

# 男性Y染色体最终会消失吗

原始Y染色体  
为何在逐渐衰退

在学生时代的生物课上,我们就知道有种特殊的染色体决定人类和其他哺乳动物的出生性别。女性有一对X染色体,而男性有一条X染色体和一条体型小得多的Y染色体。

Y染色体能决定男性性别,是因为它携带一种名为SR Y的基因。该基因指导胚胎内细胞脊发育成睾丸并产生雄性激素,进而引导胎儿男性特征的发育。XX型胚胎没有Y染色体和SR Y基因,其细胞脊会发育成卵巢,分泌雌性激素引导胎儿女性特征的发育。

大量研究证据表明,1.5亿年前X和Y还只是一对普通染色体,父母各提供一条。直到这对染色体上的SR Y基因进化,定义了一种新的原始Y染色体(proto-Y)。根据定义,这种原始Y染色体被永远限制在睾丸内,并且因大量细胞分裂和极少修复而发生一系列突变。

后来,原始Y染色体逐渐衰退,每百万年失去约10个活跃基因,基因数量从原来的1000个减少到目前的27个。为什么会这样?原因与Y染色体的特点有关,它只能以单独拷贝的方式,从父代传递给子代,又在一代又一代的传递过程中丢失基因。而X染色体能够双双进行基因重组,产生与亲本不同的重组染色体,从而让染色体不断得到修复。

这种衰退会持续下去吗?对此,科学界尚有很大争议。有观点认为,如果按照这个速度继续衰退,全人类的Y染色体将在几百万年内消失,就像一些啮齿动物已经遭遇的那样。

在人类繁衍生存的历程中,Y染色体的作用至关重要,因为它携带着决定男性特征和用于生产精子的基因。但在人体研究中,对Y染色体进行全面测序一直是个难题,原因是Y染色体个头小,所携带基因量少,且充满了反向、重复的DNA片段,使测序工作十分困难。

近期,最新的“长读”测序技术终于揭示了贯穿一整条Y染色体的完整遗传信息,对数十条来自全球各地男性的Y染色体实现了全面、可靠的测序,该研究报告发表在《自然》杂志上。科学家表示,这一重大突破将指引人类探索性别基因的作用机制,理解Y染色体的进化方式,以及分析它是否会如此前预测般在几百万年内消失。

全面测序发现Y染色体因人而异

其实,人类对Y染色体的担忧早就开始了。2015年10月24日,澳大利亚墨尔本大学分子科学研究所的珍妮弗·格雷夫斯在国际基因组学大会上宣称,Y染色体可能会在450万年后彻底消失,理由是Y染色体每100万年减少了10个基因。以此类推,人类还能否正常繁衍和演化值得怀疑,因为人类每一代的产生都是两性生殖细胞精子和卵子结合的结果,如果没有了Y染色体,从理论上来说就不会有男性后代,那么,人类的繁衍和演化可能会停止。

但Y染色体将会消失只是一个推测,而且证据不充分,因为在格雷夫斯提出这个问题时,人类Y染色体的全基因组还未全面测序,对其已有的认知并不全面和深入。

人类基因组的第一份草图于1999年完成。自那以后,科学家成功对所有22对常染色体(也称体染色体,指染色体组中除性染色体以外的染色体)

以及X染色体进行了测序。

与部分癌症发病和预后差有关联

理论上讲,染色体变异和缺失首先影响的是生育和后代的性别发育,但是伴随Y染色体全面测序的结果,最近有一些研究指出,Y染色体与多种疾病尤其是癌症密切相关。

男女存在两性差异体现在多个方面,其中之一就是疾病,如肥胖、衰老、阿尔茨海默病等都有明显的两性差异。临床观察和统计表明,在大多数情况下,患同样癌症的男性的发病、病情发展比女性快,症状比女性重,治疗时间比女性长,预后也比女性差。当然,这里说的是一般现象,不排除有一些癌症女性表现得比男性严重。

临床医生和研究人员并不知晓男性为何患癌的普遍表现比女性严重,但推测Y染色体起了重要作用。今年6月21日,《自然》杂志同期发表的两项研究初步揭示,男性患癌与Y染色体有关,涉及的癌症主要是结肠癌和膀胱癌。

他们使用了短读长测序技术,将DNA切割成大约一百个碱基的小片段,然后像拼图一样重新组装它们。国际基因组参考联盟于2003年4月宣布完成人类基因组计划(HGP),但还有一些剩余的基因组和大量细节需要测定。

一直以来,对Y染色体进行全面测序都相当困难,被认为是一项不可能完成的任务。因为Y染色体上充满了重复和倒置的DNA片段,将破译的DNA片段按正确的顺序组合在一起非常艰巨。除此之外,Y染色体的确在慢慢丢失,所携带的基因数量也只剩约一半,很难进行全面测序。

直到今年8月,一个好消息传来:发表在《自然》杂志的两篇论文标志着研究人员克服重重困难,对Y染色体进行了全面测序,而且是对全球各地男性提供的数十条Y染色体做了测序和拼接。

美国国家人类基因组研究所生物信息学家亚当·菲力佩和“端粒到端粒(T2T)”联盟研

究人员组成的团队,测定了Y染色体6200多万碱基的复杂排列顺序,并且补充了3000万个早期部分测序中缺失的碱基。美国杰克逊基因组医学实验室主任查尔斯·李的团队则组装了代表世界上21个不同人群的43名男性的Y染色体。43条Y染色体在大小和结构上表现出显著差异,涵盖了人类18万年的演化,Y染色体上的碱基长度从4520万到8490万碱基对不等。这些染色体也是国际千人基因组计划的一部分,该计划旨在对人类遗传变异进行采样。

这两项对Y染色体进行全面测序的研究所获得的主要结论是,Y染色体是因人而异的。例如,一些男性Y染色体有睾丸特异性蛋白(TSPY)基因的23个拷贝,另一些男性却有39个拷贝,这种基因拷贝的差异在10个到40个不等。睾丸特异性蛋白基因是一种特异性基因,主要在胎儿和成人睾丸中表达,与精子生成有关,也与人类肿瘤的形成过程有密切联系。

如果没有T细胞抵御癌细胞,肿瘤就会更具有侵袭性,生长得更快。

美国得克萨斯大学MD安德森癌症中心的罗纳·德皮尼奥团队提出,癌症的性别差异在结肠直肠癌中尤为显著,表现为男性的结肠直肠癌转移率和死亡率明显比女性高。研究人员通过构建小鼠结肠直肠癌模型发现,小鼠Y染色体上的某些基因缺失,如KDM5D和UTY(均为组蛋白去甲基化酶),可使癌症具有更强的侵袭性表现,而且能促进T细胞衰竭,减弱对癌细胞的攻击。

随着年龄的增长,男性或多或少会出现Y染色体缺失或相应的Y染色体基因缺失,这种损失会降低他们抵御癌症的能力。虽然对此尚无解决办法,但至少这些研究为癌症的精准治疗和预防提供了男女有别的线索。

随着Y染色体全面测序的完成,以及对Y染色体上各种基因的研究,相信未来的人类可以预防Y染色体的丢失,并治疗因Y染色体丢失而导致的种种疾病。

据《北京日报》

Y染色体缺失或致男性减寿

世界卫生组织公布的最新数据显示,2019年,全球男女预期寿命的差异平均为4.4岁。男女寿命存在差异有多种原因,研究人员把首要原因归结为染色体差异。女性有两条X染色体,意味着每个基因都有两份,一个出现问题,另外一个还能替代。

之前有研究发现,大约在40%的70岁老人和57%的93岁老人中,有一些白细胞丢失了Y染色体,而白细胞中的嵌合性Y染色体丢失与男性易患心脏病、癌症、阿尔茨海默病等有关。

美国弗吉尼亚大学的一个研究团队利用CRISPR-Cas9基因剪刀,构建了造血细胞(骨髓细胞)的嵌合性Y染色体丢失小鼠模型,以分析血液中Y染色体丢失对健康影响的原因。研究人员在长达两年的观察中发现,缺少Y染色体的小鼠更有可能死亡,去除了部分Y染色体的小鼠只有约40%存活了600天,而对照组小鼠存活600天的比例约为60%。

另外,失去Y染色体的小鼠心脏也较脆弱。在大约15个月后,它们的心脏收缩强度下降了近20%,且心脏中的纤维化过程激增,这种变化削弱了心脏的泵血能力,并使心脏变得更硬,从而增加了死亡风险。

由于这个研究结果是针对小鼠的,研究人员随后又对英国生物样本库中15743名男性的DNA数据进行了3次不同类型的分析,中位随访时间为11.5年。结果显示,与Y染色体数量正常或一些细胞中Y染色体消失较少的男性相比,那些至少有40%的白细胞失去Y染色体的男性,死于循环系统疾病(如心力衰竭、心脏纤维化)的可能性要高出31%。

这项研究证明,Y染色体缺失是男性寿命短的重要原因之一。

“注定消失”的结论不准确

那么,在全面测序实现后,Y染色体是否会彻底消失的问题有答案了吗?目前,对于全面测序Y染色体的解读尚处于初步阶段,仅从已知结果来看,Y染色体DNA的组织保存水平都表明,Y染色体并没有每况愈下,其基因含量基本上是保守的,即Y染色体上的基因虽然有丢失,但并未退化至消失边缘,因为它有很多重复序列,且不同的个体基因拷贝数有差异。

因此,认为“Y染色体在衰退并注定要消失”的结论并不准确,况且“消失”也不一定意味着性别的终结。

当前,科学家在自然界的一些动物身上发现了Y染色体消失。与人类同属哺乳动物的啮齿动物中,有一些种类已彻底丢失了Y染色体以及决定性别的SR Y基因,如鼠科的裔鼠属和仓鼠科的鼯形田鼠属。不过令人惊奇的是,其中的奄美刺鼠虽然SR Y基因完全缺失,但仍然能分雌雄,这说明SR Y基因并不是决定性别的唯一基因。

随着Y染色体全面测序的完成,以及对Y染色体上各种基因的研究,相信未来的人类可以预防Y染色体的丢失,并治疗因Y染色体丢失而导致的种种疾病。