

성분화환자에서의 SRY 유전자검색

연세대학교 의과대학 비뇨기과학교실, 소아과학교실*

이민종 · 한상원 · 이진성* · 최승강

=Abstract=

SRY Gene Evaluation in Patients with the Disorders of Sexual Differentiation

Min Chong Lee, Sang Won Han, Jin Sung Lee* and Seung Kang Choi

From the Department of Urology and the Department of Pediatrics,
Yonsei University, College of Medicine, Seoul, Korea*

The disorders of sexual differentiation occurred due to the incompatibility of chromosomal sex, gonadal sex and phenotypic sex. A gene within Y chromosome such as SRY gene has been searched to explain this phenomenon. We report cases of defective sexual differentiation, where it is difficult to diagnose with Giemsa stain of Y chromosome alone but SRY gene evaluation was helpful in the diagnosis and treatment of these cases. Genomic DNA from WBC was extracted. XES 10 and XES 11 were used as primers in separately SRY gene by electrophoresis. A positive SRY gene facilitated in confirming the diagnosis of the following cases: Klinefelter's syndrome with a positive SRY gene originally diagnosed as 46 XX male, Klinefelter's syndrome with 46XX, a positive SRY gene that was thought to be chordee without hypospadias. Turner's syndrome that was difficult to be diagnosed due to 46XY, a positive SRY gene, however, SRY gene detection was helpful to detect germ cell tumor development early. 46XX hermaphroditism without SRY gene was diagnosed as true intersex after pathologic examination. Two cases of 46XY hermaphroditism with SRY gene were diagnosed finally as 46 XY true intersex and mixed gonadal dysgenesis each other. Congenital adrenal hyperplasia and androgen receptor defect were confirmed by traditional methods such as hormonal tests and radiologic findings.

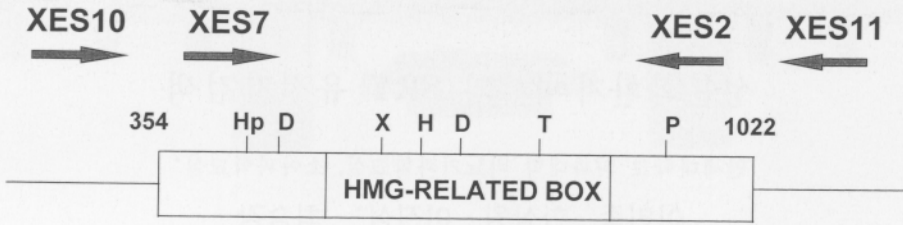
SRY gene evaluation facilitated in identifying the pathophysiology of many defective sexual differentiations, however, this alone had a limit to explain all these cases. So future research into genes in the autosome, sex chromosome and Z protein will help in the diagnosis and treatment of patients with the disorders of sexual differentiation.

Key Words: SRY Gene, Sexual differentiation, Z-protein

서론

성분화 장애는 염색체 성, 성선 성, 표현형 성 등의 연속성의 불일치로 나타나는 다양한 질환군을 말한다. 정상 개체는 태생 성선에 의하여

표현형 성이 결정되며 남성으로 분화되기 위해서는 성선이 성염색체의 한 종류인 Y염색체에 의하여 교환으로 분화되어야 한다. 그러나, 성분화 장애의 기전을 Y염색체의 이상으로만 해결할 수 없는 경우가 있다. 예를 들어 XY여성 혹은 XX남성이 대표적인 예로써 이들은 Y염색체의 존재 여부만으로 성선이 교환으로 분화하는 것



XES10 5'-GAGCTCGAGAATTCGGTGTGAGGGCGGAGAAATGC-3'

XES11 5'-GAGCTCGAGAATTCGTAGCCAATGTTACCCGATTGTC-3'

Fig. 1. Schematic map of SRY gene.

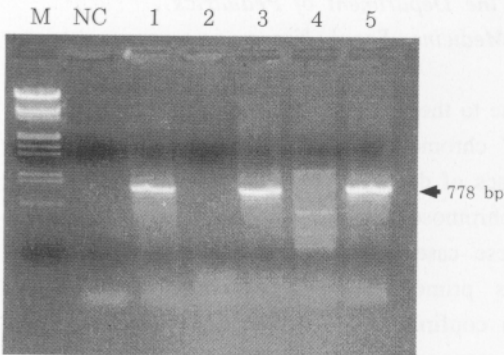


Fig. 2. Result of PCR detection to SRY gene using electrophoresis

M: Size marker NC: Negative control

Lane 1: XX male

Lane 2: Congenital Adrenal Hyperplasia

Lane 3: Normal male

Lane 4: Normal female

Lane 5: Androgen Deficiency Syndrome.

으로 보강할 수 없다. 이를 설명하기 위하여 Y염색체내 유전자중 어느 부분이, 어느 시기에, 어떻게 성을 결정하는지에 대한 연구가 이루어졌으며 이를 TDF (testis determining factor)로 정의하였다¹.

현재까지는 Y염색체의 어떤 유전자가 TDF로 작용하는지는 아직 정확하게 밝혀지지 않았다. 1987년 Page 등은 TDF로 ZFY유전자 (Zinc finger Y)를 주장하였으나^{2,3}, ZFY유전자를 TDF로 받아들이기에 많은 문제점이 제기되었다⁴. 이러한 문제점을 해결하는 보고는 1990년 Sinclair 등에 의해 이루어졌으며 가성상염색체 경계 (PABY: pseudoautosomal boundary)에 교환된 Y-specific sequence에 SRY유전자 (sex determining region on Y)을 발견하고 이를 TDF라고 주장하였다^{5,6}.

XY여성에서 SRY유전자의 결손을 발견하였으며 SRY유전자의 결손이 없는 XY여성의 경우에는 SRY유전자내에 존재하는 변이를 발견하였다^{7,8}. 또 SRY유전자는 조질유전자의 구조를 갖고 있으며 SRY유전자에 의해 합성된 HMG box단백질이 DNA와 결합할 수 있는 능력이 있고 이 HMG box의 5'말단의 결손으로 XY성전환이 일어나는 것을 발견하여 더욱 TDF로의 가능성을 높였다^{9,10}. 이와 같이 SRY유전자가 TDF로 인식되면서 SRY유전자 검색을 통해 성분화 장애의 진단과 치료에 이용되고 있다¹¹. 저자들은 저자들이 경험한 성분화 장애 환자에서 단순한 Giemsa's stain을 이용한 Y염색체 검색으로는 병인을 해석하기 어려웠으나 SRY유전자 검색으로 환자 진단에 도움이 되었던 경우와 도움이 되지 못했던 경우를 보고한다.

방 법

Sambrook에 의한 방법¹²으로 백혈구 (white blood cell)에서 추출된 genomic DNA로 시행하였다. Primers로는 XES10 과 XES11를 사용하였으며⁵ (그림 1), 이는 778bp의 SRY pY53.3의 open reading frame으로 작용한다. 배지에는 0.5 µg genomic DNA, 200 µM each dNTP, 0.5 µM XES 10, 0.5 µM XES 11, 1.5 mM MgCl, 10mM TRIS (pH 8.3), 50 mM KCl, 0.01 % (W/V) gelatin, 1.5 IU of Tag polymerase를 포함시켰으며 94°C에서 2분간 처리한 후 94°C에서 80초, 60°C에서 1분 30초, 71°C에서 2분30초를 32회 반복하여 20 µl의 DNA를 얻었다. 증폭된 DNA는 50 mM TRIS (pH8.0)로 처리한 후 primers의 5'-end를 절단하는

Table 1. Summary of patients with intersex and PCR detection to SRY gene

#	Age	Reared Sex	Chief Complaint	Abnormal P/Exam	Lab findings chromosome	SRY	Diagnosis
1	35	M	infertility	micropenis azoospermia	46 XX	(+)	Klinefelter's SD
2	3m	M	ambiguous genitalia	micropenis chordee	46XX	(+)	Klinefelter's SD
3	17	F	growth retardation	shield chest short stature cubitus valgus	46 XY	(+)	Turner's SD
4	25	F	primary	scant pubic hair amenorrhea	45X/46Xi(Xq)	(+)	Turner's SD
5	1	F	ambiguous genitalia	micropenis small gonad bifid scrotum	46 XX	(-)	46XX true hermaphroditism
6	3m	M	ambiguous genitalia	micropenis not palpable gonad	46XX	(+)	46XY true hermaphroditism
7	1	M	ambiguous genitalia	micropenis small gonad	46XX	(+)	Mixed gonadal dysgenesis
8	7	F	ambiguous genitalia	hypertrophic clitoris single urogenital sinus	46XX	(-)	CAH*
9	3	F	ambiguous genitalia	hypertrophic clitoris single urogenital sinus	46XX	(+)	CAH*
10	6m	F	ambiguous genitalia	small penis & testis bifid scrotum	46XY	(+)	Androgen receptor defect

CAH*: congenital adrenal hyperplasia

EcoRI로 용해하였다. 용해된 DNA는 0.6 % Sea Plaque agarose gel에서 전기영동하여 분리하였다.

결 과

증례 1은 35세 남자환자가 불임율 주소로 내원하였으며 이학적 검사에서 왜소음경, 왜소고환 외에 특이 소견은 보이지 않았다. 호르몬 검사에서 LH, FSH, estradiol이 상승해 있었고 testosterone은 감소되어 있었으며 정액 검사에서 무정자증을 보였다. 교환 조직 검사에서 Sertoli 세포만 보이고 정원세포는 보이지 않았으나 염색체 검사에서 46, XX로 나와 46 XX남성으로 생각되었던 경우로 SRY유전자 양성으로 쉽게 Klinefelter씨 증후군으로 진단했던 경우이다.

증례 2는 외성기 이상을 주소로 내원한 3개월 된 환아로 이학적 검사에서 왜소음경, 삭대만 관찰되고 고환은 정상적으로 축지되었으며 호르몬 검사에서도 특이 소견이 없어 요도하열이 없는

삭대로 생각하였으나 염색체 검사에서 46, XX로 보고되어 진단에 어려움이 있었으나 SRY유전자 양성으로 Klinefelter씨 증후군으로 추정할 수 있었다. 이는 SRY 유전자가 상염색체 혹은 X염색체로 전위되었거나 실제로는 Mosaicism이 있는데 Giemsa염색을 통한 염색체 검사에서는 발견되지 않았을 가능성으로 해석하였다.

증례 3은 17세 여자환자로 성장 장애를 주소로 내원하였으며 이학적 검사에서 방패흉, 저신장, 익상경, 외반주를 보였다. 호르몬 검사에서 LH, FSH이 상승해 있었고 estradiol, testosterone은 감소되어 있었으며 GnRH 자극 검사에서 양성을 보여 Turner씨 증후군이 의심되었으나 염색체 검사에서 46, XY, SRY유전자 양성으로 보고되어 진단에 어려움을 겪은 경우이다. 본 검사에서는 SRY유전자의 배열은 확인하지 않았으므로 SRY 유전자내에 돌연변이가 있었을 가능성을 생각할 수 있으며 SRY유전자는 정상이지만 이를 발현시키는 단백질 이하 단계에서의 이상이 있을 가

능성을 배제하지 않았다.

증례 4는 25세 여자환자로 일차성 무월경증을 주소로 내원하였으며 이학적 검사에서 미발육 음모외에는 특이소견을 보이지 않았다. 호르몬 검사에서 LH, FSH가 상승되어 있었고 estradiol, testosterone은 감소되어 있었으며 염색체 검사에서 45, X/46, Xi (Xq) (1:8)로 보고되어 Turner씨 증후군으로 진단하였으나 SRY유전자 양성으로 진단에 오히려 어려움을 겪은 경우이다.

증례 5는 외성기 이상으로 내원한 1세 남자환자로 이학적 검사에서 왜소음경, 왜소고환, 전위 음낭, 이분음낭을 보였다. 호르몬 검사에서 LH, FSH, estradiol은 정상범주였으나, testosterone은 감소되어 있었으며 염색체 검사에서 46, XX, SRY유전자 음성으로 46 XX남성이 의심되었으나 성선 조직 검사에서 난소고환이 발견되어 46 XX진성반음양이 진단된 경우로 이는 검사에 사용했던 PCR primer가 SRY유전자와 잘 맞지 않아 검출하지 못했을 경우와 SRY유전자외에 다른 유전자가 고환분화, 즉 성분화에 관여했을 경우로 생각하였다.

증례 6은 외성기 이상으로 내원한 3개월된 남아로 이학적 검사에서 왜소음경을 보였고 음낭 및 서혜부에서 고환이 촉지되지 않았다. 염색체 검사에서 46, XX, SRY유전자 양성으로 Klinefelter씨 증후군이 의심되었으나 성선조직 검사에서 난소고환이 발견되어 46 XY 진성반음양이 진단되었던 경우이다.

증례 7도 성선조직 검사에서 삭상성선과 정상고환이 발견되어 혼합성선이형성증으로 진단한 경우로 성선조직검사만 다를 뿐 증례 5, 증례 6과 거의 유사한 임상증상을 보였다.

증례 8과 증례 9은 전형적인 선천성부신비대환자로 전자는 SRY유전자 음성, 후자는 SRY유전자양성으로 보고된 경우이다.

증례 10도 전형적인 남성호르몬수용체결합으로 SRY유전자 양성으로 확인된 경우이다.

고 안

현재까지 정상 개체는 태생 성선에 의하여 표현형 성이 결정되며 성선은 Y염색체에 있는 유전자로 인하여 고환으로 분화된다는 사실은 정설로 받아들여지고 있으나 Y염색체의 어떤 유전자가 TDF (testis determining factor)로 작용하는

지는 아직 정확하게 밝혀지지 않았다. Y염색체가 존재하지 않는 개체에서도 불완전하지만 고환분화가 일어나 남성으로 분화시킬 수 있다는 사실을 발견한 이후 유전자 단위에서 TDF를 찾으려는 노력이 시작되었다.

외성기 이상이나 진성반음양을 보인 46 XX남성에서는 Y-specific sequence를 발견하지 못했으나 일반적인 46 XX남성에서는 Y-specific sequence를 발견하였다고 한다¹³. 이후 TDF를 유전자단위에서 찾으려고 하였으며 1990년 Sinclair 등이 SRY 유전자를 발견하게 되었다⁵. 그들은 SRY유전자가 Y염색체의 가장 작은 부위인 가성상염색체 경계 (PABY: pseudoautosomal boundary) 근위부에 존재하고 약 8 kb로 구성된다고 보고하고 이를 probe pY55.3로 정의하였다.

또한 이들은 진성 태반을 갖는, 즉 XY염색체에 의해 성이 결정되는 모든 포유류의 Y염색체에 SRY유전자가 존재하며 태생기 성결정시기에 생식용기에서 발현된다는 사실을 밝혔다¹⁴. SRY 유전자는 high motility group 단백질, 즉, 각 개체간의 다양성을 결정하는 단백질을 coding하는 HMG box와 연관되어 있으며 SRY유전자에 의해 coding된 단백질에 DNA 결합부위 (DNA binding domain)가 있다는 것을 증명하였다. 이는 SRY단백질이 DNA와 결합하여 DNA 발현을 조절할 수 있어 구조적으로 SRY유전자가 성분화에 조절유전자 (regulatory gene)로 작용할 수 있는 근거를 제시한 것으로 자신의 주장을 뒷받침하였다¹⁵. 이러한 일련의 보고들은 SRY유전자가 고환 발생 초기에 발현되어 SRY단백질을 합성하고 이 단백질이 성분화 과정에 작용한다는 사실을 설명하고 있다.

SRY유전자 검색을 성분화 장애 환자의 진단에 적용하게 되면서 이를 이해하고 해석하는 데 많은 도움이 되었다. 본 연구에서 증례 1, 2는 46 XX남성으로 생각할 수 있었으나 SRY유전자 검색으로 쉽게 Klinefelter씨 증후군을 진단한 경우이다^{17,18,19}. 삭상성선이 있는 Turner씨 증후군 환자중의 염색체 검사에서 Y염색체가 존재하면 성선종양의 발생 빈도가 증가하는 것으로 알려져 있다. 최근에는 삭상성선에서의 성선 종양의 발생은 Y염색체 없이 SRY유전자 양성인 경우에도 Y염색체가 있는 경우와 비슷한 빈도를 나타내는 것으로 보고되었다²⁰. 본 연구에서 증례 4는 Turner씨 증후군을 진단하는데는 SRY유전자 검

색이 도움이 되지 못하였지만 삭상성선에서의 성선 종양 가능성이 높아 반드시 성선제거술을 받아야 하는 경우로 치료에 도움이 될 수 있었던 경우이다. 46 XY진성반응양으로 진단된 환자와 그 부모의 말초혈액백혈구와 성선에서 PABY 유전자, SRY 유전자, ZFY 유전자를 분리하여 SRY 유전자에 wild-type과 돌연변이가 있는 것을 확인하고 수정후 SRY 유전자의 변이가 성분화 장애를 일으킨다고 주장하고 이를 임상적으로 적용하였으며 이는 본 연구의 증례 6에서 확인할 수 있었다²¹.

성분화 장애 환자의 진단이나 치료에 SRY 유전자 검색이 항상 도움이 되는 것은 아니었다. SRY 유전자에 de novo 변이가 있는 환자에서 46 XY 여성으로 발현하는 것을 발견하였다고 보고하였으며 본 연구 증례 3의 경우도 SRY 유전자의 돌연변이로 설명하였다^{7,8,22}. 하지만 일부 외성기 이상이나 진성반응양을 보이지 않은 46 XX 남성에서도 Y-specific sequence를 발견하지 못하였다. 이는 TDF라고 여겨지는 SRY 유전자를 포함한 Yp DNA sequence에 의해 조절되는 상염색체상의 유전자 또는 X-linked 유전자에 돌연변이가 일어났거나 성선내의 mosaicism으로 설명하였다²³. 그의 SRY 유전자가 발현되는 45X/46XY mosaicism의 일부에서 삭상성선을 발견하고 이는 SRY 유전자가 단독으로 성분화 결정을 하는 것이 아니라 다른 상염색체 유전자 또는 X-linked 유전자도 관련되어 있음을 시사하였다^{24,25,26}. 이러한 접근 외에도 46 XY 여성의 다수에서 SRY 유전자의 돌연변이를 발견하지 못한 경우가 보고된 후 오히려 사용되어진 검색 방법의 잘못이나 검색되어지지 않은 부위에 SRY 유전자의 돌연변이가 있으리라고 추정하였다. 이러한 일련의 보고들은 SRY 유전자 검색에 한계가 있음을 드러냈다.

일부에서는 46 XY 여성과 46 XX 진성반응양 동간성을 보인 환자에서 SRY 유전자의 존재와 성선의 표현형이 직접적인 관련성이 없음을 발견하고 46 XX 남성이지만 SRY 유전자가 발현되지 않는 가족의 pedigree 분석을 통하여 SRY 유전자를 억제 조절하는 Z Protein이 존재함을 주장하였다⁴. 일반적으로 유전자의 발현은 mRNA를 통한 기능단백질의 합성으로 이루어지고 이 기능단백질의 농도나 기능 정도에 따라 유전자의 발현, 즉 mRNA의 합성을 조절하게 된다. SRY 유전자도

이런 기능단백질을 합성하는 데 이를 Z Protein으로 정의하였고 SRY 유전자 이상없이 Z Protein의 변성이나 이상 발현으로 성분화 장애를 초래할 수 있다고 주장하였다¹⁶. 이것으로 SRY 유전자에 의해 coding된 단백질이 조절 유전자로서 성분화 발현을 억제하는 기능까지 갖고 있음을 알 수 있었다. 즉 성분화에는 SRY 유전자가 중요한 요소이지만 그 단백질, Z Protein도 또 다른 요소로 작용할 가능성을 제시하였다.

본 논문의 증례처럼 선천성부신비대증, 호르몬수용체 이상이나 진성반응양 등은 진단 과정에서 SRY 유전자 검색에 큰 의미를 주지 못하였으며 호르몬 검사, 성선조직 검사, 방사선적 검사들 같은 고식적인 방법으로 확인하였다. 표현형 성분화 장애의 범주에 드는 선천성부신비대증이나 호르몬수용체 이상과는 달리 진성반응양에서 SRY 유전자 검색이 도움이 되지 못한 것은 우리에게 새로운 접근 방법을 제시하고 있다. 즉, 성분화는 이에 관여하는 여러 요소의 상호작용에 의해서 이루어지며 그 요소들중 일부의 이상으로 성분화 장애가 일어날 수 있으며 SRY 유전자도 그 요소들중 하나로 생각할 수도 있다는 것이다.

성분화 장애 환자에서 SRY 유전자 검색이 도움이 되는 경우도 있으나 SRY 유전자 검색으로 모든 성분화 장애 환자의 병리생태를 설명하기에는 어려움이 있었다. 아직도 SRY 유전자가 TDF인지에 대한 많은 논란이 있으며 이를 극복하기 위해서는 SRY 유전자 검색의 정확성을 높이고 성분화에 관여하는 상염색체, 성염색체상의 유전자 및 Z Protein에 대한 연구가 이루어져야 할 것이다.

결 론

성염색체의 단순한 유형분류로는 성분화 장애를 해석하며 진단하는 데에 어려움이 있었으나 SRY 유전자 검색으로 도움을 받는 경우를 경험하였다. 하지만 성분화 장애 환자의 병태생리를 SRY 유전자 검색으로 설명하기에 한계가 있으므로 다양한 primer의 응용, 정확한 sequencing 그리고 fluorescent in situ hybridization을 이용한 전위된 SRY 유전자의 localization 등이 시도되어 SRY 유전자 검색의 정확성을 높여야 하며 성분화에 관여하는 상염색체, 성염색체상의 유전자 및 Z

Protein에 대한 연구가 이루어진다면 성분화 장애 환자의 진단과 향후 치료방침의 결정에 도움을 받을 수 있을 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- Bruce B, John W, Duckett JR. Gonadal differentiation: A review of the physiological process and influencing factors based on recent experimental evidence. *J Urol* 1991; 145: 689-94.
- Page DC, Mosher R, Simpson EM, Fisher EM, Mardon G, Pollack J, et al. The sex-determining region of the human Y chromosome encodes a finger protein. *Cell* 1987; 51: 1091-104.
- Sinclair AH, Foster JW, Spencer JA, Page DC, Palmer M, Goodfellow PN, et al. Sequences homologous to ZFY, a candidate human sex-determining gene, are autosomal in marsupials. *Nature* 1988; 336: 780-3.
- Berta P, Hawkins JR, Sinclair AH, Taylor A, Griffiths BL, Goodfellow PN, et al. Genetic evidence equating SRY and the testis-determining factor. *Nature* 1990; 348: 448-50.
- Sinclair AH, Berta P, Palmer MS, Hawkins JR, Griffiths BL, Smith MJ, et al. A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. *Nature* 1990; 346: 240-4.
- Palmer MS, Sinclair AH, Berta P, Ellis NA, Goodfellow PN, Abbas NE, et al. Genetic evidence that ZFY is not the testis-determining factor. *Nature* 1989; 342: 937-9.
- Muller J, Schwartz M, Skakkebaek Ne, Analysis of the sex-determining region of the Y chromosome(SRY) in sex reversed patients: Point-mutation in SRY causing sex-reversion in a 46XY female. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 331-3.
- Bianchi NO, Bianchi MS, Bailliet G, de la Chapelle A. Characterization and sequencing of the sex determining region Y gene (SRY) in Akodon (Crecetidae) species with sex reversed females. *Chromosoma* 1993; 102: 389-95.
- McElreavy K, Vilain E, Abbas N, Costa JM, Souleyreau N, Kucheria K, et al. XY sex-reversal associated with a deletion 5' to the SRY "HMG box" in the testis-determining region. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 11016-20.
- Hacker A, Capel B, Goodfellow P, Lovell-Badge R. Expression of SRY, the mouse sex determining gene. *Development* 1995; 121: 1603-14.
- Hirasawa A, Tsujimoto G, Okuyama S, Li XK, Iwaya M, Masaki Y, et al. Polymerase chain reaction of the rat sex-determining region of the Y-chromosome and its application to estimating a state of sensitization to minor histocompatibility antigen H-Y. *Trans Proc* 1995; 27(2): 1598-600.
- Sambrook J, Fritsch EF, Maniatis T. *Molecular cloning: a laboratory manual*, 2nd ed. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY, 1989.
- Boucekkine C, Toublanc JE, Abbas N, Chaabouni S, Ouahid S, Semrouni M, et al. Clinical and anatomical spectrum in XX sex reversed patients. Relationship to the presence of Y specific DNA sequences. *Clin Endocrinol* 1994; 40: 733-42.
- Koopman P, Munsterberg A, Capel B, Vivian N, Lovell-Badge R. Expression of a candidate sex-determining gene during mouse testis differentiation. *Nature* 1990; 348: 450-2.
- Pontiggia A, Whitfield S, Goodfellow PN, Lovell-Badge R, Bianchi ME. Evolutional conservation in the DNA-binding and -bending properties of HMG-boxes from SRY proteins of primates. *Gene* 1996; 154: 277-80.
- Ken McElreavy, Eric Vilain, Nacer Abbas, Ira Herskowitz and Marc Fellous. A regulatory cascade hypothesis for mammalian sex determination: SRY represses a negative regulator of male development. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 3368-72.
- Namiki M, Uchida K, Okuyama A, Nagafuchi S, Tamura T, Nakagome Y. Deoxyribonucleic acid study on 2 XX male patients. *J Urol* 1992; 147: 633-5.
- Kuhnle U, Schwarz HP, Lohrs U, Stengel-Ruthkowski S, Cleve H, Braun A. Familial true her-

- maphroditism: Paternal and maternal transmission of true hermaphroditism (46, XX) and XX maleness in the absence of Y-chromosomal sequences. *Hum Genet* 1993; 92: 571-6.
19. Fechner PY, Marcantonio SM, Jaswaney V, Stetten G, Goodfellow PN, Migeon CJ, et al. The role of the sex-determining region Y gene in the etiology 46, XX maleness. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 690-5.
 20. Medlej R, Labaccaro JM, Berta P, Belcon C, Leheup B, Toubanc JE, Weill J, Chevalier C, Dumas R, Sultan C. Screening for Y-derived sex determining gene SRY in 40 patients with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1289-92.
 21. Braun A, Kammerer S, Cleve H, Lohrs U, Schwarz HP, Kuhnle U. True hermaphroditism in a 46, XY individual, caused by a postzygotic somatic point mutation in the male gonadal sex-determining locus (SRY): Molecular genetics and histological findings in a sporadic case. *Am J Hum Genet* 1993; 52: 578-85.
 22. Vilain E, McElreavey K, Jaubert F, Raymond JP, Richaud F, Fellous M. Familial case with sequence variant in the testis-determining region associated with two sex phenotypes. *Am J Hum Genet* 1992; 50: 1008-11.
 23. Meyers-Wallen VN, Bowman L, Acland GM, Palmer VL, Schlafer D, Fajt V. SRY-negative XX sex reversal in the German shorthaired pointer dog. *J Hered* 1995; 86: 369-74.
 24. Sandra PT, Tho, Lawrence C, Layman, Kenneth D; Lanclots, Leo plouffe. Jr, J. Rogers Byrd, and Paul G. McDough. Absence of the testicular determining factor gene SRY in XX true hermaphrodites and presence of this locus in most subjects with gonadal dysgenesis caused by Y aneuploidy. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1794-802.
 25. Berkovita GD, Fechner PY, Marcantonio SM, Bland G, Stetten G, Goodfellow PN, Smith KD, Migeon CJ. The role of the sex-determining region of the Y chromosome (SRY) in the etiology of 46, XX true hermaphroditism. *Hum Genet* 1992; 88: 411-6.
 26. de la Chapelle A. The Y-chromosomal and autosomal testis-determining genes. *Development* 1987; 101 Suppl: 33-8.
 27. McElreavey K, Vilain E, Cotinot C, Payen E, Fellous M. Control of sex determination in animals. *Eur J Biochem* 1993; 218: 769-83.
 28. J R Hawkins, A Taylor, P Berta, J. Levilliers, B. Van der Auwera, and P N Goodfellow. Mutation analysis of SRY: nonsense and missense mutations in XY sex reversal. *Hum Genet* 1992; 88: 471-474.