

INATIVAÇÃO DO CROMOSSOMO X

(Monitora: Letícia Piccoli Tergolina)

Introdução

Sabemos que as mulheres possuem dois cromossomos X, enquanto os homens possuem apenas um. Deste modo, teoricamente, elas teriam uma expressão gênica duas vezes superior aos homens em relação aos genes presentes no cromossomo X, o qual representa cerca de 5 % do genoma humano.

Entretanto, de acordo com a hipótese de Lyon (1961), há nas células de mamíferos do sexo feminino apenas um cromossomo X ativo. Isso proporciona a compensação de dosagem entre homens (XY) e mulheres (XX) em relação aos genes presentes no cromossomo X. O cromossomo X inativo é visto como o corpúsculo de Barr.

A inativação do cromossomo X é um processo NORMAL que ocorre em todas as mulheres normais e em nenhum homem normal.

Características do Processo

A inativação do cromossomo X no indivíduo XX ocorre no início da vida embrionária, por volta do 13^o ao 16^o dias de vida intra-uterina (blastocisto) e tem duas propriedades importantes:

1) Determinação randômica (aleatória): o X de origem materna e o X de origem paterna têm a mesma probabilidade de serem escolhidos para inativação.

2) Manutenção do padrão de inativação (fixado): a partir do momento em que um dos cromossomos X é escolhido para inativação e é inativado, todos os descendentes clonais daquela célula apresentam o mesmo X inativo.

Desta forma, a inativação do X é um processo determinado aleatoriamente, mas fixo. É um evento bastante estável, porém, em casos raros pode haver desvio no sentido de um tipo preferencial de inativação.

Uma das conseqüências do processo de inativação do X é a ocorrência de mosaicismo somático em mulheres, já que estas possuem duas populações celulares distintas em relação ao cromossomo X. Uma manifestação fenotípica bem evidente deste fenômeno é a pelagem com diferentes cores da gata malhada.

Processo de Inativação do X

O centro de inativação do X (Xic) organiza a iniciação e a propagação do processo de inativação do X. O Xic se encontra na banda 13q do cromossomo X (Xq13) e contém o gene XIST (X inactivation specific transcript). O gene XIST é um gene fundamental no mecanismo de inativação do X, sendo expresso apenas pelo alelo do X inativo. XIST é essencial para a função do Xic na iniciação da inativação do X, mas não é capaz de manter esse processo. O produto de XIST é um RNAm com 15 Kb não-codificante que fica associado ao X inativo, envolvendo-o. Esse RNAm é apenas transcrito, não sendo traduzido em proteína. A expressão do gene XIST determina o silenciamento dos outros genes do cromossomo X. O gene XIST não age sozinho na iniciação da inativação, sofrendo influência de outros genes, como o Tsix (região presente em Xic que regula o gene XIST) e o Xce (age na escolha de qual cromossomo X permanecerá ativo).

Nas primeiras linhagens celulares embrionárias (antes do 13^o dia de vida intra-uterina), o gene XIST é expresso em níveis baixos em ambos os cromossomos X, até que

ocorra a escolha do cromossomo X a ser inativado. A seguir, o gene XIST inicia o processo de inativação do X, o qual deve ser mantido através de mecanismos específicos de manutenção do padrão de inativação nas linhagens celulares subsequentes. Uma vez estabelecida a inativação de um dos X de uma célula, esta pode ser mantida sem a presença de XIST. O gene XIST é capaz de induzir a inativação do X em células embrionárias, entretanto, sua expressão isoladamente não é capaz de manter este processo nas linhagens celulares somáticas subsequentes. Assim, temos que o processo de inativação do X inicia na vida embrionária, por ação do gene XIST, mas deve ser mantido através de mecanismos específicos para que permaneça nos descendentes clonais celulares.

No cromossomo X que permanece ativo, o gene XIST é inativo, e seus genes expressam-se normalmente. O gene XIST é ativo apenas no cromossomo X inativo.

Manutenção da Inativação do X

O gene XIST determina o padrão de inativação e inicia o silenciamento dos genes do cromossomo X. Para que esse processo seja mantido, é preciso que os genes inativados pelo XIST sejam metilados. A metilação é um processo primariamente normal de inativação de diversos tipos de genes. É o processo mais importante na manutenção da inativação iniciada pelo gene XIST. É feita nas citosinas do DNA pela enzima DNA metiltransferase, sendo restrita ao dinucleotídeo CpG.

A metilação também está relacionada à expressão do XIST. No cromossomo X ativo o gene XIST encontra-se hipermetilado, o que determina a ausência de sua expressão neste cromossomo.

Algumas proteínas histonas também participam no processo de manutenção da inativação associadas à metilação.

Genes que Escapam à Inativação

Segundo publicações recentes da revista Nature, cerca de 25% dos genes do cromossomo X inativo podem escapar à inativação e expressar-se tanto pelo cromossomo X ativo, como pelo inativo. Desses 25%, 15% encontram-se ativos em todas as células e 10% encontram-se ativos em alguns grupos de células e inativos em outros, variando de indivíduos para indivíduo. A maioria desses genes encontra-se no braço curto do cromossomo X (Xp).

Uma consequência desse processo é a clínica de pacientes com Síndrome de Turner (45,X). Se todos os genes do cromossomo X inativo estivessem metilados, essas pacientes não teriam nenhuma característica clínica diferente da população normal. Porém, a falta dos genes que escapam à metilação do X inativo gera os sinais e sintomas característicos dessa síndrome.

Os genes que escapam à metilação são os das seguintes regiões:

- 1)Região pseudoautossômica: homologia e crossing over com cromossomo Y.
- 2)Região com cópia correlata no Y, mas sem crossing over.
- 3)Região sem cópia correlata e sem crossing over com o Y. Ex: gene para esteróide sulfatase.

Cerca de 16 genes do cromossomo X inativo escapam à inativação, 12 deles têm homólogos no cromossomo Y.

Além disso, alguns genes apresentam inativação variável entre diferentes indivíduos e, desta forma, podemos inferir que existam outros mecanismos envolvidos na compensação de dosagem entre homens e mulheres em relação a genes ligados ao X.

Falha na inativação do X

Em células embrionárias após o 13^o-16^o a não inativação de um dos cromossomos X, isto é, a permanência de dois cromossomos X ativos, é um evento letal.

Em células somáticas é um evento raro, podendo ocorrer em células normais ou neoplásicas.

Inativação Não Aleatória

Há algumas situações em que a inativação do X não é aleatória, sendo as principais:

1) Lyonização seletiva: em situações onde há uma mutação presente em um dos cromossomos X, a inativação ocorre preferencialmente no X onde há defeito, permitindo a seleção de X ativos sem mutação e tendo, portanto, um efeito benéfico. Assim, as anomalias do X são melhores toleradas que as anomalias similares dos autossomos.

2) Lyonização negativa: neste caso também há uma mutação presente em um dos cromossomos X, mas há uma inativação preferencial do cromossomo X normal, permanecendo o X mutado na maioria dos cromossomos X ativos. Esta forma de inativação não aleatória tem conseqüências negativas, podendo heterozigotas desenvolverem doenças ligadas ao X como Hemofilia, Distrofia Muscular de Duchenne, Daltonismo, Síndrome de Wiskott-Aldrich e distúrbios oculares ligados ao X..

3) Mutação em XIST: que proporciona alteração no processo aleatório.

4) Células de tecido extra-embriônico: nas quais somente o X de origem paterna é inativado.

A inativação não-aleatória gera expressividade variável de doenças ligadas ao cromossomo X em mulheres heterozigotas. As mesmas podem ter fenótipo desde normal até plenamente afetado, dependendo da porcentagem de X ativo alterado e de X ativo não alterado por mutação, translocação ou doença recessiva ligada ao X.

Gametogênese

No processo de formação dos gametas femininos (oocitogênese) é necessário que ocorra a reativação do cromossomo X previamente inativo para que seus gametas disponham cada qual de um cromossomo X ativo. Este processo de reativação do cromossomo X ocorre pela ação da enzima 5-azacytidine que inibe a metilação da citosina. Simultaneamente a isso, a expressão do gene XIST diminui.

A reativação do X é fundamental para manutenção da vida, pois do contrário 50% dos embriões masculinos (aqueles que o espermatozóide levava um Y) não sobreviveriam, uma vez que 50 % dos gametas femininos possuiriam um X inativo e pelo menos um X deve ser ativo para que o embrião se desenvolva.