Evoluce lidských pohlavních chromozomů

Vymizí lidský chromozom Y?

EDUARD KEJNOVSKÝ

Pohlavními chromozomy rozumíme pár vzájemně morfologicky odlišných chromozomů, které nesou geny určující pohlaví. Existence pohlavních chromozomů představuje jednu z nejpozoruhodnějších otázek evoluční biologie. Zatímco u savců nese dva odlišné pohlavní chromozomy (X a Y) sameček, u ptáků a plazů je nese samička (označují se Z a W). Pozornost vědců před časem upoutala transgenní myš se samičími pohlavními chromozomy XX, z nichž jeden nesl jen velmi malý kousek samčího chromozomu Y, který stačil k tomu, aby se myš stala samečkem. Zmíněný kousek chromozomu obsahoval gen *SRY*.

Zjištění vedlo k názoru, že na samčím chromozomu Y je klíčový pouze gen *SRY*, který podmiňuje vývoj varlat, a o zbytek se již postarají další geny na ostatních chromozomech. Při sekvencování lidského chromozomu Y se zpočátku zdálo, že jde o plýtvání časem. Předpokládalo se, že neobsahuje žádné jiné důležité geny, ale spíše stále se opakující úseky DNA. Po jeho úplném osekvencování v roce 2003 byl však objeven „křišťálový palác genomiky", jak to označil genetik David Page z Massachusettské techniky. Nedávné články v časopise Nature[1] naznačují, že všechno je podstatně složitější a že chromozom Y zřejmě skrývá ještě mnohá tajemství.

Evolučně staré úseky na chromozomu Y

Člověk má 23 párů chromozomů, z toho 22 párů autozomů a jeden pár pohlavních chromozomů, který se u žen a mužů liší. Ženy mají dva chromozomy X, muži jeden chromozom X a jeden Y. Chromozom Y je ze všech lidských chromozomů nejmenší, přibližně 60 milionů bází. Více než 95 % jeho délky je specifických pro muže, pouze na jeho koncích jsou úseky totožné s chromozomem X (viz obr. 1). V meióze se tyto oblasti na obou pohlavních chromozomech párují a vyměňují se segmenty genetické informace (rekombinují), podobně jako je tomu u autozomů. Chromozom Y je tvořen (tak jako ostatní chromozomy) hmotou buněčného jádra – euchromatinem a heterochromatinem. Euchromatin je dobře barvitelná a funkčně aktivní oblast bohatá na geny. Heterochromatin nenese žádné geny; obsahuje především mnohonásobně se opakující úseky DNA o délce stovek tisíc až milionů bází. Euchromatinová část je dlouhá 23 milionů bází a je tvořena třemi typy sekvencí DNA. Prvním typem sekvencí jsou úseky DNA, vzdáleně příbuzné s úseky na chromozomu X (odrážejí dávný společný původ obou pohlavních chromozomů).[2] Na chromozomu Y jsou tyto oblasti geneticky degenerované, což spočívá v narušení nebo úplné ztrátě genů a také v hromadění monotónně se opakujících úseků v DNA. Polovina genů, které se zde nacházejí, jsou pseudogeny, nefunkční zbytky. Druhou skupinou sekvencí jsou úseky DNA, které byly zdvojením (duplikací) přeneseny z chormozomu X na chromozom Y někdy před 3–4 miliony let, tj. poté, co se evolučně oddělily větve vedoucí k člověku a k šimpanzům. Tyto úseky obsahují však pouze dva geny. Třetí, nejzajímavější oblast chromozomu Y je tvořena opakujícími se sekvencemi bází, jež vytvářejí úseky DNA, které lze číst v obou směrech stejně. Tyto úseky – *palindromy* – se nacházejí i jinde v genomu, avšak na chromozomu Y dosahují délky až 3 milionů bází a vykazují mimořádně vysokou vzájemnou podobnost (99,9 %). Celkem bylo na chromozomu Y objeveno 8 palindromů o celkové délce 5,7 milionu bází. Přitom úseky tak dlouhé a tak identické nebyly dosud objeveny nikde jinde. V oblastech palindromů se nachází většina (60 ze 78) genů nesených chromozomem Y. Vysoká podobnost (téměř totožnost) palindromů se dá vysvětlit buď jejich nedávným původem, nebo přítomností mechanizmů, které vedly k jejich

RNDr. Eduard Kejnovský, CSc., (*1966) vystudoval molekulární biologii na Přírodovědecké fakultě Masarykovy univerzity. V Biofyzikálním ústavu AV ČR v Brně se zabývá studiem evoluce pohlavních chromozomů u dvoudomých rostlin.

SLOVNÍČEK

adaptace – přizpůsobení organizmu (anatomické, fyziologické, chováním) měnícím se podmínkám prostředí

autozom – nepohlavní chromozom vyskytující se v párech v somatických buňkách; autozomy jsou stejné u obou pohlaví

duplikace – zdvojení, přítomnost dvou kopií

inverze – typ chromozomální mutace, při níž se určitý úsek obrátí o 180°

konverze – změna specifičnosti jedné z párových alel (párových dědičných vloh), při níž se jedna ze dvou podobných sekvencí DNA změní tak, aby obě sekvence byly identické

meióza – redukční buněčné dělení, při němž vznikají z jedné buňky dvě buňky dceřiné, které mají jen polovinu (tj. u člověka 23) základních chromozomů, z každého páru vždy jeden náhodně vybraný; uplatňuje se při vzniku pohlavních buněk – vajíčka a spermie; ostatní buňky vyšších organizmů se dělí mitózou, při které získají obě dceřiné buňky stejnou (úplnou) dědičnou výbavu

palindrom – nukleotidová sekvence opakovaná na stejném řetězci DNA ve své komplementární podobě (sekvence lze číst v obou směrech stejně)

rekombinace – výměna genetického materiálu mezi rodičovskými chromozomy při tvorbě pohlavních buněk v meióze

1) Skaletsky H. et al., Nature 423, 825–837, 2003 a Rozen S. et al., Nature 427, 873–876, 2004.

2) Lahn B. T. and Page C., Science 286, 964–967, 1999.

Recyklování chromozomu Y

Chromozom Y nepřestává překvapovat vědeckou komunitu svými výstřednostmi. Sotva opadl údiv nad neobvyklým uspořádáním genů na lidském chromozomu Y, už se dovídáme o další podivnosti, která se tentokrát týká chromozomu Y mušky octomilky.

Octomilka má podobný systém určení pohlaví jako savci: samice nesou dva pohlavní chromozomy X a samci XY. Pohlavní chromozomy octomilky i savců vznikly před mnoha miliony let z jednoho páru autozomů (nepohlavních chromozomů). Zatímco chromozom X si víceméně zachoval svoji původní podobu, nepárový chromozom Y postupně degeneroval. Dnes je Y několikanásobně menší než X, obsahuje spoustu nepotřebných repetitivních (mnohokrát se opakujících) sekvencí a jen velmi málo funkčních genů, které jsou ovšem velmi důležité především pro plodnost samců. Přesto lze u mnoha organizmů podle určitých podobností vystopovat společný původ obou pohlavních chromozomů. Nikoli však u octomilky. Před více než 60 miliony let totiž původní chromozom Y zmizel a jeho místo nahradil jakýsi chomáč neužitečné DNA, který se v buňkách může objevit vedle obyčejných chromozomů. Tento chomáč (B chromozom), tvořený především různými nefunkčními repetitivními sekvencemi, se naučil párovat s chromozomem X, čímž si zajistil spolehlivý přenos do dceřiných buněk při buněčném dělení. Kromě toho postupně získal od ostatních chromozomů několik užitečných genů, které se uplatňují hlavně při vznikání samčích pohlavních buněk, a stal se tak novým, zcela hodnověrným chromozomem Y.

Tím ale ještě příběh nekončí. Porovnáváním sekvencí DNA nedávno přišli vědci na to, že jedna skupina octomilek nese úplně jiný chromozom Y než všechny ostatní. Odkud se vzal a co se stalo s původním chromozomem Y a jeho geny? Zdá se, že chromozom Y opět podlehl neustálému tlaku degenerace a zmizel. Jeho geny, tolik potřebné pro plodnost samečků, se však jen rozptýlily mezi ostatní chromozomy. Snadno se vypořádaly s problémem genové dávky (tím, že se přestěhovaly na autozomy, vzrostl počet jejich kopií v buňce na dvojnásobek), a dokonce se zdá, že se jim na nových pozicích daří mnohem lépe než na chromozomu Y sužovaném degenerací. Během existence na Y se do genových sekvencí vmezeřila spousta paraziticky chových elementů (transpozonů), kterých se teď geny díky rekombinaci zase úspěšně zbavily a smrskly se do své původní velikosti. Uvolněné místo po chromozomu Y nezůstalo prázdné. Tentokrát ho obsadilo jedno ramínko chromozomu 3. Bude velmi zajímavé sledovat, jak se z něho postupnou degenerací a získáváním genů důležitých pro plodnost samečků opět stává typický chromozom Y. (Science 307, 50–51, 2005) **Radka Storchová**

větší podobnosti. Podezřelým mechanizmem byla *genová konverze*, při níž se jedna ze dvou podobných sekvencí DNA mění tak, aby obě sekvence byly identické (díky tomu může být homogenizován větší počet podobných úseků DNA). Přítomnost homologních sekvencí u šimpanze ale prokázala, že tyto palindromy jsou staré.

Zpočátku se očekávalo, že poměrně malý chromozom Y bude při sekvencování přečten velmi rychle. Probíhalo to ale úplně jinak. Oblasti genomu obsahující opakující se úseky DNA či palindromy se sekvencují velmi obtížně. Je to dáno tím, že v sekvenačních projektech se genomy rozdělí na malé, překrývající se kousky, ty se osekvencují, a poté je počítačové programy zase složí dohromady. Jestliže se ale úseky DNA opakují na různých místech, mají tyto programy potíže. „Je to, jako když vstoupíte do sálu plného zrcadel, několikrát se otočíte a poté, co vyjdete ven, máte nakreslit plán místnosti," říká David Page o problémech se sekvencováním chromozomu Y.

Samčí geny jsou zálohovány

Jaké geny nese chromozom Y, bez kterého může žít zhruba polovina jedinců našeho druhu? První analýzy naznačují, že se na něm nachází 78 genů, které patří do 27 genových rodin. Podobnost členů uvnitř rodiny je pozoruhodně vysoká. Geny spadají do dvou skupin. Jsou to jednak „jednokopiové" geny vyjádřené (exprimované) ve všech tkáních. Nacházejí se na chromozomu Y v oblasti, která je příbuzná se strukturně shodnou partnerskou (homologickou) oblastí na chromozomu X. Druhou skupinou jsou geny exprimované pouze ve varlatech. Ty se nacházejí v části chromozomu Y obsahující „vícekopiové" segmenty. Tam jsou přítomny ve 2 až 6 kopiích, jeden gen dokonce v 35 kopiích. Většina těchto genů byla na chromozom Y přenesena v průběhu evoluce z autozomů, a určitou „samčí" funkci získala až potom.

Chromozom Y se brání degeneraci

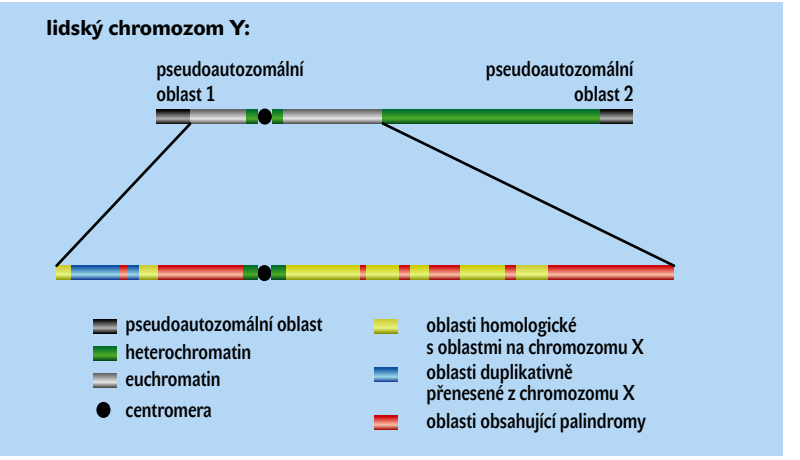
Vědci se shodují na tom, že savčí chromozom Y v průběhu evoluce degeneruje a jednou by mohl vymizet. Matematické modely ale naznačují, že během příštích 100 milionů let se to ještě nestane. Proč chromozom Y degeneruje? Patrně proto, že nemůže opravovat chyby rekombinací, tj. výměnou shodných úseků mezi partnerskými chromozomy. Geny na autozomech a na chromozomu X se mohou opravovat během meiózy, kdy se párují homologní chromozomy. Chromozom

3) Liu Z. et al., Nature 427, 348–352, 2004.

Y se stal modelovým systémem pro studium adaptivního významu rekombinace. Zdá se, že si chromozom Y vyvinul jedinečný systém obrany proti degeneraci. Udržuje svoji genetickou integritu a funkčnost díky zdvojení důležitých oblastí. Jednotlivé kopie genů v zdvojených oblastech se navzájem opravují genovou konverzí, která je chrání před degenerací. Většina genů v těchto oblastech se totiž vyskytuje v párech. A protože nemají homologní chromozom, se kterým by se párovaly, párují se s partnerem ležícím v odpovídajícím palindromu na témže chromozomu. Srovnání sekvencí na chromozomu Y u člověka a šimpanze ukázalo, že se podobné rekombinace vyskytují u obou druhů. Tento mechanizmus ochrany důležitých samčích genů před neodvratnou degenerací jinak nerekombinujícího chromozomu Y je považován za jeden z největších objevů v genomice.

Fosilní geny odhalily na chromozomu X čtyři evoluční vrstvy

Vše nasvědčuje tomu, že lidské pohlavní chromozomy vznikly z páru autozomů přibližně před 300 miliony let a postupně se vyvíjely ve svou dnešní podobu. Prvním krokem k jejich vzájemnému rozlišení bylo zřejmě získání funkce předurčující pohlaví jedním z chromozomů. Na takovém chromozomu se pak v okolí genu určujícího samčí pohlaví postupně hromadily další geny výhodné pro samce, kdežto v ostatních jeho částech geny mizely. Tak vznikl chromozom Y. Zatímco chromozom X obsahuje nyní několik tisíc genů, chromozom Y jich nese pouhé desítky. Ve snaze rekonstruovat evoluční historii pohlavních chromozomů použili vědci 19 párů genů, které se nacházely na obou pohlavních chromozomech, tudíž mohly mít společný původ. Nejprve se ukázalo, že jsou tyto shodné geny odlišně umístěny – na chromozomu X se nacházejí pouze na konci krátkého ramene, kdežto na chromozomu Y po celé délce. Poté se srovnávaly počty mutací v genech jednotlivých párů s cílem zjistit, jak velký je rozdíl. A zjistilo se, že odlišnost je úměrná době, po kterou se geny vyvíjely nezávisle. Podle toho lze geny rozdělit do čtyř skupin. A co více, geny patřící do téže skupiny leží na chromozomu X vedle sebe, přičemž skupiny jsou seřazeny od těch nejpodobnějších po ty nejodlišnější. Každá skupina genů představuje jednu evoluční vrstvu (podobně jako geologické vrstvy v profilu). Vědci se domnívají, že každá další vrstva vznikla v důsledku zastavení rekombinace mezi prvotními chromozomy X a Y v dané oblasti. Příčinou zablokování rekombinace byla zřejmě pokaždé inverze – událost na chromozomu Y, při nichž se velký kus DNA otočil o 180 stupňů. Srovnáním genů v každé vrstvě s odpovídajícími geny u jiných savců se podařilo tyto události datovat. Nejstarší vrstva vznikla před 240–320 miliony let, krátce poté, co se oddělili předkové savců od předků ptáků, nejmladší vrstva vznikla před 30–50 miliony let, po oddělení našich předků od předků lemurů (viz obr. 2).

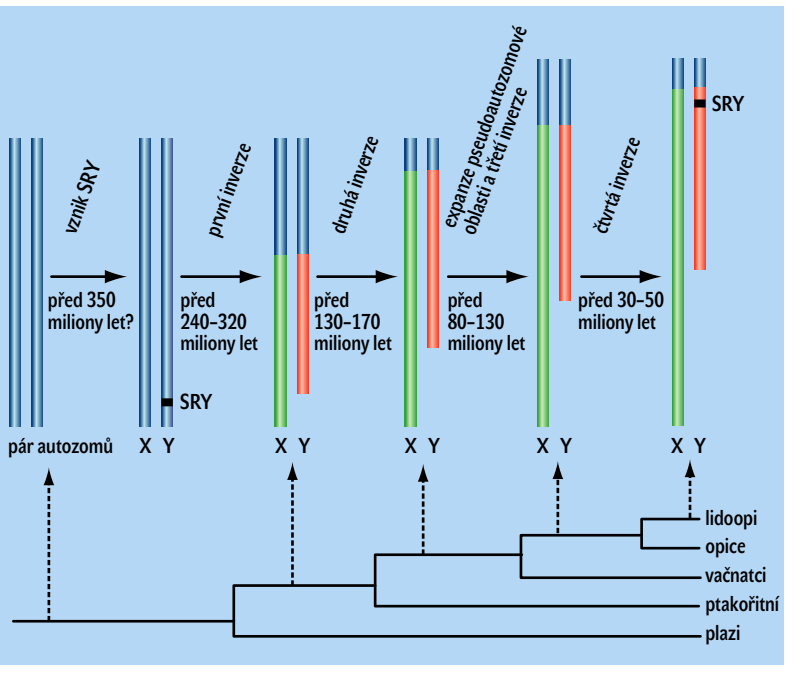


1. Lidský chromozom Y obsahuje pseudoautozomální oblasti na koncích, jimiž se páruje s chromozomem X. Oblast heterochromatinu (zeleně) neobsahuje žádné geny. Oblast euchromatinu (zvětšeno) je tvořena různými typy sekvencí DNA, z nichž jsou nejpozoruhodnější úseky obsahující starobylé palindromy (červeně).

Papája – pohlavní chromozomy v zrodu

Nedávno připravila překvapení vědcům zajímajícím se o pohlavní chromozomy papája.[3] Ukázalo se, že tato rostlina obsahuje pohlavní chromozomy v raném stadiu evoluce – je jim jen několik milionů let, což je z hlediska evoluce velmi málo. Pouze 10 % délky papájového chromozomu Y tvoří oblast specifickou pro samčí jedince, zbývajících 90 % délky rodícího se papájového pohlavního chromozomu představuje oblast vzájemných rekombinací. U podstatně starších pohlavních chromozomů člověka tvoří tato oblast pouze 5 % délky chromozomu Y. Vysokou vzájemnou podobností pohlavních chromozomů dala papája další jasný důkaz toho, že pohlavní chromozomy pocházejí z páru autozomů.

Pozoruhodné je, že i u takto mladého chromozomu Y je již zřetelná genetická degenerace. V oblasti specifické pro samčí rostliny bylo totiž zjištěno, že se zde nachází méně genů a více repetitivních sekvencí, především již zmíněných palindromů, které lze číst v obou směrech stejně. Tyto paralely s lidským chromozomem Y naznačují, že se v evoluci rostlinných i živočišných pohlavních chromozomů zřejmě uplatňují podobné, nebo dokonce stejné mechanizmy.



2. Čtyři evoluční vrstvy, které podle hypotézy vznikly v důsledku zastavení rekombinace mezi prvotními chromozomy X a Y.