

Descubren mecanismo para nacimiento de niñas con un cromosoma XY

Investigadores de la Escuela de Medicina de la Universidad de Indiana (EEUU) han descubierto un «mecanismo» molecular en un complejo de proteína-ADN específico para hombres cuya mutación causa la reversión del sexo, es decir da lugar al nacimiento de niñas con un cromosoma XY, una condición llamada Síndrome de Swyer.

En su trabajo, los científicos investigaron la sustitución sutil de un aminoácido conservado en SRY (tirosina) por un residuo aromático estrechamente relacionado (fenilalanina). La mutación clínica, compartida por un padre XY fértil y su hija XY estéril, coloca el interruptor masculino embrionario en el límite de la función genética. Los dos aminoácidos son aparentemente intercambiables en la estructura de la proteína, pero difieren en su capacidad para anclar en el complejo proteína-ADN.

«La pérdida de un solo átomo en SRY, un átomo de oxígeno en una tirosina crítica, perjudica la solidez del desarrollo masculino. Normalmente, el padre tiene cromosomas XY y la hija tiene cromosomas XX, pero en algunas familias las hijas pueden tener cromosomas XY porque hay una mutación en SRY», señala Michael Weiss, presidente del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular.

«Los cromosomas sexuales pueden degenerar a lo largo de escalas de tiempo evolutivas, lo que lleva a que se recluten nuevos interruptores aguas arriba a medida que las vías determinantes masculinas crecen hacia atrás. Tales pasos iniciales pueden ser tenues en términos bioquímicos», añade.

En el estudio, los investigadores se centraron en la posición 72 en el dominio de unión al ADN de SRY, que anteriormente no se consideraba de especial interés. Sin embargo, los investigadores descubrieron que la tirosina en esta posición permite el funcionamiento de una abrazadera cinética mediada por agua, lo que prolonga la vida útil del complejo proteína-ADN.

Este mecanismo se conserva en todos los factores SRY de mamíferos y se observa ampliamente en una familia relacionada de factores de cambio en animales multicelulares (y algunos unicelulares). La última familia, denominada 'SOX' (caja HMG

relacionada con SRY) es fundamental para el patrón y el desarrollo de los metazoos.

Los investigadores publicaron dos artículos recientes sobre su trabajo en 'Frontiers in Endocrinology'. El primero describe sus hallazgos relacionados con el enfoque en la posición 72, y el segundo describe cómo funciona el mecanismo de sujeción mediado por agua.

El sutil cambio de tirosina a fenilalanina altera la hidratación, una perturbación que se propaga desde la posición 72 que se predice que desestabilizará los sucesivos contactos proteína-ADN en la cola del dominio. El desprendimiento de la cola aceleraría la disociación del complejo proteína-ADN y, presumiblemente, los ensamblajes reguladores de genes específicos de machos en los genes diana.

Las niñas XY con diferencias en la diferenciación sexual debido al síndrome de Swyer carecen de ovarios funcionales y corren el riesgo de padecer formas raras de cáncer gonadal de aparición temprana. El reconocimiento de este síndrome es importante para permitir la extirpación quirúrgica de las gónadas antes de que comience el cáncer. Por lo demás, la mujer afectada tiene un útero y un canal de parto normales, por lo que puede tener hijos después de la fertilización 'in vitro' de un óvulo donado.

«Las mutaciones de Swyer brindan pistas para ayudarnos a comprender una amplia gama de enfermedades SOX y pueden dar lugar a protocolos mucho mejores para diferentes áreas de la medicina, como la medicina regenerativa o el cáncer. Este descubrimiento va mucho más allá de la determinación del sexo porque SRY es un interruptor prototipo», concluye Weiss.

Con información de EP