

## X-Chromosom und Gehirnfunktionen

# Das X-Chromosom steht für das konservative Prinzip in der Evolution

CLAUS KEMKEMER<sup>1</sup>, ULRICH ZECHNER<sup>2</sup>, HORST HAMEISTER<sup>3</sup>

<sup>1</sup>DEPARTMENT FOR ECOLOGY & EVOLUTION, UNIVERSITY OF CHICAGO, IL, USA

<sup>2</sup>INSTITUT FÜR HUMANGENETIK, UNIVERSITÄTSMEDIZIN DER UNIVERSITÄT MAINZ

<sup>3</sup>GENETIKUM, NEU-ULM

It was noted only recently from genome data of different vertebrate species that the mammalian X/Y sex chromosome system originated late in our therian ancestors. The question is what is so special with the X/Y system? It is long known that X chromosomal genes show a functional bias for brain-specific genes. The new X chromosome is the fusion product of chromosomal building blocks already bearing the highest density of brain genes in the ancestral vertebrate karyotype. The evolution of the sex determining *SRY* system on the Y chromosome appears as a secondary step.

DOI: 10.1007/s12268-012-0232-6  
© Springer-Verlag 2012

■ Die Evolution des Y-Chromosoms ist dynamisch [1]. Diese Dynamik wird als Degeneration des Y-Chromosoms beschrieben und soll in etwa zehn Millionen Jahren zum vollständigen Verschwinden dieses Y-Chromosoms führen [2]. Ganz anders verhält sich unser X-Chromosom, dessen Evolution hier dargestellt werden soll.

Im Gegensatz zu dem alleine das männliche Prinzip verkörpernden Y-Chromosom wurde das X-Chromosom lange Zeit von seinem Gen-

bestand her als ein ganz normales Chromosom angesehen. Inzwischen hat sich jedoch gezeigt, dass Gene für zwei herausgehobene Funktionen auf dem X-Chromosom besonders angereichert sind. Dabei handelt es sich zum einen um eine etwa dreifache Anreicherung für Gene, die mit Sexualität und Reproduktion im Zusammenhang stehen [3]. Diese funktionelle Besonderheit teilt unser X-Chromosom mit genetisch teilweise völlig unterschiedlichen Geschlechtschromosomen von

anderen Organismen und steht im Zusammenhang mit dem Speziationsprozess. Die zweite funktionelle Besonderheit betrifft Gene, die unter anderem eine gehirnspezifische Funktion haben und an der Entwicklung unserer höheren kognitiven Funktionen beteiligt sind. Auf diese Besonderheit sind wir durch die große Anzahl von Genen auf dem X-Chromosom aufmerksam geworden, die im mutierten Zustand beim Menschen zu einer geistigen Behinderung führen (*MRX*-Gene, *mental retardation X chromosome*) (**Tab. 1**, [4]).

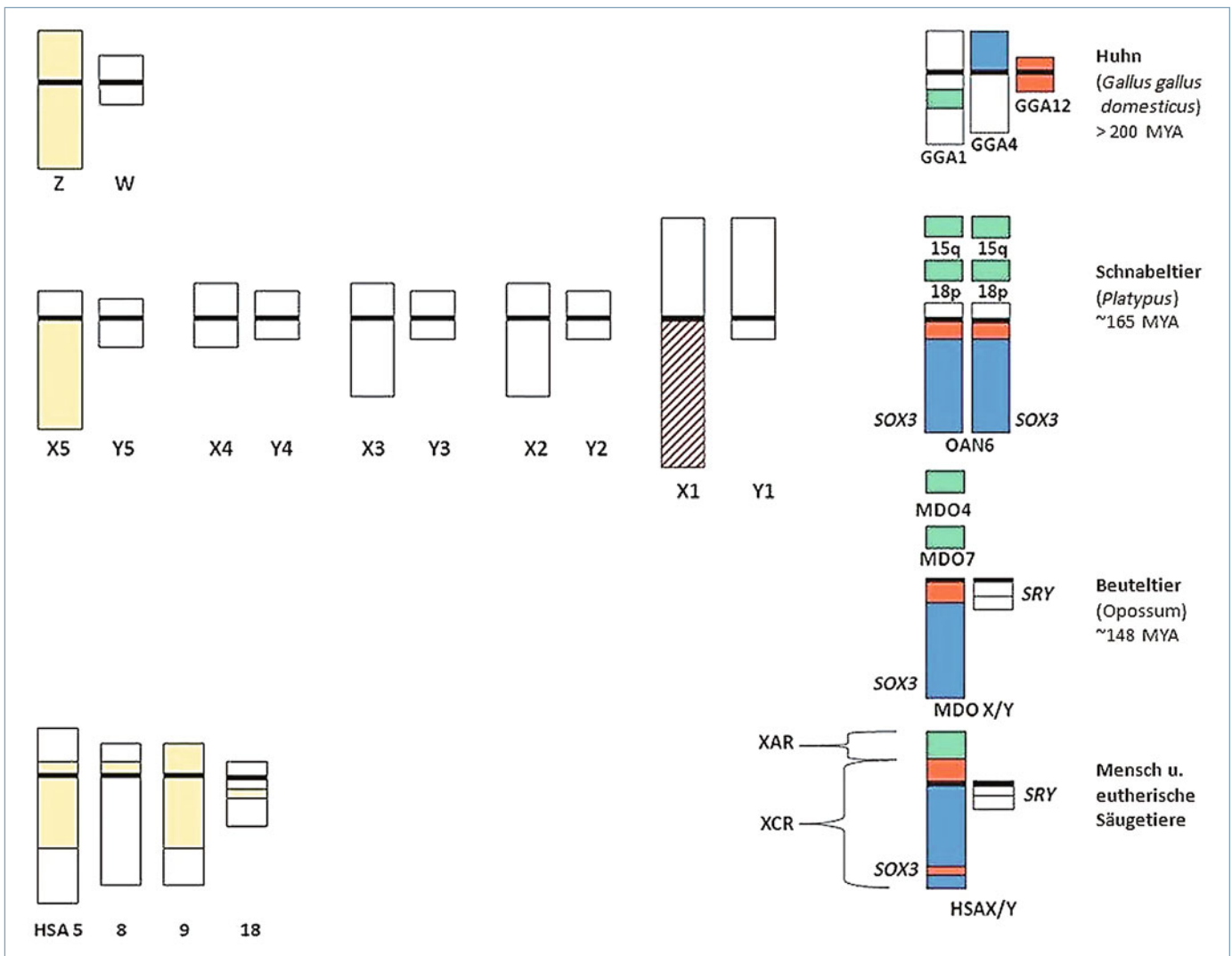
Wir haben uns gefragt, woher diese X-chromosomenspezifische funktionelle Besonderheit für gehirnspezifische Gene kommt und damit für die Qualität, die uns als Mensch auszeichnet. Mit dem Wissen, dass seit dem Auftreten der Wirbeltiere in der Evolution keine dramatischen Genomveränderungen mehr aufgetreten sind und alle Wirbeltiere mit in etwa derselben genetischen Ausstattung von ca. 21.000 Genen auskommen [5], haben wir ein Ur-Genom untersucht, das noch kein X/Y-Geschlechtschromosomen-System besitzt. Ein geeignetes Genom stellt das der Vögel dar, von denen zuerst das Genom des Huhns zu einer gewissen Vollständigkeit sequenziert wurde. Wir hatten früher bereits gezeigt, dass zwei chromosomale Bausteine des Huhn-Genoms auf Chromosom 4p und Chromosom 12 dem ältesten Anteil des X-Chromosoms entsprechen, wie es bei den Beuteltieren vorliegt (**Abb. 1**, [6]). Daraufhin haben wir für die Gewebe Muskel und Leber, die als Kontrolle dienten, sowie für Gehirn und Testes eine Array-basierte Expressionsanalyse beim Huhn durchgeführt und mit den bekannten Daten für die Maus (als eutherisches Säugetier) verglichen [7]. Die Expressionsmuster im Gehirn erwiesen sich als am höchsten konserviert, die im Testis zeigten die größte adaptive Dynamik. In einem nächsten Schritt haben wir die gewebespezifische Expression den Chromosomen vom Huhn zugeordnet. Eine ganz außergewöhnliche Situation ergab sich für die Anreicherung von Genen mit gehirnspezifischer Expression auf dem Chromosom 12 und nicht ganz

**Tab. 1:** Gene aus der Datenbank OMIM®-Online (Mendelian Inheritance in Man®) assoziiert mit geistiger Behinderung (Stand: 25.07.2012, [www.ncbi.nlm.nih.gov/omim](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim)).

Chromosom	Anzahl der menschlichen Gene	Anzahl der Gene assoziiert mit geistiger Behinderung	Prozentualer Anteil der Gene assoziiert mit geistiger Behinderung
gesamt (Autosomen und Geschlechtschromosomen)	12.157	470	3,9
X	643	104	16,2
6	687	17	2,5
7	552	20	3,6
8	418	17	4,1
Y	48	0	0

Hier steht eine Anzeige.





▲ **Abb. 1:** Modell der Geschlechtschromosomen-Entwicklung bei verschiedenen Wirbeltieren einschließlich des Menschen. Basis für diese Überlegungen ist die ausgeprägte Konservierung des Vertebratengenoms mit etwa 21.000 Genen [5]. Gezeigt werden hier nur die Geschlechtschromosomen bzw. deren homologe Anteile; z. B. entsprechen die gelben Bereiche auf den Mensch-Chromosomen HSA5, 8, 9 und 18 dem Z-Chromosom beim Huhn und die grün, blau und roten Bereiche von Huhn-Chromosom GGA1, 4 und 12 dem X-Chromosom beim Menschen. Bei den Vögeln liegt noch ein ZZ/ZW-System vor, das praktisch das ursprüngliche System darstellt. Die Schnabeltiere stellen als protherische Säugetiere ein kompliziertes Übergangsstadium dar, mit jeweils fünf X- und Y-Chromosomen, auf denen noch die Herkunft vom ZZ/ZW-System unter anderem im X5-Chromosom (gelb, teilweise homolog zum Z-Chromosom) zu erkennen ist. Das X1-Chromosom auf der anderen Seite der Translokationskette enthält viele Gene von Huhn-Chromosom GGA12 (rot schraffiert), während andere Anteile von Huhn-Chromosom GGA12 (rot) mit Anteilen von GGA4 (blau) bereits fusioniert sind. Dieses spätere X-Chromosom liegt beim Schnabeltier noch als Autosomenpaar OAN6 vor. Bei den Beuteltieren ist erstmals unser jetziges X/Y-System in einer ursprünglichen Vorstufe (XCR, *X conserved region*), bestehend aus Bausteinen der autosomalen Vogelchromosomen GGA4 und GGA12, aktiv. Aus dem autosomalen Gen *SOX3* hat sich auf dem Y-Chromosom das Gen *SRY* entwickelt. Bei den eutherischen Säugetieren wird ein weiterer Baustein von GGA1 (*XAR, X added region*; grün) zum X-Chromosom addiert. Das ursprüngliche Z-Chromosom ist wieder zu Anteilen von Autosomen (HSA5, 8, 9 und 18) geworden. HSA: *Homo sapiens*, Mensch; GGA: *Gallus gallus*, Huhn; OAN: *Ornithorhynchus anatinus*, Schnabeltier; MDO: *Monodelphis domestica*, Opossum.

so ausgeprägt für ebenfalls gehirnspezifisch exprimierte Gene auf Chromosom 4 (genauer 4p) vom Huhn [7]. Das sind genau die Chromosomen, aus denen das ursprüngliche X-Chromosom hauptsächlich zusammengesetzt ist (**Abb. 1**).

Mit diesem Wissen ausgestattet, haben wir das heute gültige Modell der Evolution unserer X/Y-Geschlechtschromosomen betrachtet. Da hat sich durch die neuen Genomdaten eine wesentliche Korrektur ergeben (**Abb. 1**, [8]).

Anschließend werden folgende Speziesbezeichnungen verwendet: Mensch, HSA, *Homo sapiens*; Huhn, GGA, *Gallus gallus*; Platypus (Schnabeltier), OAN, *Ornithorhynchus anatinus*; Opossum (Beuteltier), MDO, *Monodelphis domestica*). Als Erstes hat sich das ZZ/ZW-Geschlechtschromosomen-System vor etwa 300 Millionen Jahren etabliert, das noch heute bei Vögeln und Reptilien aktiv ist. Dieses wurde bei den metatherischen (Beuteltiere) und eutherischen Säugetieren vor etwa

160 Millionen Jahren durch das XX/XY-System ersetzt bzw. verdrängt. Man kann noch heute in unserem Genom die frühere Historie des Z-Chromosoms als Imprint auf den Chromosomen 5, 8, 9 und 18 erkennen [9]. Das aus einer Translokationskette mit fünf Chromosomenpaaren bestehende X<sub>5</sub>/Y<sub>5</sub>-Geschlechtschromosomen-System der Schnabeltiere als protherische Säugetiere stellt eine Übergangsstufe zwischen den beiden Systemen dar. Die Herkunft vom ZW-Geschlechts-

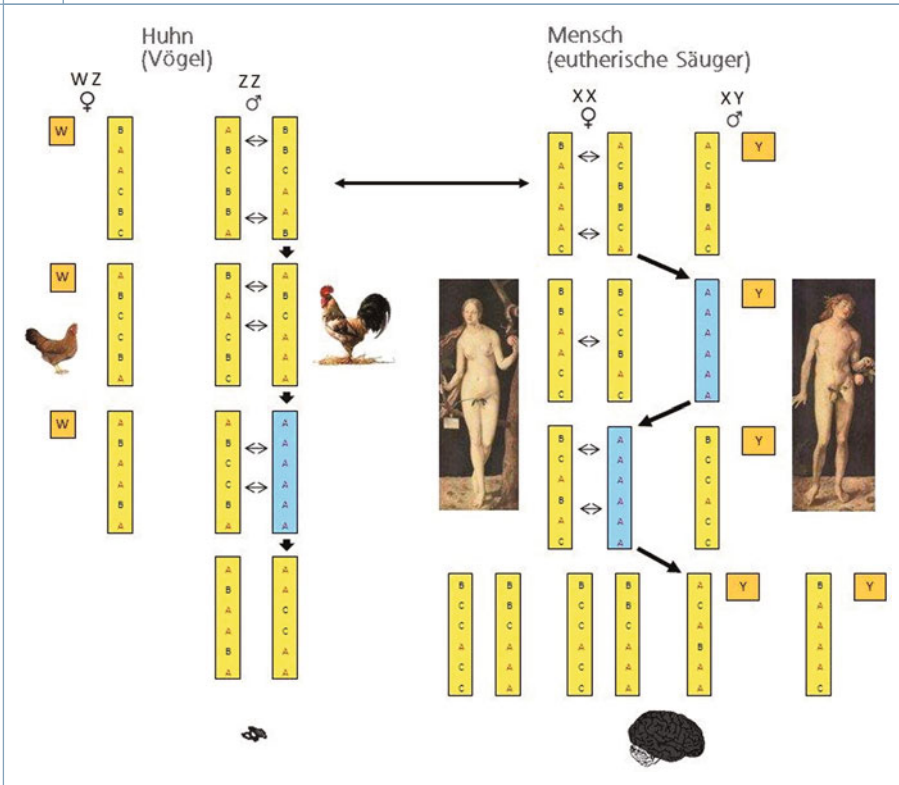
chromosomen-System ist im X5-Chromosom noch sichtbar (**Abb. 1**, [8]). Das neue X-Chromosom wird als Erstes in einer Urform bei den Beuteltieren sichtbar, und man erkennt nun, dass dieses ursprüngliche X-Chromosom eine Fusion genau derjenigen Chromosomenbausteine darstellt, die die höchste Konzentration an gehirnspezifisch exprimierten Genen im Huhn aufweisen [7]. Diese Fusion hat sich schon bei den Schnabeltieren gebildet, liegt dort aber noch als ein Autosomenpaar vor (Chromosom OAN6 des Schnabeltieres). Innerhalb von 17 Millionen Jahren entwickelt sich dieses Schnabeltier-Chromosomenpaar OAN6 zu den X- und Y-Geschlechtschromosomen der Beuteltiere und auf dem späteren Y-Chromosom das Gen *SOX3* zum Männlichkeit bestimmenden Gen *SRY*. Dieser Geschlechtschromosomen-Entwicklung vorangegangen ist aber als ganz wesentliches Ereignis die Fusion der chromosomalen Bausteine mit der höchsten Konzentration von gehirnspezifisch exprimierten Genen. Man kann sogar noch eine Stufe weitergehen und die merkwürdige Geschlechtschromosomen-Translokationskette mit fünf X- und fünf Y-Chromosomen im Schnabeltier als einen Suchmechanismus interpretieren, um eine neue, geeignetere Geschlechtschromosomen-Kombination zu finden. Diese Kette beginnt nämlich mit dem ursprünglichen Z-Chromosom und endet mit Anteilen des Chromosoms 12 vom Huhn auf der anderen Seite der Translokationskette (**Abb. 1**, [8]).

Bei der Evolution zu den eutherischen Säugern wird ein dritter Baustein vom Huhn-Chromosom 1 dem X-Chromosom hinzugefügt [6]. Dieser Baustein entspricht weitgehend dem kurzen Arm des heutigen X-Chromosoms. Ob auch dieser Baustein schon immer besonders konzentriert gehirnspezifisch exprimierte Gene enthält, kann bisher nicht beantwortet werden. Das X-Chromosom selbst weist die am höchsten konservierte Genanordnung im Säugergenom auf. Vom Elefanten über die Primaten bis zum Menschen ist diese Anordnung konserviert, das heißt über 100 Millionen Jahre [10]. Sehr wahrscheinlich hat es sich als vorteilhaft erwiesen, diese besonders wertvollen neurologischen Qualitäten auf demjenigen Chromosom zu konzentrieren, das eine außerordentliche Umgebung hinsichtlich Evolution und Selektion bietet [11]. Das erkennen wir in der schon lange bekannten außerordentlichen Konservierung der X-chromosomalen Kopplungsgruppe an sich [10] und in dem

erhöhten Expressionsniveau dieser Gene gerade im Gehirn [12].

Von unserer heutigen Position aus betrachtet, fragt man sich, warum das in den Vögeln bis heute sehr erfolgreiche ZZ/ZW-Geschlechtschromosomen-System durch das XX/XY-System ersetzt wurde. Im ZZ/ZW-System kann ein selektionierter und als erfolgreich getesteter Z-chromosomaler Haplotyp direkt vom Vater auf den Sohn und immer weiter in der männlichen Linie weitergegeben werden (**Abb. 2**). Entsprechend schnell erfolgt in den Vögeln eine Speziation. Vögel bewohnen alle möglichen Habitate auf der Erde und sind die artenreichste Klasse der Wirbeltiere. Das hat schon Ernst Mayr, der berühmte Evolutionsbiologe, in den 1920er-Jahren auf Neu-Guinea beobachtet. Wir lernen erst jetzt, wie klug bestimmte Vogelarten mit ihrem relativ kleinen Gehirn sind [13]. Trotzdem hat sich bei den Säugetieren das XY-System durchgesetzt [9]. Dafür war in erster Linie die konservative Natur der neurologischen Funktionen verantwortlich. Nach der hier vorgeschlagenen Hypothese erwies es sich als günstig, maximal viele neurologische Funktionen auf dem neuen Geschlechtschromosom zu konzentrieren. Der zweite Vorteil des XY-Systems ergibt sich aus dem obligaten Austausch zwischen beiden Geschlechtern. Ein im männlichen Geschlecht besonders selektionierter X-chromosomaler Haplotyp wird immer und nur an die Töchter weitergegeben (**Abb. 2**). Schon Ronald Fisher hat diese Situation als einen *run away*-Evolutionprozess beschrieben, wenn in beiden Sexualpartnern in demselben genetischen System selektioniert wird [14].

Abschließend soll noch einmal betont werden, dass das X-Chromosom die konservative Natur in der Evolution geradezu demonstriert. Als besonders konservativ erweisen sich neuronale Funktionen, sowohl was die Gene als auch was generelle Expressionsmuster betrifft. Die einmal entwickelten Mechanismen für Reizaufnahme und Reizbeantwortung sind über viele 100 Millionen Jahre Evolution beibehalten worden. Die komplexen neurologischen Fähigkeiten unseres Gehirns werden durch das feinst regulierte Zusammenspiel der Genexpression auf der Basis von epigenetischen Mechanismen ermöglicht. Diese Regulations-



▲ **Abb. 2:** Die einseitige Z-Chromosomenentwicklung bei Vögeln im männlichen Geschlecht mit der Weitergabe eines Z-chromosomalen Haplotyps direkt vom Vater an die Söhne erlaubt eine schnelle Evolution mit teilweiser phantastischer Phänotyp-Entwicklung im männlichen Geschlecht und führt zu einem strukturellen Geschlechtsdimorphismus im Gehirn bei Vögeln. Dagegen wird der obligate Austausch zwischen den Geschlechtern bei der X-Chromosomenentwicklung in Säugetieren als Voraussetzung für die Evolution unseres Gehirns gesehen. Das Allel A (rot) steht für eine besonders günstige Form des sexuell selektierten Merkmals (beim Mensch: Hirnfunktion) und blau entspricht einem entsprechenden hypothetischen Superhaplotyp (Kombination von nur A-Allelen) (rechte Abbildungen: Adam und Eva (Albrecht Dürer), Prado-Museum, Madrid, © Zenodot Verlagsgesellschaft mbH).

[2] Graves JAM (2006) Sex chromosome specialization and degeneration in mammals. *Cell* 124:901–914  
 [3] Saifi GM, Chandra HS (1999) An apparent excess of sex- and reproduction-related genes on the human X chromosome. *Proc Biol Sci* 266:203–209  
 [4] Zechner U, Wilda M, Kehrer-Sawatzki H et al. (2001) A high density of X-linked genes for general cognitive ability: a run-away process shaping human evolution? *Trends Genet* 17:697–701  
 [5] Kohn M, Hoegel J, Vogel W et al. (2006) Reconstruction of a 450-My-old ancestral vertebrate protokaryotype. *Trends Genet* 22:203–210  
 [6] Kohn M, Kehrer-Sawatzki H, Vogel W et al. (2004) Wide genome comparisons reveal the origins of the mammalian X chromosome. *Trends Genet* 20:598–603  
 [7] Kemkemer C, Kohn M, Kehrer-Sawatzki H et al. (2009) Enrichment of brain-related genes on the mammalian X chromosome is ancient and predates the divergence of synapsid and sauropsid lineages. *Chrom Res* 17:211–220  
 [8] Veyrunes F, Waters PD, Miethke P et al. (2008) Bird-like sex chromosomes of platypus imply recent origin of mammal sex chromosomes. *Genome Res* 18:965–973  
 [9] Zechner U, Hameister H (2011) Sex chromosomes in vertebrates: XX/XY against ZZ/ZW. *Sex Dev* 5:266–271  
 [10] Delgado CL, Waters PD, Gilbert C et al. (2009) Physical mapping of the elephant X chromosome: conservation of gene order over 105 million years. *Chrom Res* 17:917–926  
 [11] Mank JE, Vicoso B, Berlin S et al. (2010) Effective population size and the faster-X effect: empirical results and their interpretation. *Evolution* 64:663–674  
 [12] Nguyen DK, Disteche CM (2006) Dosage compensation of the active X chromosome in mammals. *Nature Genet* 38:47–53  
 [13] Raby CR, Alexis DM, Dickinson A et al. (2007) Planning for the future by western scrub-jays. *Nature* 445:919–921  
 [14] Fischer RA (1930) The general theory of natural selection. Clarendon Press, Oxford

**Korrespondenzadresse:**

Prof. Dr. Horst Hameister  
 Organisationsgemeinschaft genetikum  
 Wegenerstraße 15  
 D-89231 Neu-Ulm  
 Tel.: 0731-9849026  
 Fax: 0731-9849020  
 hameister@genetikum.de

mechanismen sind am weitesten verbreitet und am höchsten entfaltet für die Gehirnfunktion. Dies wiederum lässt sich ableiten aus den Eigenschaften der inzwischen bekannten vielen Gene, deren Mutationen zu einer Beeinträchtigung der intellektuellen Fähigkeiten führen. Viele dieser Gene sind in die Chromatinmodifikation und -konfiguration und damit in die epigenetische Regulation der Genexpression involviert. Aus der Tumorforschung und -therapie lernen wir gerade, dass diese Prozesse nicht unumkehrbar sind. Daher haben wir langfristig die Hoffnung, dass auch geistige Behinderung in manchen Fällen zukünftig therapierbar sein wird.

**Danksagung**

Wir bedanken uns für die kontinuierliche Unterstützung dieser Forschungsarbeiten durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft.

**Literatur**

[1] Schempp W (2011) Zur evolutionären Dynamik des Y-Chromosoms bei Hominiden. *BIOspektrum* 7:753–755

**AUTOREN**



**Horst Hameister**

Jahrgang 1943. 1963–1971 Medizin- und Biochemiestudium an den Universitäten Kiel und Tübingen. 1972–1976 Max-Planck-Institut für Biologie, Tübingen. 1976–1983 Institut für Humangenetik, Universität Freiburg, 1982 Habilitation. 1983–2009 Oberarzt und Professor am Institut für Humangenetik, Universität Ulm. Seit 2009 als Arzt in der genetischen Beratung tätig im Genetikum, Neu-Ulm.



**Ulrich Zechner**

Jahrgang 1966. 1986–1992 Biologiestudium, Universität Ulm. 1992–1996 Promotion, Abteilung Medizinische Genetik, Universität Ulm. 1996–1998 Postdoc, Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik, Berlin; 1998–2002 Postdoc, Abteilung Innere Medizin I, Universität Ulm. Seit 2002 Leiter des molekulargenetischen Labors, Institut für Humangenetik, Universitätsmedizin Mainz. 2008 Habilitation im Fach Molekulare Medizin, Universität Mainz.



**Claus Kemkemer**

Jahrgang 1977. 1997–2002 Biotechnologiestudium an der Fachhochschule Mannheim. 2002–2007 Biologiestudium an der Universität Ulm. 2007–2011 Promotion in der Abteilung Evolutionsbiologie der LMU München, Arbeitsgruppe Prof. Dr. J. Parsch. Seit 2011 Mitglied der Arbeitsgruppe Dr. M. Long am Department for Ecology & Evolution, University of Chicago, IL, USA.