

DETERMINACIÓN DEL SEXO
Y GEN *SRY* EN LA ESPECIE
HUMANA

ÍNDICE

Introducción	2
Gen <i>SRY</i>	3
Genes asociados al desarrollo sexual.....	4
Gen <i>SOX9</i>	4
Gen <i>WNT</i>	4
Gen <i>DAX1</i>	4
Esquema del desarrollo sexual	5
Alteraciones genéticas de la determinación sexual.....	6
Varones XX.....	6
Mujeres XY.....	7
Hermafroditas verdaderos	7
Seudohermafroditas.....	7
Bibliografía.....	8

1 INTRODUCCIÓN

El sexo cromosómico se establece en el momento de la fecundación: en humanos, los machos son XY y las hembras XX.

La dotación cromosómica determina cómo se desarrollará el individuo, qué órganos reproductores desarrollará.

Los órganos empiezan en una fase de gónada indiferenciada (es una gónada sin células gametogénicas). En un momento determinado del desarrollo embrionario, la gónada se coloniza por células germinales primordiales, que darán lugar a las células gametogénicas. Estas células no determinan el desarrollo de la gónada, pero son necesarias para la diferenciación sexual del individuo.

Esta diferenciación se produce gracias al gen *SRY* del cromosoma Y (gen conmutador del sexo), ya que es este gen el que "escoge" el camino a seguir, haciendo que se desarrolle el tejido testicular. No obstante, y aunque en ausencia del gen *SRY* se dé un desarrollo femenino por defecto, hay situaciones en las que el camino a seguir se frustra total o parcialmente, dando lugar a los individuos hermafroditas verdaderos, con tejido ovárico y testicular presentes simultáneamente en el individuo.

Además, el cromosoma Y está especializado y contiene un grupo de genes relacionado con la funcionalidad de la espermatogénesis y, por consiguiente, con la fertilidad masculina.

Categoría	Tipo
Sexo génico	Gen <i>SRY</i> + Gen <i>SRY</i> -
Sexo cigótico o cromosómico	XY XX
Sexo cromatínico	+ -
Sexo cariotípico	46,XY 46,XX Variantes
Sexo gonadal	Testículo Ovario Hermafroditas
Sexo ductal (conductos genitales)	C. de Wolff C. de Müller
Sexo genital externo	Masculino (M) Femenino (F) Variantes (seudohermafroditismos)

Caracteres sexuales secundarios	Masculinos Femeninos
Sexo de asignación	Legal
Sexo de crianza	M o F
Sexo psicológico	M, F o variantes

Tabla 1. Niveles de asignación del fenotipo sexual y el sexo génico en la especie

2 GEN *SRY*

El cromosoma Y humano es muy pequeño y contiene alrededor de un 1% del DNA en una célula diploide.

Contrariamente a lo que se ha creído durante mucho tiempo, el cromosoma Y, por sí solo, no determina el sexo de un individuo. El cromosoma Y es el portador de un factor génico capaz de determinar la formación del testículo. Además, este factor es independiente del número de cromosomas X presentes; es decir, siempre que se encuentre presente este factor determinante, se dará desarrollo testicular, sin importar si hay más o menos cromosomas X (el Síndrome de Klinefelter clásico es XXY, con variantes XXXY y XXXXY).

Debido a diferentes análisis de DNA de pacientes con sexo cromosómico XX, pero sexo fenotípico masculino o sexo cromosómico XY pero sexo fenotípico femenino, se descubrió el gen *SRY*, responsable de la diferenciación gonadal. Estos pacientes perdieron o tenían alterada la región del gen *SRY*.

El gen *SRY* se encuentra en el brazo corto del cromosoma Y, más concretamente se localiza en la región Yp11.3, constituida por un solo exón, que está muy próxima a la región pseudoautosómica. A veces, erróneamente, el gen *SRY* entra en un proceso de entrecruzamiento meiótico entre el Y y el X, y se transfiere a un cromosoma X, haciendo que aparezca la fórmula XX con fenotipo masculino.

Además, el gen *SRY* codifica un factor de transcripción que contiene una región tipo HMG ("high mobility group") o "caja GAM", que interviene en la interacción con el DNA: esta proteína tiene una capacidad específica de unirse a DNA.

Existen varias decenas de mutaciones del gen *SRY* que producen reversión sexual y, la mayoría, están asociadas a la codificación de la "caja GAM".

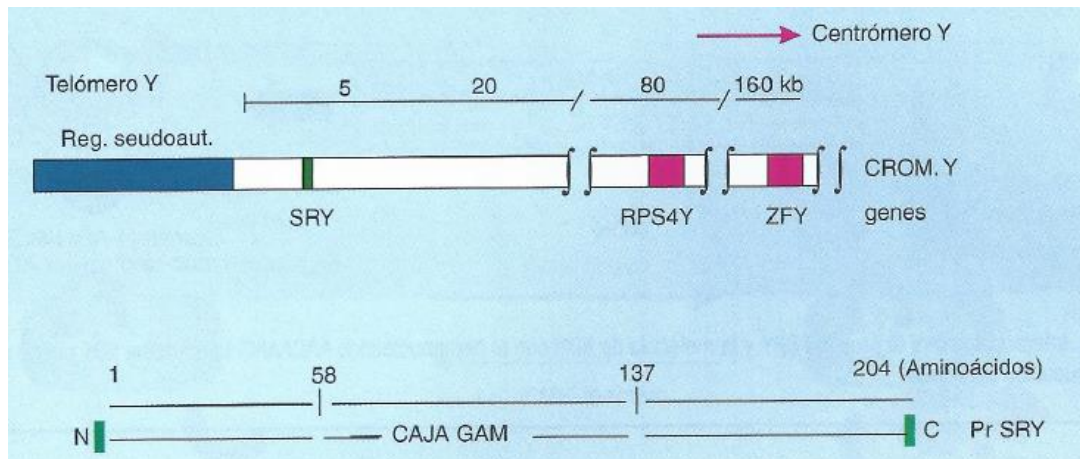


Figura 1. Organización del gen *SRY* humano

La "caja GAM" es la encargada de la unión del gen al DNA. La proteína *SRY* se une específicamente a un DNA bicatenario con secuencia de aminoácidos AACAAAG para inducir un plegamiento de la doble hélice en un ángulo aproximado de 83°.

Varias de las mutaciones del gen *SRY* que tienen como consecuencia una reversión del sexo, anulan o disminuyen la capacidad de la proteína para poder dar ese plegamiento en el DNA.

3 GENES ASOCIADOS AL DESARROLLO SEXUAL

3.1 GEN SOX9

Este gen está localizado en el cromosoma 17q24.3-25.1 y funciona como factor de transcripción. Tiene una participación crucial en la diferenciación de la gónada masculina y las mutaciones con pérdida de su función están asociadas a sexo reverso XY.

3.2 GEN WNT

Este gen se encuentra en 1p31-35 y, su producto, es una molécula de señalización.

En el sexo femenino 46,XX, WNT regula la expresión de DAX1, que suprime la expresión de SOX9 u otros genes masculinizantes. En el sexo 46,XY, *SRY* suprime la acción de WNT y de DAX1 y, por lo tanto, se da diferenciación testicular.

3.3 GEN DAX1

Este gen se localiza en Xp21.3-21.2 y codifica una proteína ácida sin dominio para la unión al DNA. La duplicación del locus DAX1 se asocia a sexo reverso XY.

4 ESQUEMA DEL DESARROLLO SEXUAL

La función reguladora del producto *SRY* actúa sobre diferentes genes, principalmente, *SOX9* (en su región TESCO).

Además, el gen *SRY* está, a su vez, regulado por otros genes ya que su activación se da en un tiempo y lugar bien definidos (7ª semana y gónada primitiva, respectivamente).

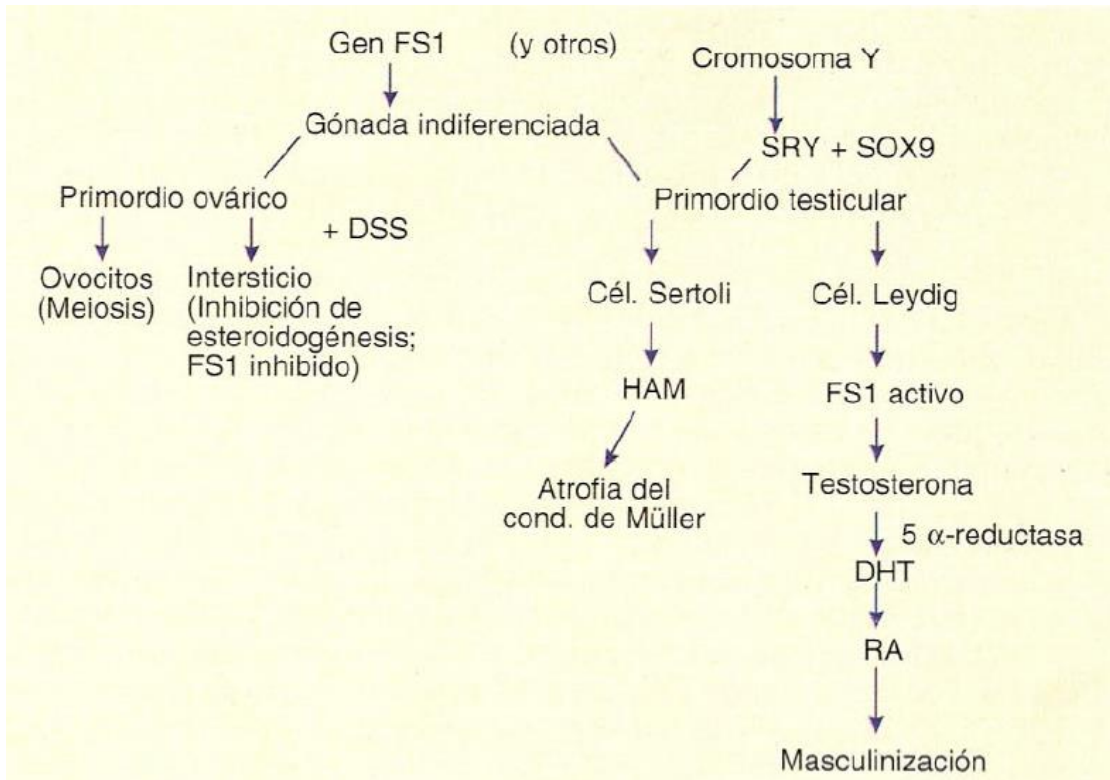


Figura 2. Esquema del desarrollo sexual

Cuando se expresa el gen *SRY* (unido a *SOX9*), se presenta la proteína antigénica H-Y que induce el desarrollo del testículo (sexo gonadal). El testículo produce una serie de hormonas que hacen que el resto del sistema genital se desarrolle de forma apropiada, formando el resto de órganos reproductores (sexo fenotípico). Si no existe el cromosoma Y, el gen *SRY*, y, por consiguiente, la proteína H-Y, siempre hay un desarrollo gonadal hacia hembra.

5 ALTERACIONES GENÉTICAS DE LA DETERMINACIÓN SEXUAL

5.1 VARONES XX

Aunque pueda parecer lo contrario, esta afectación no es del todo remota, puesta que se estima que 1 de cada 20.000 nacimientos tienen esta condición.

Estos individuos tienen apariencia masculina, testículos pequeños con azoospermia (falta de espermatozoides) y nivel normal o bajo de andrógenos.

Los pacientes tienen un cariotipo de mujer normal (46,XX) pero su cromosoma X contiene DNA del cromosoma Y. La mayoría de estos pacientes (69%) portan el segmento del cromosoma Y que contiene el gen *SRY*. Esto se debe a un error en la meiosis del padre, en la cual se produjo una recombinación génica fuera de la región (RPA). Al darse la recombinación más cerca del centrómero, el gen *SRY* se ve involucrado en ella puesto que está muy cerca de la RPA.

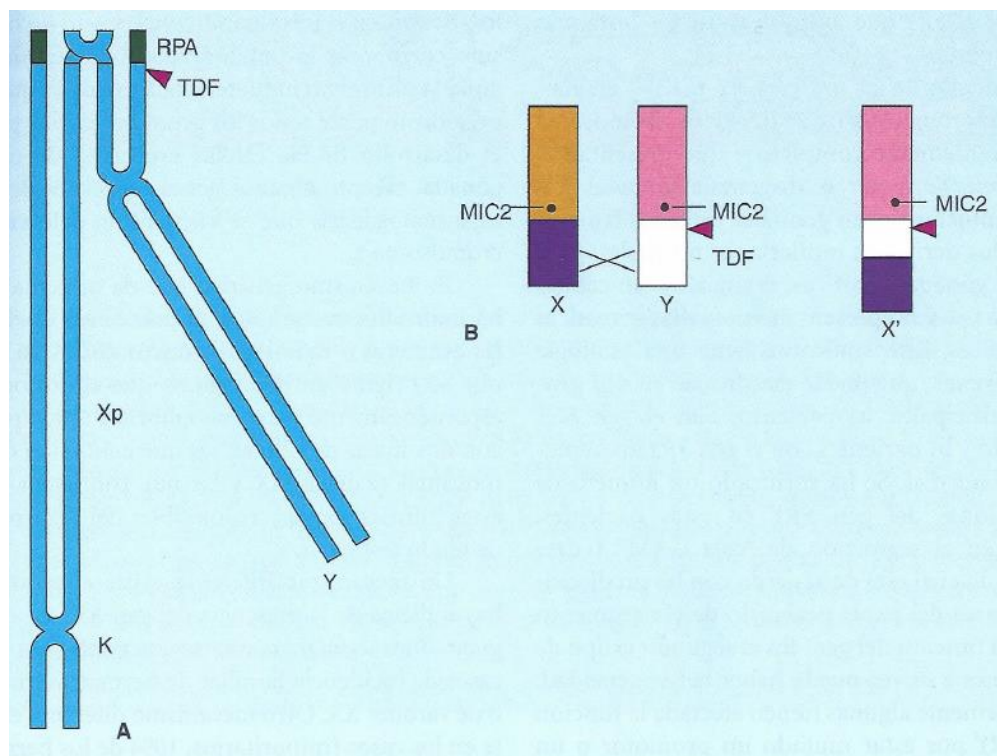


Figura 3. Mecanismo de transferencia del gen *SRY* desde un cromosoma Y al cromosoma X en la meiosis del padre de un "varón XX". **A.** Apareamiento normal (RPA). TDF. Factor testicular o gen *SRY*. **B.** Recombinación anormal que transfiere el gen *SRY* (TDF) y la región pseudoautosómica del Y al cromosoma X.

Por lo tanto, la mayoría de estos individuos responden a este mecanismo. No obstante, hay una minoría de varones XX que no tienen DNA del cromosoma Y. Se cree que existe una mutación en otro gen de la cascada génica que regula la determinación sexual.

5.2 MUJERES XY

Cuando se da una recombinación anómala con la transferencia de un segmento del cromosoma Y con el gen *SRY*, también se produce un cromosoma Y con un segmento transferido del cromosoma X (sin gen *SRY*). Cuando se produce un cigoto XY, como no tiene el gen *SRY*, no se forma testículo y, consecuentemente, el sexo fenotípico es femenino. Estos individuos se asemejan a los individuos con Síndrome de Turner.

No obstante, no existe una proporción de 1:1 (varones XX y mujeres XY por cada recombinación anómala). Se cree que la baja prevalencia de mujeres XY se debe a su alta mortalidad embrionaria, que es mayor que la de hombres XX (debido a los "estigmas de Turner").

Existen otras patologías de mujeres XY que no son debidas a una recombinación anómala: el Síndrome de Swyer o disgenesia gonadal (mujeres XY con *SRY+*). Estas mujeres pueden clasificarse en dos grupos:

- Gen *SRY* mutado: mutaciones en el segmento "caja GAM"
- Gen *SRY* normal: puede ser que la función del gen esté afectada o que el defecto se dé en algún otro gen posterior de la cascada regulatoria

5.3 HERMAFRODITAS VERDADEROS

Un hermafrodita verdadero es aquél que tiene tejido ovárico y tejido testicular. El más frecuente es el hermafrodita lateral, con un ovario en un lado del cuerpo y un testículo en el otro.

Existen diferencias cromosómicas en los diferentes tipos de hermafroditas verdaderos, pudiendo ser: (1) 46,XX (los más frecuentes: 59,5%), (2) mosaicos (46,XX/46,XY: 12,8%) y (3) 46,XY (12,3%).

Existen, a su vez, diferentes mecanismos genéticos para originar hermafroditas: las quimeras o mosaicos cigóticos se dan por la fusión de dos cigotos para dar un único embrión con dos líneas celulares distintas; también puede ser que no haya presencia del gen *SRY* en ninguna línea celular o que este gen esté en el segmento distal (Xp22) del cromosoma X, inactivando ciertas células, al azar, del linaje gonadal.

5.4 SEUDOHERMAFRODITISMOS

Este tipo de anomalías se producen en etapas posteriores a la del desarrollo gonadal y se clasifican en masculinos (con testículo) y femeninos (hay ovario). También se subdividen según la causa sea genética (por ejemplo, por mutaciones en el gen del receptor de andrógenos) o ambiental.

6 BIBLIOGRAFÍA

Solari, A.J. (2011). *Genética humana. Fundamentos y aplicaciones en medicina* (4ª edición). Buenos Aires, Argentina: Editorial Médica Panamericana.

Oliva, R., Ballesta, F., Oriola, J., Clària, J. *Genética médica* (3ª edición). España: Publicacions i edicions Universitat de Barcelona.

Chávez Pastor, M. *Bases moleculares de la determinación y diferenciación sexual*. Servicio de Genética del Instituto de Salud del Niño.

Pérez Niño, J.F. *Desórdenes del desarrollo sexual*.