

GENETICA

Il cromosoma Y umano sta scomparendo?

Se un giorno il cromosoma Y scomparisse completamente? E se dovesse accadere, cosa succederebbe alla razza umana? Ci sarebbe un mondo senza maschi e, di conseguenza, l'estinzione del genere umano? Non esisterebbero più i due sessi? E, quindi, non saremmo più ingabbiati in questo o quell'altro codice, non solo maschile e femminile, ma anche paterno, materno, bisex, omosessuale, trans, drag, queer e così via? La buona notizia è che tutto questo è già accaduto in alcuni mammiferi, senza tuttavia estinguersi. Abbiamo, quindi, buone speranze che, anche senza maschietti, i sapiens non si estingueranno. Vediamo perché



CARLO SBIROLI
Past president Aogoi

Questo articolo è stato scritto e revisionato con l'aiuto di un'Intelligenza Artificiale, quella di ChatGPT.

D'ACCORDO, ci sono problemi più urgenti, ma alcune volte esistono questioni nel campo della ricerca biologia che s'impongono, appassionano il dibattito scientifico e finiscono con l'interessare anche l'opinione pubblica in generale. È il caso del triste destino che molti genetisti prevedono per il cromosoma Y. Triste destino dovuto al fatto che questo cromosoma col tempo ha perso molti dei geni ancestrali che una volta condivideva con il suo partner, il cromosoma X.

Capire come tutto questo sia potuto accadere è importante, perché permette di dettagliare con maggiore precisione le varie fasi dello sviluppo evolutivo della specie e soprattutto permette di capire alcune anomalie cromosomiche strutturali che possono intervenire nei processi riproduttivi. Tutto nasce da uno studio condotto da Jennifer Graves, genetista dell'Università La Trombe di Melbourne in Australia, pubblicato nel 2006 su *Cell*. La scienziata dimostrò che nella nostra specie (e in molti altri mammiferi) il cromosoma Y da lungo tempo sta andando incontro ad un processo di degradazione. In particolare, precisò che "166 milioni di anni fa il cromosoma Y aveva 1.669 geni ed ora ne possiede solo 45". Concluse che "a questo ritmo, il cromosoma Y scomparirà in 4,5 milioni di anni". Questi dati crearono preoccupazione nell'opinione pubblica: i maschi temettero di perdere la propria virilità. Ma perché si è verificata questa degradazione genetica che nel tempo ha devastato il cromosoma Y? Un'ottima sintesi su quest'argomento è stata fatta da Russel Bonduriansky, biologo evoluzionista dell'Università di New South Wales di Sydney. Da un suo articolo attingo i dettagli più importanti sull'argomento. La X e la Y derivano dallo stesso cromosoma ancestrale. Inizialmente avevano le stesse dimensioni e lo stesso numero di geni. Oggi invece si ha un grande cromosoma X, associato ad un piccolo partner Y che è l'unico cromosoma sessuale maschile presente nell'uomo. Ha una particolarità: a differenza di tutti gli altri cromosomi, che sono presenti con due copie in ciascuna delle cellule umane, la Y è sempre presente con un singolo esemplare. Questo isolamento della Y rende incapace questo cromoso-

ma a scambiare materiale genetico (ricombinazione) con il suo omologo femminile (la X) durante la meiosi. Tutto questo avviene perché il cromosoma Y e la X non sono perfettamente omologhi (la maggior parte dei geni presenti sulla Y è assente sulla X), per cui non possono ricombinarsi tra loro. Ciò significa che il cromosoma Y non può utilizzare la X per la riparazione di eventuali danni o mutazioni, rendendo quindi più probabile l'accumulo di mutazioni deleterie. Inoltre, la mancanza di ricombinazione con la X impedisce al cromosoma Y di acquisire nuovi geni che potrebbero essere utili per la sopravvivenza e l'evoluzione. Tutto questo ha portato alla formazione di un vero e proprio "deserto genetico" sulla Y, dove la maggior parte dei geni è stata persa e sostituita da sequenze ripetitive con conseguente riduzione

della sua dimensione. Nonostante la sua degradazione e le sue ridotte dimensioni, il cromosoma Y riesce ancora a mantenere dignitosamente il suo ruolo: si trasmette dai padri ai loro figli maschi e con il suo gene - SRY (presente sul braccio corto della Y) - attiva a sua volta il principale gene sessuale - SOX9 - che è decisivo nella determinazione del sesso e nella spermatogenesi. Inoltre, negli ultimi decenni alcuni studi hanno aperto la strada a interessanti ricerche sul ruolo biologico del cromosoma Y in altre funzioni al di là del tratto riproduttivo. Ad esempio, alcuni studi hanno dimostrato che il cromosoma Y può influire sulla regolazione dell'espressione genica, sulla funzione immunitaria e sulla risposta allo stress ossidativo. Attualmente, la Y umana si è stabilizzata? È la domanda che negli ultimi 10-20 anni si è posta la maggior parte dei biologi evoluzionisti. Alcuni ricercatori sono convinti che il cromosoma Y umano sia ormai stabile. Altri, invece, ritengono che sia





JENNIFER GRAVES
genetista dell'Università
La Trombe di Melbourne
in Australia

ASATO KUROIWA
biologa ha guidato il suo
team alla scoperta delle
particolari caratteristiche di
una popolazione di
mammiferi chiamata
ratto spinoso di Amami
Tokudaia osimensis, a
destra. Nella foto al centro
la copertina della rivista
Pnas su cui è stato
pubblicato lo studio



Il ratto spinoso Amami
Tokudaia Osimensis



166 milioni di anni
fa il cromosoma Y
aveva 1.669 geni ed
ora ne possiede solo
45. A questo ritmo,
il cromosoma Y
scomparirà in 4,5
milioni di anni

PER SAPERNE DI PIÙ

Croft B *et al.*: Human sex reversal is caused by duplication or deletion of core enhancers upstream of SOX9. *Nat. Commun.* 9, 5319, 2018

Graves JAM: Sex chromosome specialization and degeneration in mammals. *Cell*, vol 124: 901-14, 2006

Graves JAM: Weird animal genomes and the evolution of vertebrate sex and sex chromosomes. *Annu Rev Genet*, 42:565-86, 2008

Hughes JF e Page DC: The Biology and Evolution of Mammalian Y Chromosomes. *Annu Rev. Genet.*, 49:507-27, 2015

Otake T, Kuroiwa A.; Molecular mechanism of male differentiation is conserved in the SRY-absent mammal, Tokudaia osimensis. *Sci Rep*, 6,32874, 2016

Rosenfeld CS: Brain Sexual Differentiation and Requirement of SRY: Why or Why Not? *Front Neurosci.* 11:632, 2017

Terao M, Ogawa Y, Takada S, Kajitani R, Okuno M, Mochimaru Y, Matsuoka K, Itoh T, Toyoda A, Kono T, Jogahara T, Mizushima S, Kuroiwa A: Turnover of mammal sex chromosomes in the Sry-deficient Amami spiny rat is due to male-specific upregulation of Sox9. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 119(49), 2022

Washio K, Mizushima S, Jogahara T, Kuroiwa A: Regulation of the Sox3 Gene in an Xo/Xo Mammal without Sry, the Amami Spiny Rat, Tokudaia osimensis. *Cytogenet Genome Res.* 159(3):143-150; 2019.

destinato inevitabilmente a scomparire. Il genetista David Page del Massachusetts Institute of Technology di Boston (USA) fa parte del primo gruppo: sostiene che attualmente il cromosoma Y umano è ben stabilizzato. Lo dimostra il fatto che nel corso dell'evoluzione è stata registrata una perdita limitata di geni, rispetto a quanto è accaduto in altri primati come il macaco Rhesus, la cui linea si è separata dalla nostra circa 25 milioni di anni fa, e lo scimanzè, da cui ci siamo separati, evolutivamente parlando, solo 6 milioni di anni fa. Inoltre, si deve tener presente che i geni superstiti, presenti sulla Y umana, controllano funzioni maschili cruciali, come la formazione dei testicoli. Conclude David Page: "è molto probabile che la selezione naturale ha pulito continuamente queste regioni cromosomiche da mutazioni deleterie, impedendo in questo modo la loro degenerazione. In conclusione, il cromosoma Y umano sembra essere un sopravvissuto, nonostante la perdita di molti geni dallo strato più giovane".

Ai dati di David Page ha replicato Jennifer Graves mostrandosi molto scettica: "Non credo che si possa pensare che per il solo fatto che pochi geni siano rimasti sul cromosoma Y e fanno qualcosa di utile, rimarranno lì per sempre. Un piccolo incidente potrebbe eliminarli o l'evoluzione di un nuovo sistema di determinazione del sesso, che funzioni meglio, lo possa sostituire". Queste perentorie dichiarazioni hanno procurato sconcerto nel mondo scientifico.

A questo punto molti biologi si sono chiesti: e se Jennifer Graves avesse ragione? Se si dovesse verificare l'ipotesi della scomparsa del cromosoma Y, cosa accadrebbe alla razza umana? Alcuni studiosi sono concordi nell'affermare che si tratta so-

lo di previsioni speculative basate sulla nostra attuale comprensione dell'evoluzione umana. Altri ricercatori invece tracciano scenari molto più complessi e foschi che vanno dalla estinzione della specie ad una riproduzione per *partenogenesi* (la capacità di un ovocita di svilupparsi senza la fecondazione di uno spermatozoo, come avviene già in alcuni rettili e lucertole): allo stato attuale delle cose si ritiene che questi processi evolutivi non possano verificarsi nell'uomo.

Cosa significa tutto questo per il futuro dell'uomo? Saremo gli unici senza cromosoma Y? Sono certamente domande disturbanti. Ma la buona notizia è che esistono già specie animali che hanno trovato modi alternativi per produrre gameti maschili senza la Y. Questo suggerisce che la fertilità maschile potrebbe essere mantenuta anche senza il cromosoma Y. Ci sono, ad esempio, alcune specie di roditori che hanno perso completamente il cromosoma Y, dimostrando che la Y non è indispensabile per la sopravvivenza e la riproduzione in tutte le specie.

La biologa Asato Kuroiwa dell'Università di Hokkaido in Giappone e il suo team hanno studiato una particolare popolazione di mammiferi: il ratto spinoso Amami *Tokudaia Osimensis*. La ricerca, pubblicata nel novembre scorso su *PNAS*, ha evidenziato che questo roditore è una delle pochissime specie di mammiferi in cui maschi e femmine hanno solo il cromosoma X. In altri termini, sono animali che hanno perso il cromosoma Y e, nonostante questa carenza, sono in grado di produrre spermatozoi e, quindi, figli maschi. Questi stessi ricercatori hanno eseguito un'indagine completa sul genoma di questo ratto per rilevare le differenze legate al sesso. Hanno scoperto che

la maggior parte dei geni, che di solito sono presenti sulla Y, si erano trasferiti su altri cromosomi, ad eccezione della SRY, che era sparita completamente. Ma la scoperta più interessante è stata che in tutti i maschi di ratto spinoso (e in nessuna femmina) è presente un frammento di DNA duplicato, che ha assunto la funzione di attivare al momento giusto SOX9 al posto di SRY (scomparso insieme al cromosoma Y) trasformando, in questo modo, le ovaie in testicoli. Asato Kuroiwa conclude il suo lavoro affermando che "trapianando questo pezzetto di DNA in embrioni di topo, abbiamo ottenuto tutti maschi: il sistema può insomma funzionare anche in altre specie di mammiferi".

È intervenuta ancora una volta Jenny Graves prevedendo ancora una volta un futuro non bello per il maschio umano. "Non c'è motivo di pensare che il nostro cromosoma Y sia più robusto di quello del ratto spinoso", ha dichiarato la genetista australiana ed ha sottolineato che: "la sua scomparsa non comporterà probabilmente la fine del genere umano, che andrà avanti lo stesso grazie all'evoluzione di un altro cromosoma. Anche se, in questo caso, sarebbe più saggio usare il condizionale, dal momento che in un così lungo lasso di tempo è altamente probabile che qualche altro motivo porrà fine all'esperienza umana sulla Terra". E la biologa giapponese Kuroiwa in risposta a queste affermazioni ha precisato: "sono assolutamente d'accordo con Jenny. Il cromosoma Y scomparirà. Ma niente paura, se seguiremo le orme dei ratti spinosi, troveremo un modo per andare avanti lo stesso e non ci estingueremo. Almeno per questo motivo". È come dire: che Dio la mandi buona a noi maschietti!