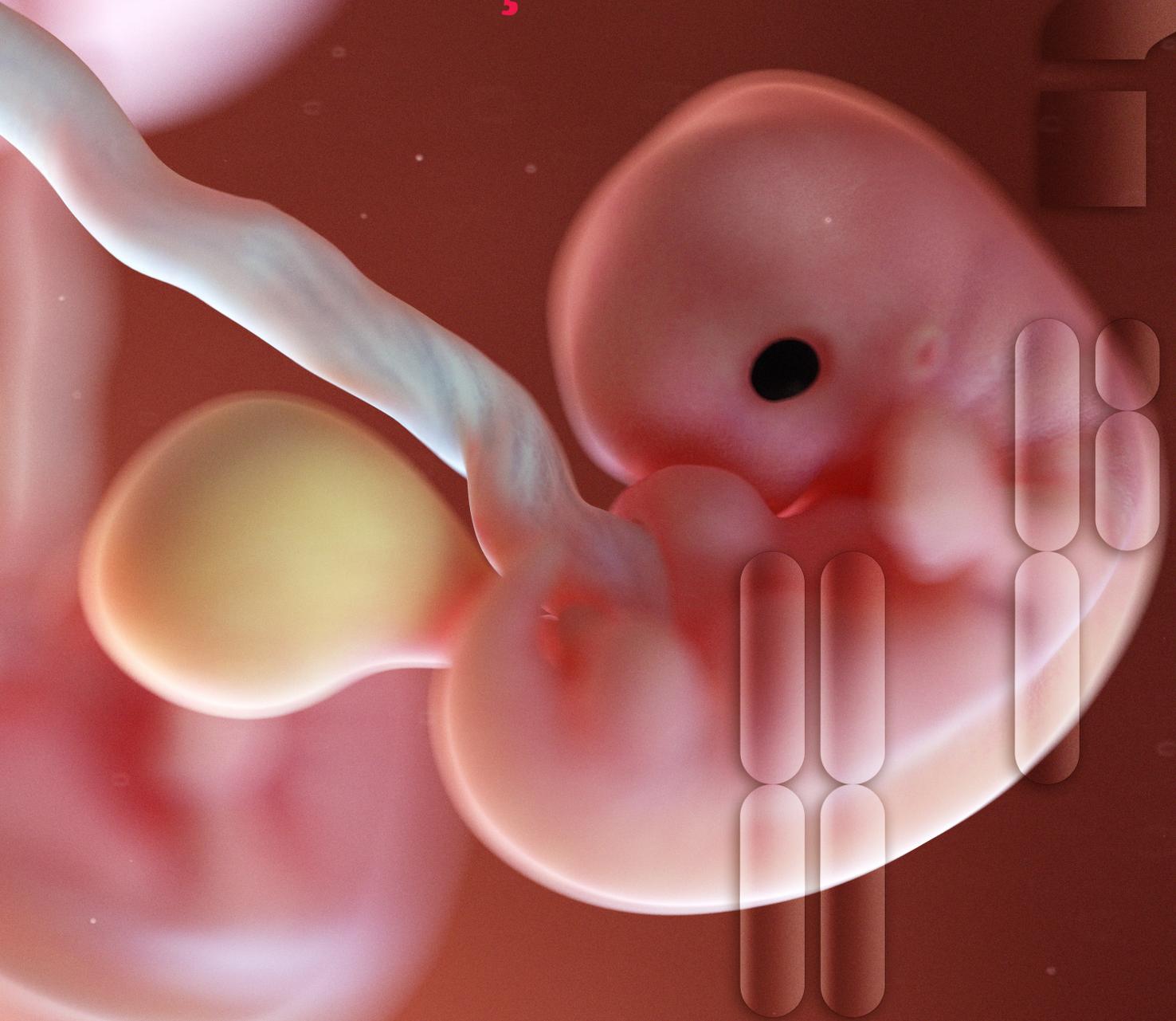


SRY – o gene da determinação sexual



Eliane Papa Ambrosio-Albuquerque

Departamento de Biotecnologia, Genética e Biologia Celular da Universidade Estadual de Maringá- UEM

Autor para correspondência - epaalbuquerque2@uem.br

Palavras-chave: cromossomo Y, *SRY*, *SOX-9*, determinação sexual, diferenciação sexual

O processo de determinação sexual em humanos começa muito antes do nascimento; é na concepção que o sexo cromossômico é determinado: XX ou XY. No cromossomo Y está presente o fator de determinação sexual: o gene *SRY*. Este gene de apenas um éxon desencadeia uma cascata de processos que envolve muitos outros genes e sua expressão pode ser detectada ainda no período embrionário. Em alguns casos, nessa orquestra de genes sincronizados, podem ocorrer divergências na determinação ou na diferenciação sexual, antes chamadas de “anomalias da diferenciação sexual”, “intersexo”, “**disgenesia gonadal**” ou “sexo revertido”, termos que nos dias de hoje tendem a ser substituídos por “diferenciação sexual diferente”. Nesses casos, o acompanhamento clínico e o aconselhamento genético são sugeridos para melhorar a qualidade de vida dos envolvidos.

Disgenesia gonadal - é uma alteração do desenvolvimento gonadal, dos testículos ou dos ovários. Como as gônadas produzem hormônios importantes para o processo de diferenciação sexual, a disgenesia pode estar associada a diversos quadros de divergências na diferenciação sexual e até mesmo ambiguidade genital, em alguns casos.

O processo de determinação e diferenciação sexual em humanos é muito complexo, compreendendo várias vias de sinalização, liberação hormonal e desenvolvimento morfológico, além de processos epigenéticos. O processo começa com a determinação do sexo biológico, que se inicia na formação dos gametas e posterior fecundação com a união dos cromossomos XX ou XY no zigoto. O cromossomo X está presente em ambos os sexos biológicos. Já no cromossomo Y, presente apenas nas pessoas do sexo masculino, estão mapeados os genes responsáveis por desencadear o processo de diferenciação sexual e pelas características sexuais secundárias.

A determinação sexual se refere à determinação do sexo genético e das gônadas. Processos posteriores, chamados de diferenciação sexual, vão culminar com o fenótipo final corporal, externo às gônadas. Um mamífero masculino tem um pênis, vesículas seminais, glândula próstata e, frequentemente, tamanho, cartilagem vocal e mus-

culatura característicos do sexo biológico. Um mamífero feminino tem a vagina, cérvix, útero, ovidutos, glândulas mamárias e, frequentemente, tamanho, cartilagem vocal e musculatura característicos. As características sexuais secundárias são geralmente determinadas pelos hormônios secretados pelas gônadas.

Vários genes estão relacionados à determinação sexual, mas merece destaque o gene *SRY* (*sex determining region Y* ou região de determinação sexual em Y), responsável por codificar um fator de transcrição que regula genes codificadores de proteínas de ligação ao DNA, que iniciam vias de sinalização da diferenciação sexual masculina em embriões de mamíferos, incluindo humanos. Esse gene está mapeado no braço curto do cromossomo Y (Yp11.2), como ilustrado na Figura 1. Possui um único éxon e codifica uma proteína de 204 aminoácidos, dos quais 79 constituem um domínio denominado *HMG-box* (domínio do grupo de proteínas de alta mobilidade), que confere à proteína

a capacidade de interagir com o DNA. Esse domínio é encontrado em vários fatores de transcrição e proteínas de cromatina não-histônicas; ele induz curvatura na região de DNA à qual se liga, com função reguladora de expressão. A expressão normal do

gene *SRY* ocorre durante a vida intrauterina (inicia a partir de 6-7 semanas gestacionais) e induz as gônadas indiferenciadas a transformarem-se em testículos a partir da diferenciação das células de Sertoli primordiais em células adultas.

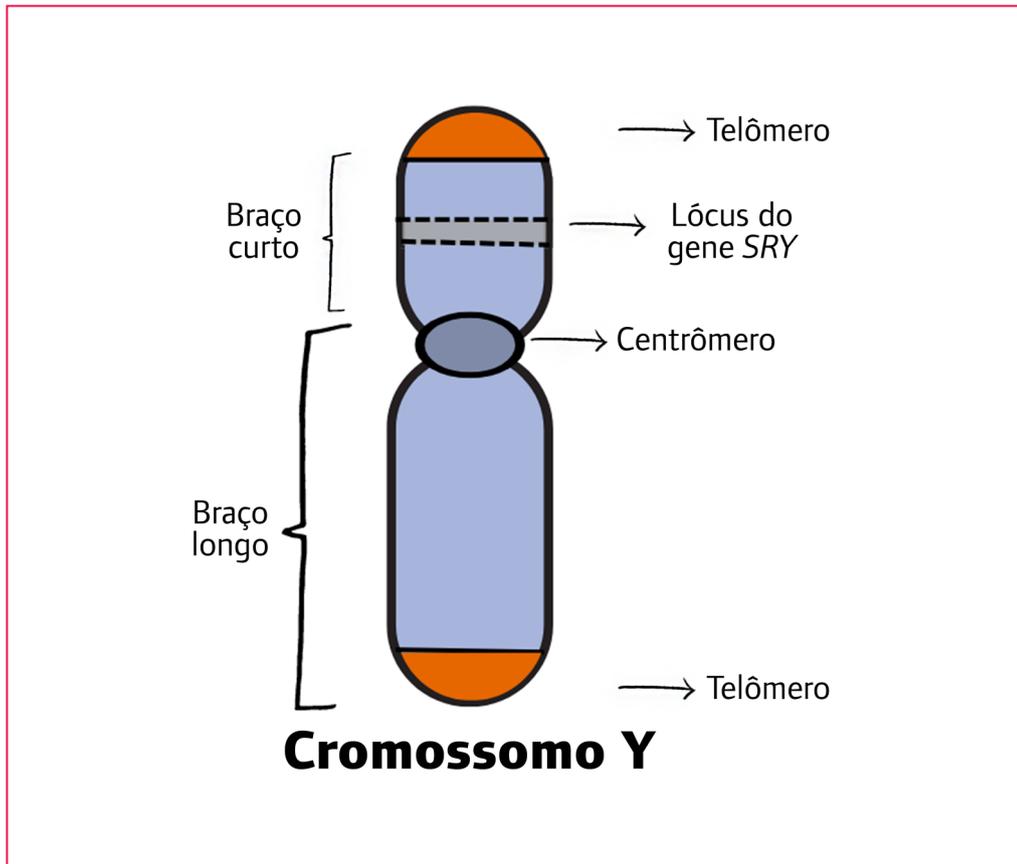
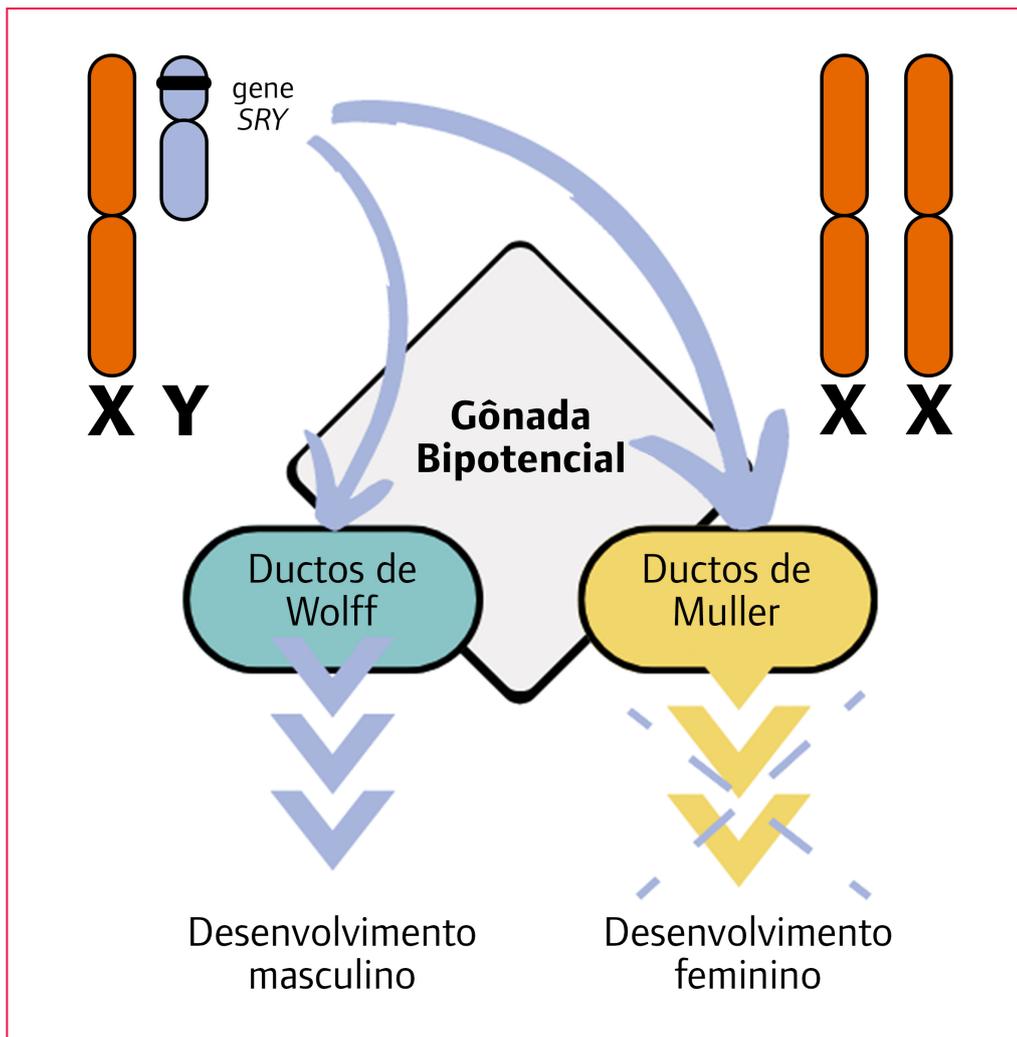


Figura 1. Ilustração esquemática do cromossomo Y humano, destacando o locus do gene *SRY*.

O *SRY* é necessário, mas não suficiente, para o desenvolvimento dos testículos em mamíferos. Apesar de ser o mais importante deles, por iniciar a cascata de sinalização, há outros genes que participam do processo. A gônada é bipotencial no início do desenvolvimento, que naturalmente resulta em gônada feminina sob influência dos genes *WNT4* e *DAX1* e os primórdios gonadais desenvolvem-se em ovários. Na ausência do cromossomo Y (e consequente falta de expressão do *SRY*), os hormônios estrogênicos produzidos pelo ovário permitem o desenvolvimento do duc-

to Mülleriano em útero, ovidutos e superior da vagina. Por outro lado, a presença do gene *SRY*, em conjunto com genes autossômicos como *SOX9*, induz a via masculina e inibe o desenvolvimento ovariano. Formam-se testículos que secretam dois hormônios principais: o hormônio anti Mülleriano (HAM), que inibe o desenvolvimento do ducto Mülleriano, e, em conjunto com a testosterona, derivada da gônada produzida pela presença de *SRY*, estimula a formação do pênis, escroto e outras porções da anatomia masculina (Figura 2).

**Figura 2.**

Esquema representativo da determinação e diferenciação sexual. O embrião XY expressa o gene *SRY* e estimula o desenvolvimento dos ductos de Wolff na gônada bipotencial, enquanto desencadeia a expressão do *HAM*, responsável pela regressão dos ductos de Müller, levando ao desenvolvimento masculino. O embrião XX, na ausência de *SRY*, não possui estímulo para a persistência dos ductos de Wolff e, na ausência de *HAM*, ocorre a progressão dos ductos de Müller e consequente desenvolvimento feminino.

SRY – estrutura gênica

O gene *SRY* não contém íntrons na maioria das espécies de mamíferos, exceto em alguns marsupiais. Em relação à estrutura, o gene no camundongo é flanqueado por um conjunto de grandes repetições invertidas, o que não é observado em outros mamíferos.

O locus *SRY* é considerado evolutivamente conservado no cromossomo Y de mamíferos, porém o destaque é o domínio *HGM-box* altamente conservado, responsável pela ligação ao DNA, enquanto outras regiões do locus mostram pouca ou nenhuma conservação das sequências nucleotídicas. Na região anterior à sequência gênica propriamente dita (regulatória) também existem várias regiões conservadas em mamíferos, com exceção do *SRY* de camundongo. Apesar dessa relativa

divergência na estrutura gênica, a função como determinante sexual precoce é mantida em camundongos, frequentemente utilizados como modelo animal para pesquisas nessa área.

A evidência de que o *SRY* é o gene para o fator determinante dos testículos foi baseada em diversos experimentos, o mais representativo deles utilizando camundongos transgênicos, que são animais modificados geneticamente por meio da introdução de genes adicionais. Nos animais XX, a modificação foi a inserção de uma sequência de 14 kb, contendo a região gênica e a região regulatória do *SRY*, ainda no estágio de zigos recém-fertilizados. Como resultado, muitos deles desenvolveram testículos e pênis. Não foram formados espermatozoides funcionais, visto que outros genes presentes no cromossomo Y são necessários para essa finalidade.

Teste de sexagem fetal

Durante a gestação, uma das grandes curiosidades dos genitores e amigos é saber o sexo biológico da criança e o exame mais utilizado para essa finalidade é a ultrassonografia, que mostra imagens de órgãos sexuais externos, no caso os genitais da criança, identificando morfologicamente o sexo do bebê.

Mas será possível identificar o sexo biológico antes mesmo desses órgãos se desenvolverem? A resposta é sim! E o gene *SRY* é a chave para essa pergunta, uma vez que está presente apenas nas crianças que tiverem o cromossomo Y, sendo expresso somente neles. Portanto, no caso do sexo biológico feminino, a expressão desse gene é inexistente. O teste para detecção da expressão de *SRY* é um exame não invasivo, uma vez que a amostra utilizada é o sangue materno, de onde é extraído RNA; há uma pequena mistura de material genético fetal no sangue circulante materno que atravessa a barreira placentária: o DNA/RNA circulante livre de células. O RNA do *SRY* extraído do sangue é copiado em DNA no laboratório por meio de transcrição reversa e por meio da Reação em Cadeia da Polimerase, ou PCR, o DNA é amplificado e, assim, pode ser avaliada a expressão do *SRY*. Com as sequências do genoma humano disponíveis em bancos de dados virtuais, é possível desenhar experimentos para detecção da expressão de genes específicos. Como, geralmente, a mãe não possui cromossomo Y, não haverá nenhuma interferência do RNA produzido pelo genoma materno na reação.

O resultado do teste é simples: se houver expressão do gene, o sexo biológico do bebê é masculino; se não houver, é feminino. A limitação fica por conta do tempo de coleta do material, que deve ser após 8 semanas gestacionais, momento a partir do qual o *SRY* está sendo expresso; há exceções, como no caso de gêmeos. É possível a detecção do sexo dos fetos se forem ambos XX, pela ausência completa da expressão do *SRY*, porém, se um dos gêmeos for XY, não será possível determinar

se são duas ou apenas uma criança com esse cariótipo, uma vez que não é possível separar o RNA de cada criança, pois estão misturados no sangue materno.

Além desse exame, o teste pré-natal não invasivo (NIPT) é uma tecnologia que também utiliza o DNA circulante livre de células e permite a sexagem fetal, apesar de não ser o objetivo principal do teste. Ele é utilizado para analisar o aumento da probabilidade de o feto apresentar algumas alterações genéticas significativas, como a trissomia do cromossomo 21, característica da síndrome de Down e outras alterações cromossômicas, como outras trissomias, deleções e duplicações de segmentos cromossômicos.

Divergências envolvendo o gene *SRY*

Podem haver divergências entre o sexo cromossômico e o sexo gonádico e/ou fenotípico. Esses casos eram chamados coletivamente de "anomalias da diferenciação sexual", mas atualmente o termo "diferenciação sexual diferente" é o mais utilizado. Tais situações podem acontecer em consequência de erros que ocorrem na formação dos gametas parentais, como falhas na meiose, ou no início da embriogênese, por variações na expressão de genes específicos que desencadeiam distúrbios morfológicos relacionados à determinação e diferenciação sexual. A seguir há dois exemplos de possíveis divergências envolvendo o gene *SRY*:

♦ Homem 46, XX com sexo revertido por translocação

A translocação cromossômica é a troca de partes entre cromossomos não homólogos. Na meiose, se a região cromossômica envolvida na translocação incluir o gene *SRY*, podem ser gerados gametas alterados, no caso espermatozoides. Na figura 3, a translocação ocorreu entre os cromossomos X e Y, que são segregados em diferentes gametas durante a espermatogênese. Se o espermatozoide com

o X translocado for fecundado, gerará um indivíduo XX, porém com fenótipo masculino, pois o X carrega o gene *SRY* e dará início a toda a diferenciação masculina, que pode ser incompleta, por vezes com fenótipo seme-

lhante ao da síndrome de Klinefelter (XXY). Por outro lado, se o espermatozoide com Y sem o *SRY* for fecundado, o indivíduo gerado formará ovários ao invés de testículos, e terá fenótipo feminilizado.

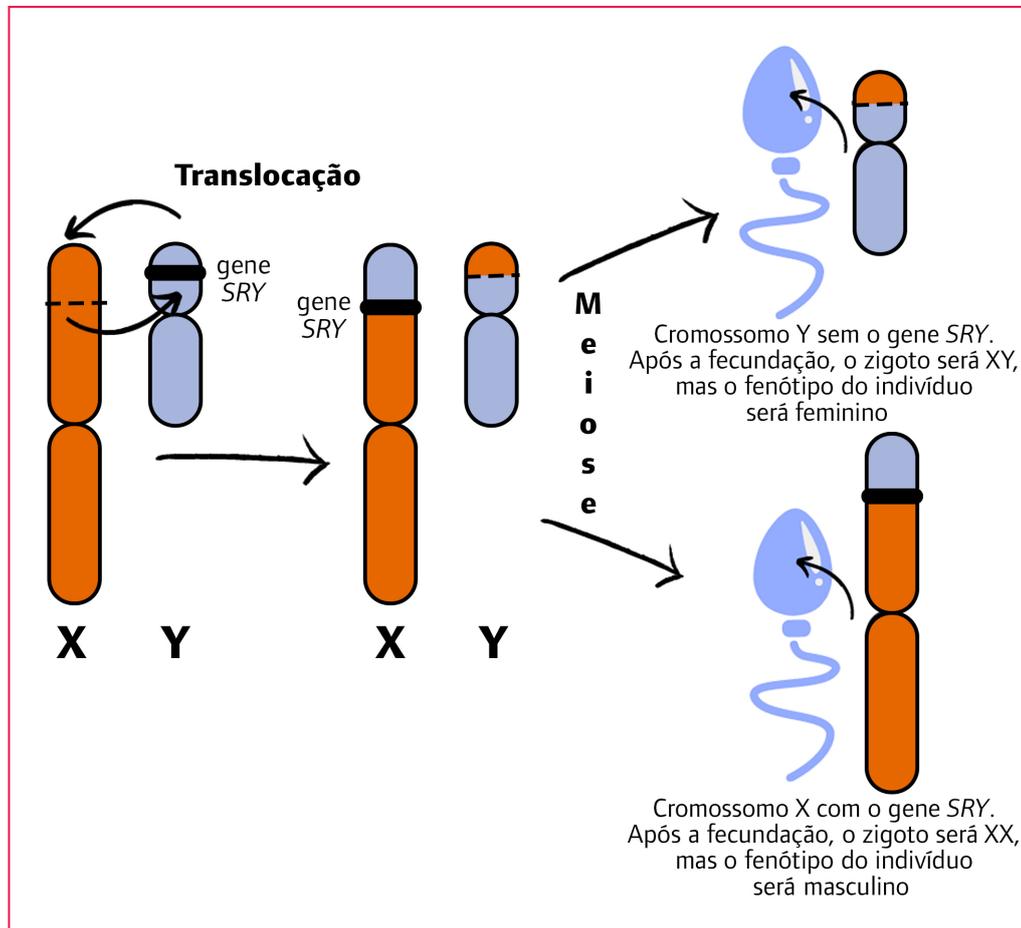


Figura 3. Translocação entre os cromossomos X e Y, incluindo o gene *SRY*, gerando gametas 23,Y (sem o *SRY*) e 23,X (com o *SRY*).

♦ **Supressão da expressão do *SRY* pela duplicação do gene *DAX1***

Durante o desenvolvimento normal, indivíduos XY expressam o gene *SRY*, que desencadeia o processo de diferenciação sexual masculino, desenvolvendo testículos como gônadas e levando a fenótipos de genitália interna e externa masculinas, com o desenvolvimento de pênis como genitália externa. Por outro lado, na ausência do mesmo gene, indivíduos XX desenvolvem ovários como gônadas e o fenótipo das genitálias interna e externa será feminino, com o desenvolvimento de vagina como genitália externa. O gene *DAX1*, mapeado no cromossomo X

(Xp11.2), codifica uma proteína que contém um domínio de ligação ao DNA que funciona como um fator anti-testículo, agindo de forma antagônica à proteína *SRY*. Nos indivíduos XY há apenas um X e, conseqüentemente, uma cópia do gene *DAX1*, levando ao desenvolvimento masculino. Porém, quando duplicado, ele pode suprimir a expressão do gene *SRY* (Figura 4) e levar ao desenvolvimento ovariano, mesmo na presença de *SRY*. Em indivíduos com dois cromossomos X e duas cópias do *DAX1*, o fenótipo feminino é desencadeado, pois apenas um dos cromossomos X é ativo, devido ao processo de inativação do cromossomo X existente em fêmeas de mamíferos.

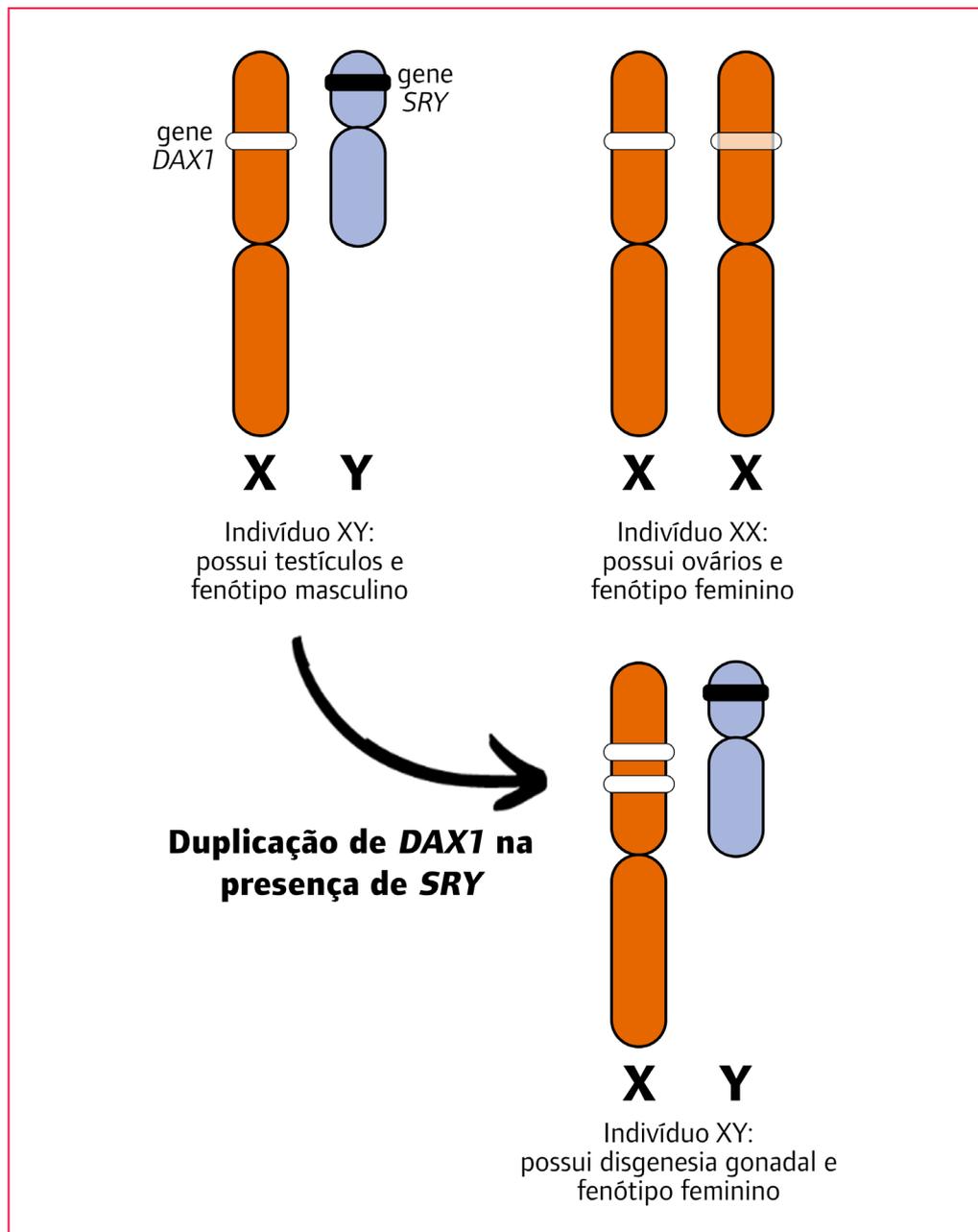


Figura 4.
Relação da expressão dos
genes *SRY* e *DAX1* com o
desenvolvimento sexual.

Essas alterações podem ser diagnosticadas ao nascimento, pela presença de genitália ambígua, ou mais adiante, durante o desenvolvimento das características sexuais secundárias. Em tais casos, o cariótipo é realizado para conhecer o sexo cromossômico, outros testes moleculares podem ser realizados e o paciente deve ser direcionado ao aconselhamento genético e a profissionais de outras especialidades, como o endocrinologista, para acompanhamento, visando melhorar a qualidade de vida.

Para saber mais

SANDBERG, D. E.; GARDNER, M. Differences/ Disorders of Sex Development: Medical Conditions at the Intersection of Sex and Gender. *Annu Rev Clin Psychol*, v. 9, n. 18, p. 201-231, 2022. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-081219-101412.

SEKIDO, R.; LOVELL-BADGE, R. Sex determination and *SRY*: down to a wink and a nudge? *Trends Genet*, v. 25, n. 1, p. 19-29, 2009. doi: 10.1016/j.tig.2008.10.008.

SEKIDO, R. *SRY*: A transcriptional activator of mammalian testis determination. *Int J Biochem Cell Biol*, v. 42, n. 3, p. 417-420, 2010. doi: 10.1016/j.biocel.2009.12.005.