

INATIVAÇÃO DO CROMOSSOMO X

Autores: Roberto Sant'Anna e Carolina Dutra

Setembro - 2003

Introdução

Sabemos que as mulheres possuem 2 cromossomos X, enquanto os homens apenas 1. Deste modo, teoricamente, elas teriam uma expressão gênica duas vezes superior aos homens em relação aos genes presentes no cromossomo X, que possui cerca de 5 % do genoma humano.

De acordo com a hipótese de Lyon (1961), há nas células de mamíferos do sexo feminino apenas um cromossomo X ativo. Isto 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.

Características do processo

A inativação do cromossomo X existentes no indivíduo XX ocorre no início da vida embrionária, por volta do 13^o – 16^o dias de vida intra-uterina e tem 2 propriedades importantes:

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

Uma das conseqüências do processo de inativação do X é a ocorrência de mosaicismo somático em mulheres, já que estas possuem 2 populações celulares distintas em relação ao cromossomo X. Uma manifestação fenotípica bem evidente deste fenômeno são as diferentes cores de pêlo da gata malhada.

Centro de inativação do X

O centro de inativação do X é uma região presente na banda 13q do cromossomo X que organiza o processo de inativação do X. Neste centro encontramos o gene XIST (X inactive specific transcript) que é fundamental no processo de inativação do X. Mais recentemente foi identificada também o gene Tsix, situado abaixo do XIST (em relação ao centrômero), com papel provavelmente possivelmente de regulação.

Processo de inativação do X

O gene XIST é tanto necessário quanto suficiente para que ocorra a inativação do X, isto é, sem a presença de XIST a inativação não ocorre e é preciso somente a sua presença para que o processo seja iniciado.

No período embrionário, antes do 13^o dia de vida intra-uterina, o gene XIST é expresso em níveis baixos em ambos os cromossomos X, até que a escolha do cromossomo X a ser inativado. A maneira com que a célula reconhece o número de cromossomos X que possui e qual de seus cromossomos X inativo o gene XIST ativo, sendo expressado apenas como RNAm (somente é transcrito, não sendo traduzido como proteína), que envolve este

cromossomo. A expressão do XIST determina o silenciamento dos outros genes deste cromossomo. No cromossomo X que permanece ativo, o gene XIST é inativo, e seus genes expressam-se normalmente.

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 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.

Manutenção da Inativação do X

Estudos demonstram que a ausência de hipoacetilação e metilação fazem que a inativação seja reversível. Isto demonstra que estes mecanismos são necessários à manutenção da inativação do X.

Dentre estes mecanismos, a metilação é um dos mais relevantes e consiste na ligação de radicais metila ao DNA, com conseqüente silenciamento dos genes. Na inativação do X, ocorrerá inicialmente a ação do gene XIST e posteriormente o padrão de inativação determinada por XIST será mantida por metilação. Desta forma conclui-se que uma vez estabelecida a inativação de um cromossomo X de uma célula, esta pode ser mantida sem a expressão de XIST.

A inativação é incompleta

Alguns genes no cromossomo X inativo escapam da inativação, principalmente aqueles que se encontram na região pseudoautonômico do cromossomo X (que tem homologia à região pseudoautossômica de Y), região periacrocentromérica e 30 % dos genes do braço curto do cromossomo X.

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.

Inativação Não Aleatória

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

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.

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 gerar heterozigotas desenvolverem doenças ligadas ao X como Hemofilia ou Distrofia Muscular de Duchenne.

Mutação em XIST: que proporciona alteração no processo aleatório.

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

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 simultaneamente à diminuição da expressão do gene XIST.

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 possuiria um X inativo e pelo menos um X deve ser ativo para que o embrião se desenvolva.