

Y-kromosomen – ömtålig resurs eller evolutionär återvändsgränd?



GABRIEL FRIED, professor, överläkare, kvinnokliniken, Karolinska Universitetssjukhuset
 Solna gabriel.fried@ki.se

ARTHUR AANESEN, med dr, IVF-gruppen, Sophiahemmet, Stockholm

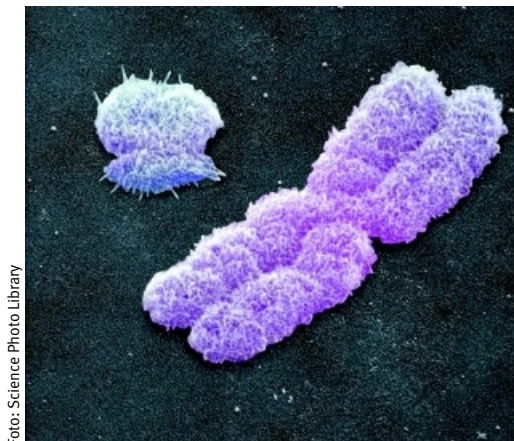


Foto: Science Photo Library

Människans X-kromosom till höger. Till vänster Y-kromosomen, som nu är kartlagd. Den visade sig vara ett genetiskt ökenlandskap, rik på skräp, med ett fåtal användbara resurser och med en kraftigt utvecklad förmåga att degenerera.

Den mänskliga Y-kromosomen är nu kartlagd. Den visade sig vara ett genetiskt ökenlandskap, rik på skräp, med ett fåtal användbara resurser och med en kraftigt utvecklad förmåga att degenerera. Vissa anser till och med att den är utrotningshotad och kommer att försvinna om några miljoner år [1].

Vad kan vi använda den nya kunskapen om Y-kromosomen till, och vad säger den oss om Y-kromosomens framtid?

Än så länge en resurs

Som utgångspunkt kan man definitivt slå fast att Y-kromosomen fortfarande är en resurs, eftersom mänsklighetens fortplantningsförmåga i alla fall än så länge är beroende av den. Två särdrag skiljer Y-kromosomen från alla andra kromosomer – den är specifik för män, och större delen av den deltar inte normalt i meiotisk överkorsning. Den är också den minsta kromosomen, med ca 24 miljoner baspar i den funktionella delen, strax under 1 procent av det humana genomet. Man tror att både X- och Y-kromosomen utvecklades från ett par vanliga autosomala kromosomer för någonstans kring 300 miljoner år sedan [2]. Kartläggningen av den humana Y-kromosomen har pågått sedan 1992 [3], och 2003 publicerade David Pages gruppen artikel i Nature [4] som beskrev nästan hela den eukromatiska (den transkriptionellt aktiva delen) av Y-kromosomen.

Unika egenskaper och förhållanden

Det visade sig att det finns stor individuell variation i den genetiska koden på Y-kromosomen, med nästan 30 000 (28 650 exakt) s k single nucleotide polymorphisms (SNP, dvs ställen där enstaka nukleotider i koden kan variera mellan individer), 200 binära polymorfismer (ställen där två nukleotider i följd kan variera) och ca 30 tri-, tetra- och pentanukleotidupprepningar.

Förekomsten av individuell variation är inte helt slumpmässigt utan kan grupperas, och man har indelat de binära polymorfismerna i 18 distinkta grupper, s k haplogrupper. Dessa haplogrupper är användbara för att studera human evolution och folkvandringar [5]. Kartläggningen av Y-kromosomen påvisade flera för Y-kromosomen unika egenskaper och förhållanden:

- Förekomst av tre satellitregioner (cen, DYZ19 och Yqh)
- Förekomst av segment med X-Y-identitet (PAR1 och PAR2)
- Stora områden med Y-Y-repeterade sekvenser, där många är antingen inverterade upprepningar (IR) eller palindromiska sekvenser (P).

Man har vidare identifierat 27 distinkt Y-specifika proteinkodande gener, av vilka flera förekommer i mer än en kopia. Inaktivering eller förlust av dessa gener ger i många fall infertilitet, i några fall inverkan på könsfenotypen och i några fall ingen uppenbar fenotypisk effekt alls. Anledningen till den omfattande strukturella polymorfismen på Y-kromosomen har nyligen rapporterats bero på hög frekvens av mutationer på just denna kromosom [6].

Azoospermifaktorregion funnen

Vid screening av Y-kromosomen hos män med sänkt antal eller inga spermier alls (oligozoospermi, azoospermi) jämfört med män med normalt spermiantal kunde man identifiera små områden som ofta saknades vid låga spermietal. Dessa mikrodeletioner låg anrikade i en speciell region av Y-kromosomen som tycktes ha lätt för att råka ut för dessa små deletioner.

Regionen postulerades koda för någon faktor nödvändig för spermatogenesis och döptes till azoospermia factor region (AZF) [7]. AZF-regionen underindelades sedan i tre subregioner, kallade AZFa, AZFb och AZFc [8]. Det visade sig att mikrodeletioner i AZFa och AZFb ofta var associerade med svåra defekter i spermatogenesis (azoospermi eller uttalad oligozoospermi), medan deletioner i distala AZFb eller i AZFc kunde förekomma samtidigt med viss spermatogenesis [9].

Kliniskt innebär detta att man vid azoospermi med deletioner i distala AZFb och AZFc har chans att hitta spermier vid kir-

SAMMANFATTAT

Människans Y-kromosom är kartlagd. Den särskiljer sig från andra kromosomer genom att vara minst och ha stor individuell variation i den genetiska koden, beroende på hög frekvens av mutationer.

Mikrodeletioner inom Y-kromosomens s k AZF-region har viss relation till spermatogenesis och manlig infertilitet. Relationen är dock komplicerad, och den kliniska betydelsen av mikrodeletionsanalyser för infertilitetsdiagnostik är inte helt klar idag.

Y-kromosomens binära polymorfismer kan indelas i haplo-

grupper, vars rörelser över klotet kan spåras i populationsstudier och ge kunskap om folkflyttningar och mänsklighetens historia.

Gensekvenser på Y-kromosomen används också inom rättsmedicinen för att genotypa DNA för identifiering.

Oro har uttryckts för att Y-kromosomen är utrotningshotad och kan försvinna på sikt.

Tidsskalan för detta ligger dock flera miljoner år framåt i tiden, och tills detta eventuellt inträffar kommer Y-kromosomen att fortsätta att ge oss ökad kunskap inom många områden.

urgisk spermieaspiration från testiklar (TESA), medan deletioner i AZFa i princip innebär utebliven spermatogenes och obefintlig chans att hitta spermier med TESA.

När AZFc-regionen sekvensbestämde visade den sig ha ett mycket speciellt utseende, med långa repetitiva och systematiskt spegelvända regioner kallade palindrom. Man kunde urskilja ett komplex med tre palindrom om 3Mb, konstruerade av sex distinkta familjer av amplikoner (längd 115–678 kb), som antogs ha uppstått genom tandemduplikation och inversion under evolutionen [10].

Betydelsen för infertilitet oklar

Identifieringen av AZF-regionen och möjligheten att kunna screena infertila män för mikrodeletioner ledde till ett uppsving för verksamheten med analys av mikrodeletioner. Syftet var att informera om orsaker till sänkt fruktsamhet, men man hade också hopp om att kunna direkt associera typ av deletion med grad av infertilitet [11].

Eftersom man med mikroinjektion av spermier (intracytoplasmisk spermieinjektion, ICSI) och in vitro-fertilisering nu även kan behandla svår manlig infertilitet uppstod oro för att man vid behandling av män med mikrodeletioner skulle föra infertiliteten vidare till avkomman. Denna oro visade sig till viss del befogad efter analys av män med deletioner i AZFc-regionen som fick söner med ICSI – ibland fanns samma deletion hos söner. Konsekvensen blev att genetisk rådgivning till par där mannen hade deletioner ansågs viktig [9, 12, 13].

Man har nu ett par års erfarenhet av Y-deletionsanalys på in-

fertilitetskliniker. Glädjen över möjligheten att kunna göra dessa analyser har dock grumlats en hel del, då relationen mellan infertilitet och Y-deletion verkar vara mer komplicerad än vad man trodde från början. Frekvensen mikrodeletioner kunde variera kraftigt i olika kohorter av infertila män, från 0,4 till 55,5 procent, troligen beroende på selektionskriterier.

I en undersökning av 1 470 män som indelats i tre undergrupper – en med svårt störd spermatogenes, en med måttligt störd spermatogenes och en med ICSI-kandidater med diagnosen manlig infertilitet – fann man totalt 19 män med deletioner (1,3 procent). I de tre undergrupperna var frekvensen deletioner 3,5 procent, 0,3 procent och 1,2 procent. Den låga förekomsten av deletioner och den opålitliga korrelationen med infertilitet begränsar alltså uppenbart nyttan med dessa analyser [14].

Situationen har blivit ännu mer komplicerad i år, då det har visat sig att även normalt fertila män kan ha mikrodeletioner i AZFc-regionen. 348 män med oligo-/azoospermi analyserades samtidigt med 148 män med normal spermatogenes, och man hittade en deletionsfrekvens på 4 procent hos den oligo-/azoosperma gruppen men också hos 1,8 procent i den normala gruppen [15]. Betydelsen av mikrodeletioner för infertilitet är alltså inte helt klar idag.

Y-kromosomen, human evolution och populationsgenetik

Y-kromosomen kan användas för populationsgenetiska och evolutionära studier. Som nämnts ovan kan Y-kromosomens binära polymorfismer delas in i totalt 18 haplogrupper, vars rörelser över klotet kan spåras i populationsstudier. På ett övergripande plan kan de indelas i fyra distinkta uppsättningar av haplogrupper: 1) Afrika, 2) Sydostasien/Australien, 3) Centralasien och västra Asien/Europa och 4) regioner som befolkades senare, dvs Arktis, Amerika och Stillahavsregionen [5].

Ett intressant exempel på hur dessa studier genererar kunskap är Y-kromosomdata från Centralasien. Cirka 8 procent av kromosomerna som provtagits från en stor region i Centralasien tillhör ett närbesläktat kluster av ätter i haplogrupp C, med en uppskattad tid till närmsta gemensamma anfader på omkring 1 000 år (variationsvidd 700–1 300 år). Samma kluster återfanns i 16 olika populationer, inklusive Han-kineser. Klustret antas ha uppstått i Mongoliet, och grundat på tid och plats för uppträdet samt geografisk utbredning (överlappande med det gamla mongoliska imperiet) har det föreslagits att dess ursprung är Y-kromosomen hos Djingis Khan (1162–1227), hans manliga släktingar och efterföljande dynasti [5].

Ett annat exempel är de av S Pääbo alldeles nyligen rapporterade sekvenserna av Y-kromosomen från en 45 000 år gammal neanderthalsman från Zagreb, som visat att Y-kromosomen från denna art verkar vara betydligt mer skild från Y-kromosomen hos människa och schimpans än andra kromosomer [News and Views, Nature 18 maj, 2006, s 260].

Y-kromosomen och rättsmedicinen

Under de senaste tio åren har rättsmedicinare utvecklat och använt sig av s k short tandem repeat (STR)-sekvenser för att genotypa DNA i identifieringssammanhang [16]. Ett antal kommersiella kit för detta finns idag att tillgå, och över 1 000 artiklar finns publicerade om STR. En hel del finns skrivet också om Y-kromosomspecifika STR. Man diskuterar nu även användning av Y-kromosomal polymorfismer som nya verktyg inom detta fält, med syfte att kunna testa för de viktigaste haplogrupperna.

Oxidativ stress och skador på spermier

För några år sedan lanserade den australiske forskaren R Aitken en teori om att oxidativ stress är en huvudorsak till skador på spermier idag och att detta tillsammans med ökande utsläpp

kvarts stående annons

av pesticider, kemikalier och hormoner i naturen skulle kunna vara en av anledningarna till det bl a från Danmark rapporterade fenomenet om sjunkande spermatal i västvärlden [17]. Aitken har tillsammans med bl a J Marshall-Graves skrivit flera artiklar om detta, som fått stort genomslag, med titlar som »The vanishing Y«, »The future of sex« etc [1].

Hur mycket av vad Aitken säger som stämmer är svårvärderat. Att det är rubrikgenererande är helt klart, men det vetenskapliga är mer dunkelt. Det finns idag ett däggdjur vars Y-kromosom har försvunnit: mullvadssorken (eng »mole vole«, lat »Ellobius lutescens«) [18, 19]. Djuret är dock inte utdött och verkar alltså kunna reproducera sig tillfredsställande ändå, som antingen XX eller XO, varför man får anta att det hela löst sig på något annat sätt.

Alternativa sätt att lösa könsfrågan

Även om Y-kromosomen för Homo sapiens är på väg ut på tio miljoner års sikt kan det möjligen bli något helt annat fenomen som kommer att ta kål på mänskligheten. Som människa blir man gärna X-kromosom- och Y-kromosomcentrisk. Det finns andra alternativ förutom XX/XO på inte alltför långt håll.

Fåglar har t ex Z- och W-kromosomer, och nyligen har man

REFERENSER

- Aitken RJ, Marshall Graves JA. The future of sex. *Nature*. 2002;415(6875):963.
- Lahn BT, Page DC. Four evolutionary strata on the human X chromosome. *Science*. 1999;286(5441):964-7.
- Vollrath D, Foote S, Hilton A, Brown LG, Beer-Romero P, Bogan JS, et al. The human Y chromosome: a 43-interval map based on naturally occurring deletions. *Science*. 1992;258(5079):52-9.
- Skaletsky H, Kuroda-Kawaguchi T, Minx PJ, Cordum HS, Hillier L, Brown LG, et al. The male-specific region of the human Y chromosome is a mosaic of discrete sequence classes. *Nature*. 2003;42(6942):825-37.
- Jobling MA, Tyler-Smith C. The human Y chromosome: an evolutionary marker comes of age. *Nat Rev Genet*. 2003;4(8):598-612.
- Repping S, van Daalen SK, Brown LG, Korver CM, Lange J, Marszalek JD, et al. High mutation rates have driven extensive structural polymorphism among human Y chromosomes. *Nat Genet* 2006;38(4):463-7.
- Reijo R, Alagappan RK, Patrizio P, Page DC. Severe oligozoospermia resulting from deletions of azoospermia factor gene on Y chromosome. *Lancet*. 1996;347(9011):1290-3.
- Vogt PH. Human chromosome deletions in Yq11, AZF candidate genes and male infertility: history and update. *Molecular Human Reproduction*. 1998;4(8):739-44.
- Page DC, Silber S, Brown LG. Men with infertility caused by AZFc deletion can produce sons by intracytoplasmic sperm injection, but are likely to transmit the deletion and infertility. *Hum Reprod*. 1999;14(7):1722-6.
- Kuroda-Kawaguchi T, Skaletsky H, Brown LG, Minx PJ, Cordum HS, Waterston RH, et al. The AZFc region of the Y chromosome features massive palindromes and uniform recurrent deletions in infertile men. *Nat Genet*. 2001;29(3):279-86.
- Simoni M, Bakker E, Krausz C. EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of y-chromosomal microdeletions. State of the art 2004. *Int J Androl*. 2004;27(4):240-9.
- Kamischke A, Gromoll J, Simoni M, Behre HM, Nieschlag E. Transmission of a Y chromosomal deletion involving the deleted in azoospermia (DAZ) and chromodomain (CDY1) genes from father to son through intracytoplasmic sperm injection: case report. *Hum Reprod*. 1999;14(9):2320-2.
- Silber SJ, Repping S. Transmission of male infertility to future generations: lessons from the Y chromosome. *Human Reproduction Update*. 2002;8(3):217-29.
- Maurer B, Gromoll J, Simoni M, Nieschlag E. Prevalence of Y chromosome microdeletions in infertile men who consulted a tertiary care medical centre: the Münster experience. *Andrologia*. 2001;33(1):27-33.
- Hucklenbroich K, Gromoll J, Heinrich M, Hohoff C, Nieschlag E, Simoni M. Partial deletions in the AZFc region of the Y chromosome occur in men with impaired as well as normal spermatogenesis. *Hum Reprod*. 2005;20(1):191-7.
- Gill P, Brenner C, Brinkmann B, Budowle B, Carracedo A, Jobling MA, et al. DNA commission of the International Society of Forensic Genetics: recommendations on forensic analysis using Y-chromosome STRs. *Int J Legal Med*. 2001;114(6):305-9.
- Aitken RJ. The Amoroso Lecture. The human spermatozoon – a cell in crisis? *J Reprod Fertil*. 1999;115(1):1-7.
- Fredga K. Aberrant sex chromo-

some mechanisms in mammals. Evolutionary aspects. *Differentiation*. 1983;23 Suppl:S23-30.

Konklusion

Y-kromosomen förekommer hos ca 50 procent av mänskligheten och är människans minsta kromosom. Dess särdrag har lett till oro på vissa håll över att den kanske kommer att försvinna på sikt. Emellertid är tidsskalen för en sådan eventuell händelse med nuvarande takt flera miljoner år framåt i tiden. Den nyligen genomförda kartläggningen av människans Y-kromosom har trots dess relativt sett fattiga innehåll givit oss riklig mängd ny information om mänsklighetens historia.

Det verkar mycket troligt att Y-kromosomen också framöver kommer att ge ökad kunskap om detta och även användbar kunskap inom flera andra områden, t ex populationsstudier, folkförflyttningar, rättsmedicin och kanske också orsaker till manlig infertilitet.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

- Grutzner F, Rens W, Tsend-Ayush E, El-Mogharbel N, O'Brien PC, Jones RC, et al. In the platypus a meiotic chain of ten sex chromosomes shares genes with the bird Z and mammal X chromosomes. *Nature*. 2004;432(7019):913-7.

kvarts stående annons