

인간 Y 염색체: 구조, 기능 그리고 진화

- 총 설 -

홍경원 · 허재원 · 김희수*

부산대학교 생명과학부

Human Y Chromosome: Structure, Function and Evolution

Kyung-Won Hong, Jae-Won Huh and Heui-Soo Kim*

Division of Biological Sciences, College of Natural Sciences, Pusan National University, Busan 609-735, Korea

Abstract

The human Y chromosome is strictly paternally inherited and does not X-Y crossing over during male meiosis in most of its length. Although this region came to be known as the non-recombining region Y (NRY), it was renamed as male-specific region Y (MSY) due to abundant recombination. The MSY is a mosaic of heterochromatic sequences and three classes of euchromatic sequences: X-transposed, X-degenerated and ampliconic. The X-transposed sequences exhibit 99% identity to the X chromosomal sequences. The X-degenerate sequences are remnants of ancient autosomes from which the modern X and Y chromosomes evolved. Eight palindromes of the ampliconic comprise one-quarter of the euchromatic DNA of the male-specific region of the human Y chromosome. They contain many testis-specific genes and typically exhibit 99.97% intra-palindromic (arm-to-arm) sequence identity. The arms of these palindromes must have subsequently engaged in gene conversion, driving the pair arms to evolve in concert. Averages of approximately 600 nucleotides per newborn male have undergone Y-Y gene conversion, which has had an important role in the evolution of multi-copy testis gene families in the MSY.

Key words – evolution, gene function, structure, human Y chromosome, male-specific region Y

서 론

인간 유전체 정보가 완성된 오늘날, 수많은 학자들이 인간의 기원을 밝히려고 노력하고 있다[13]. 인간이란 무엇이며, 어디서 왔는가 하는 의문을 해결하기 위한 유전적인 지표로써 Y 염색체상의 유전자의 분석이 주목되는데, 이들 유전자들은 부계유전을 하기 때문에 유전자의 어딘가에는 진화의 흔적이 남아 있는 것으로 생각된다. 최근 인간 염색

체 21번에 해당하는 침팬지의 22번 염색체의 유전자 지도가 완성 되었으며[6], 그 염기 서열 및 염색체 구조가 분석되고 있다. 그 이후 Y 염색체가 가지는 다양한 유전적 특이성과 유전자 조성 및 구조 등이 인간에 있어서 중요해짐으로써, 인간의 진화양상 및 질병과 연루되어 있는 기능 유전자를 이해하기 위해 침팬지 Y 염색체의 분석도 진행 될 것이다.

Y 염색체는 초기 세포유전 학자들이 인간 세포를 현미경으로 관찰하면서, 남성 특이적인 염색체의 존재를 알게 되었다[25]. 1950년부터 인간 가계의 연구들은 17개의 Y 연관 형질을 보고했다[38]. 그 후 Y 염색체가 유전적인 폐기

*To whom all correspondence should be addressed

Tel : 82-51-510-2259, Fax : 82-51-581-2962

E-mail : khs307@pusan.ac.kr

장이라는 관점이 우세해 졌다. 그러나 1959년 Jacobs의 클라인펠터 증후군 (XXY male)[14]과 Ford의 터너 증후군 (X0 female)[4]의 연구로부터, Y 염색체가 성결정의 중추적인 유전자를 가진다는 것을 알게 되었다. 1960년대에, Ohno는 포유류 X와 Y 염색체가 평범한 상염색체로부터 진화했다고 제안하고, Y 염색체는 X 염색체가 퇴화된 것이라 생각했다[24]. 그 후, DNA 재조합과 유전체 기술이 Y 염색체에 적용되면서, Y 염색체 유전자에 대한 결론에 기초하여 분자적으로 연구되기 시작했다. 최근 10여년간 Y 염색체의 기능에 대한 이해는 Y 염색체 연관 유전자들이 생식선 성역전, 터너 증후군, 이식 거부반응 그리고 정자형성과정의 실패 같은 특징들에 도입되면서 시작되었다[37].

Page 그룹은 Y 염색체연구 초기에 (1989)에 존재하는 정소 결정 인자 (testis-determining factor; TDF)가 ZFY (zinc-finger protein Y) 인 것으로 생각했다. 그들은 TDF 유전자 전체를 포함하는 것으로 생각되는 인간 Y 염색체의 230Kb를 클로닝 했다. 그 클로닝 된 영역은 여성에서는 전체적으로 상동성이 존재하지만 약 160Kb가 결실되어 있었다. 그리고 상동 서열이 생쥐의 성 결정 영역에서 찾아졌다. 인간 Y 염색체상에서 보존된 염기서열은 zinc-finger domain을 암호화하는 것으로 제안되었다. 그러나 여성에서 유사한 좌위가 찾아진 것에 대해 해명을 해야 된다. X 연관 영역의 존재에 대해 Page 그룹이 내세운 가설은 Y 염색체에 존재하는 인자가 성 결정에 주된 역할을 한다는 것이다. 이 모델은 기능적으로 정소결정에 있어 함께 역할을 하고, X의 좌위는 X 염색체 불활성화를 받는다고 설명했다. 이 가설에 따르면, 성 결정은 성에 따라 이 유전자의 발현되는 양의 차이에 의해 결정된다고 말한다. 즉 여성에서는 X 불활성화에 의해 하나의 유전자만 발현되지만, 남성에서는 X와 Y에서 두 개의 유전자가 발현되므로 성이 결정된다고 설명했다[26].

그러나 이 가설은 이후의 연구들에 의해 잘못된 것으로 증명되었다. 그 대표적인 증거가 Sinclair와 그의 동료들 (1988)에 의해 보여졌는데, 유대류에서는 ZFX나 ZFY의 상동유전자가 상염색체에 존재하는 것이 보고되었다. 이것은 ZFY가 유대류에서 일차적인 성 결정 인자가 아니라는 것을 의미한다[35]. 그 후 Palmer와 그의 동료들 (1989)는 4명의 XX 남성에서 ZFY유전자가 존재하지 않고, 위상염색체 경계영역 (pseudautosomal boundary region Y; PABY)

가까이 존재하는 Y 특이 서열이 교환되었음을 발견하였고, 이 영역에 TDF가 위치한다고 제안하였다[27]. 이 영역의 35Kb에서, Sinclair와 그의 동료들 (1990)은 SRY (sex-determining region Y)라는 유전자를 발견하여 명명 하였다[36]. 이것은 Gubbay와 그의 동료들 (1990)이 성 역전된 생쥐에서 Sry의 상동좌위가 존재함을 증명하였고, Sry에 돌연변이가 생기면 성 결정을 하지 못하는 것을 발견하였다[9]. Hawkins (1993)는 XY-여성에서 SRY유전자의 돌연변이 분석에서, SRY유전자 내의 HMG 도메인 내에 11개의 돌연변이를 보고 하였다 [10]. 이로써 SRY 유전자는 인간 성 결정에 일차적인 유전자임이 증명 되었다. 그러나 아직 이 유전자의 정확한 작용 기작은 밝혀져야 할 숙제로 남아 있다.

Y 염색체의 중요성은 정자형성에 관여하는 유전자에 대한 연구인데, 남성 불임 환자들에서 Y 염색체 유전자의 미세 결실이 동정되었다. 이러한 미세 결실이 존재하는 영역을 AZF (azoospermic factor region)라 부른다[41]. 전체 약 15%의 불임 부부의 약 20%가 남성만의 원인에 의해 발생하고[40], 불임 남성의 약 6~18%의 정자형성 이상이 Y 염색체의 미세결실에 의해 야기된다[29]. 정자 형성에 있어 Y 염색체의 중요성은 약 25년 전 Tiepolo와 Zuffardi (1976)의 무정자증 환자 6명의 핵형 (karyotype) 분석에서 Y 염색체의 미세 결실을 검출하면서 제기 되었다[41]. 그 후 세포유전학적[2] 그리고 분자적인 연구들[11]에서 정자형성에 대한 Y 염색체의 다양한 결실이 보고되고 있다. 이러한 Y 염색체 미세결실의 원인은 Y 염색체가 가지는 특이한 구조에 의해 야기되는 것으로 생각된다. 최근 Page 그룹 (2003)에 의해 보고된 Y 염색체의 거대한 회문구조가 주된 역할을 하는 것이 아닌가 추측해 볼 수 있다[37]. 즉 Y 염색체 미세결실을 분석하기 위해서는 Y 염색체의 정확한 구조를 알아야 하고, 인간과 가까운 영장류 Y 염색체와 비교 연구가 필수적이라 할 수 있다.

인간 Y 염색체는 단지 인간 게놈의 2%를 차지하고, 약 60Mb의 길이이다. 두 개의 위상염색체영역 (PAR1과 PAR2)은 염색체의 단완과 장완의 끝 부분에 위치하며, X 염색체와 상동성을 가지고, 남성 감수 분열 동안 유전정보의 교환이 일어난다. Y 염색체는 전체 길이의 약 95%가 X-Y 교차가 일어나지 않는 영역으로 구성된다. 그래서 이전에 이 영역을 NRY (non-recombining region Y)으로 불렀다[21]. 그

러나 최근 Page 그룹의 연구에서 이 영역에는 풍부한 재조합이 일어나는 것을 보고했다. 그래서 이 영역을 지금은 MSY (male-specific region Y)라 불러지게 되었다 (Fig. 1) [37]. 그것은 항상 반수체 상태이고, 부계 유전된다. 이런 모든 특징들은 인류의 역사, 범죄 수사 그리고 친부모 확인 등에 이용 될 수 있다[28].

본 논문에서 Y 염색체에 대해 지금까지 연구되어 온 다양한 논문들을 종합적으로 요약 정리하였으며, 기능과 진화에 대한 전반적인 이해와 Y 염색체 연구의 나아갈 방향을 제시하고자 한다.

본 론

인간 Y 염색체의 구조

인간과 포유류의 수컷 성염색체는 이형염색체이다. 인간 X 염색체의 경우 서브메타센트릭 (submetacentric) 염색체이고, 약 165Mb의 DNA로 구성된다. 반면 Y염색체는 인간의 염색체 중에서 제일 작은 21번과 거의 동일한 크기로서 (약 60Mb), 인간게놈의 약 2%를 차지하는 아크로센트릭 (acrocentric) 이다. 인간 X 염색체는 많은 중요한 유

전자 (약 4000여 개)를 가지고 있는 것으로 알려져 있다. Y 염색체의 많은 부분 (약 40Mb)은 이질염색질 (heterochromatin)로 구성되며, 나머지 영역 (약 20Mb)은 진정염색질 (euchromatin)로 구성되어 있으며, 수십 개의 유전자가 존재하는 것으로 밝혀졌다[39]. Y 염색체는 양쪽 말단 부위에 위상염색체 영역 (pseudoautosomal region)이 존재하고, 그 사이는 남성 특이적인 영역 (male-specific region Y; MSY)이 존재한다. 이 남성 특이적인 영역은 많은 부분이 이질염색질로 구성되며, 진정염색질은 세가지 영역, X 전위 영역 (X-transposable region), X 퇴화 영역 (X-degenerate region) 그리고 증폭영역 (ampliconic region)으로 구분된다 (Fig. 2)[37].

X와 Y 염색체들은 남성에서 감수분열 동안 서열정보를 교환할 수 있다. 그 영역은 위상염색체 영역으로 알려져 있으며, 인간 성 염색체에는 두 개의 위상염색체 영역 (PAR1과 PAR2)이 있다[3,21]. 주요 위상염색체 영역 (major pseudoautosomal region; PAR1)은 약 2.6Mb 이상이며, X와 Y 염색체의 단완 (p-arm)의 끝에 위치하며, 12개 정도의 유전자가 있는 것으로 알려져 있다. 그것은 남성 감수분열 동안 특수한 교차 부위이며, 정확한 감수분열적 분리를 요구

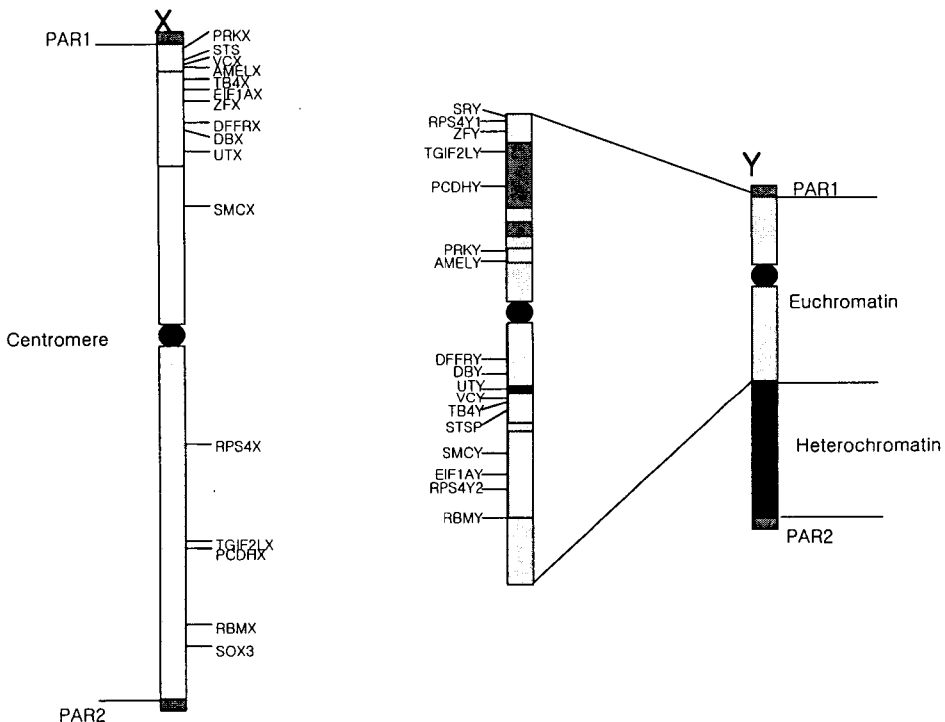


Fig. 1. Map of homologous genes in sex specific regions of human X and Y chromosomes

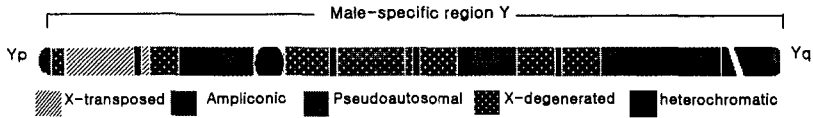


Fig. 2. Schematic representation of the whole chromosome, including the pseudoautosomal and heterochromatic regions.

하는 것으로 생각된다. 이것은 매우 작은 영역이며, 고도의 재조합 빈도를 보여준다 (성 평균 재조합 빈도는 28%, 정상 재조합 빈도보다 약 10배의 재조합 빈도를 가진다). 그러한 높은 성향은 이 영역의 교차 빈도가 약 50%에 달하는 결과이다. PAR1의 경계는 XG 유전자 내에서 보여진다. SRY는 그 경계 지점에서 약 5kb 정도 떨어져 있다[3]. 작은 위상염색체 영역 (minor pseudoautosomal region; PAR2)은 약 320Kb이고 장완 (q-arm)의 끝에 위치한다. PAR1과는 달리 이 영역은 X-Y 사이에 교차가 그리 빈번하지 않다. 그리고 남성 감수분열 때 마다 나타나는 것은 아니다. 이 영역에는 단지 2개의 유전자 IL9R과 SYBL1 만이 동정되었다[3]. PARs는 진화적으로 잘 보존되어 있지 않다. 마우스에 인간의 PAR2에 상응하는 유전자는 없다. 2개의 인간 유전자 중 IL9R은 마우스 오소로그(ortholog)가 상염색체에 존재하는 반면, Sybl1의 마우스 오소로그는 X의 중심체 근처에 있다. 또한 PAR1 영역에 대한 경계의 위치에서 종들의 차이가 있다. 그리고 이 영역이 포함된 유전자도 인간에서 PAR1 경계는 XG 유전자 내에서 발생하지만, 마우스에서는 경계가 Fxy유전자 내에 놓인다. 인간 오소로그 FXY는 X 염색체 특이 영역에 좀더 가깝게 위치한다[8]. 그리고 인간의 PAR1의 많은 유전자들은 다른 종에서는 상 염색체에 존재한다. 이것은 상염색체의 조각이 PARs에 계속해서 추가되었다는 생각에 일치한다. 주된 PAR1과 이웃한 영역은 비교적 불안정한 영역이라 생각되고, PAR1 내에 또는 근접한 유전자들이 빠른 서열 진화의 대상이 된다. SRY 유전자는 주요 위상염색체 경계로부터 단지 5Kb 떨어져 위치하며, 진화 동안 보존되는 정도가 낮다[3].

MSY는 성염색체가 상염색체 쌍에서 분화된 시기인 조류와 포유류가 분기된 약 3억년 전에 SRY 유전자 영역에 일어난 역위로 인해 시작되었다. 그 후, Y 염색체상에는 많은 유전자들이 퇴화되고, 상염색체나 X 염색체로부터 염색체간 재조합의 발생으로 현재의 MSY 영역이 탄생되었다[3]. 이 영역에는 커다란 이질염색질과, LINEs 또는 SINEs

같은 반복서열들이 대부분의 영역을 이루며, 유전자는 아주 작은 영역을 차지한다. MSY는 최근 Skaletsky (2003)의 연구에서 세 가지의 구별되는 진정염색질을 가지는 것으로 보고되고 있다[37]. MSY 영역의 유전자, 사본의 수 및 발현양상에 대해서는 Table 1에 정리하였으며, 그 구조와 진화적인 특징에 대해 알아보면 다음과 같다.

(1) X-전위영역 (X-transposable region)은 인간 MSY내에 약 3~4백만년전 인간과 침팬지가 분기된 이후에 X에서 Y로 전위 (transposition) 되었으며, 약 100,000~200,000년 전 LINE-LINE 재조합을 통한 Yp 역위 (inversion)에 의해 두 개의 불연속적인 현재의 X-전위영역이 만들어졌다 (Fig. 3)[33]. 이 영역은 약 3.4Mb의 길이이며, 단지 2개의 유전자 (TGIF2LY, PCDHY)가 동정되었다[37]. 이 영역은 유전자의 밀도가 낮은 대신, 높은 반복 서열이 존재한다. 특히 LINE1 (long interspersed nuclear elements 1)이 전체 X-전위영역의 36%를 차지한다. 이 수치는 전체 게놈의 평균인 20%의 거의 두 배에 달한다[13]. 이 X-전위영역은 침팬지와 인간이 분기된 이후 인간에만 존재하는 영역이므로, 2개의 유전자 (TGIF2LY, PCDHY)는 인간 특이적인 유전자이다. 왜 이 영역이 인간에서 도태되지 않고 남아 있을까? 침팬지나 고릴라에 비해 이 유전자들의 산물이 인간에서는 더욱 많은 필요성을 가졌기 때문이라 추정된다. 하지만, 재조합이 일어나지 않을 것이라 예상되는 영역에 존재하므로, 돌연변이의 축적으로 인해 퇴화될 가능성도 있다. 그러나 이 영역이 인간 특이적인 성질을 유지하는데 필수적이라면, 아직 알려지지 않은 기작으로, 그 두 유전자의 기능을 보존할 것이라 추정할 수 있다.

(2) X-퇴화영역 (X-degenerated region)은 단일 유전자의 복사수로 구성되며, 16개의 X-연관 유전자들로 구성된다. 이들은 X 연관 상동체와 60~96%의 염기서열 동일성을 가진다. 이 유전자들은 고대 상염색체의 살아남은 화석처럼 보인다. 이중 12개의 X-퇴화영역 유전자들은 모든 조직에서 다 발현되며, 5개는 뇌, 정소, 전립선 그리고 이빨에서

Table 1. MSY genes and gene families demonstrated or hypothesized to encoded proteins

| MSY class | Gene | Gene Name | Copies | Tissue expression |
|---------------|----------------------------------|---|------------|--------------------------------------|
| X-transposed | TGIF2LY | TGF(beta)-induced transcription factor 2-like Y | 1 | Testis |
| | PCDH11Y | Protocadherin 11 Y | 1 | Fetal brain, brain |
| X-degenerated | SRY | Sex determining region Y | 1 | Predominantly Testis, ubiquitous |
| | RPS4Y | Ribosomal protein S4 Y | 1 | Ubiquitous |
| | ZFY | Zinc finger Y | 1 | Ubiquitous |
| | AMELY | Amelogenin Y | 1 | Teeth |
| | TBL1Y | Transduction(beta)-like 1 protein Y | 1 | Fetal brain, prostate |
| | PRKY | Protein kinase Y | 1 | Ubiquitous |
| | USP9Y | Ubiquitin-specific protease 9 Y | 1 | Ubiquitous |
| | DBY | Dead box Y | 1 | Ubiquitous |
| | UTY | Ubiquitous TRP motif Y | 1 | Ubiquitous |
| | TMSB4Y | Thymosin (beta)-4 Y | 1 | Ubiquitous |
| | NLGN4Y | Neurologin 4 isoform Y | 1 | Fetal brain, brain, prostate, testis |
| | CYorf15A | Chromosome Y open reading frame 15A | 1 | Ubiquitous |
| | CYorf15B | Chromosome Y open reading frame 15B | 1 | Ubiquitous |
| | SMCY | SMC (mouse) homologue, Y | 1 | Ubiquitous |
| | EIF1AY | Translation inhibition factor 1A Y | 1 | Ubiquitous |
| RPS4Y2 | Ribosomal protein S4 Y isoform 2 | 1 | Ubiquitous | |
| Ampliconic | TSPY | Testis specific protein Y | ~35 | Testis |
| | VCY | Variable charge Y | 2 | Testis |
| | XKRY | XK related Y | 2 | Testis |
| | CDY | Chromodomain Y | 4 | Testis |
| | HSFY | Heat shock transcription factor Y | 2 | Testis |
| | RBMV | RNA binding motif Y | 6 | Testis |
| | PRV | PTP-BL related Y | 2 | Testis |
| | BPY2 | Basic protein Y 2 | 3 | Testis |
| | DAZ | Deleted in azoospermia | 4 | Testis |

특이적으로 발현된다[6]. 이 영역의 유전자들은 대부분이 X-불활성화를 벗어나 있다. 이러한 현상을 기반으로 우리는 X-퇴화영역에 남아 있는 유전자들이 남성과 여성에서 이 유전자산물의 용량 보정 (dosage compensation)의 이유로 퇴화되지 않고, 그 기능을 유지하고 있다고 추정할 수 있다[15].

(3) 증폭영역 (ampliconic region)은 99.9%이상의 상동성을 가지는 거대한 반복서열 (10.2Mb)로 구성된다. 반복서열로 인하여 만들어진 거대 회문구조는 Fig. 4에서 보여준다[37]. 증폭영역은 MSY 진정염색질의 세가지 영역 중 암호화와 비암호화 유전자들이 가장 높은 밀도를 보여준다. 여기에는 9가지의 구별되는 MSY 특이적 단백질 암호화 유전자족들이 존재하며, 그들의 사본의 수는 2번 (VCY, XKRY, HSFY, PRV), 3번 (BPY2), 4번 (CDY, DAZ), 6번 (RBMV)

그리고, ~35번 (TSPY) 복제된 사본이 존재한다. 전체적으로, 9가지의 암호화족들 중에서 거의 60개의 전사단위를 함축한다. 더욱이, 증폭영역 서열들은 최소한 75개의 비암호화 전사단위를 포함하다. 암호화와 비암호화 전사단위를 모두 모아서 분석해 보면, MSY에서 동정된 156개의 전사단위 중 135개가 이 증폭영역에 포함된다. X-퇴화영역과 대조적으로, 증폭영역의 유전자들은 고도로 제한된 발현을 보인다. 9개의 암호화족들은 모두 정소에서 우세하게 발현된다[37]. 증폭영역에 존재하는 이 거대한 회문구조는 그 내부에 존재하는 남성 특이적인 유전자들이 돌연변이의 축적에 의해 기능을 상실하는 것을 막기 위한 구조로 생각된다. 즉, MSY영역의 유전자들은 X 염색체와의 교차를 통해 유전자에 발생한 해로운 돌연변이를 제거할 수 있는 기작이 억제되므로, 이 회문구조의 양쪽 팔에서 발생하는 유

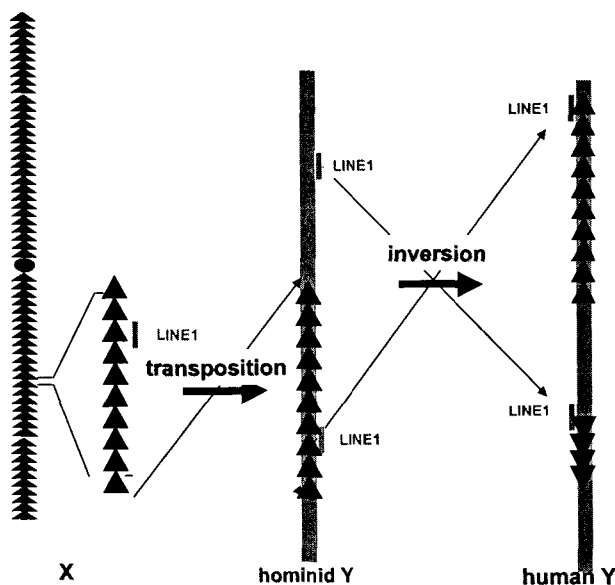


Fig. 3. Sex chromosome rearrangements (transposition and inversion) from Xq21.3 to Yp11.2, both of which are hypothesized to have occurred during hominoid evolution.

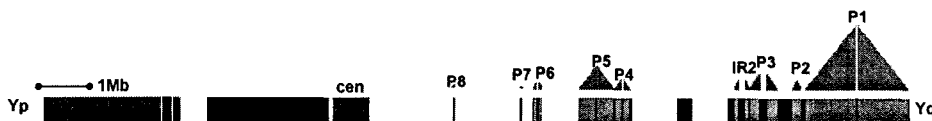


Fig. 4. Triangles denote sizes and location of arms of eight palindromes (P1-P8) and of IR2 inverted repeats (whose arms exhibit 99.95% identity). Gap between opposed triangles represent the non-duplicated spacers between palindrome arms.

전자 변환 (gene conversion)에 의해 해로운 돌연변이를 제거하는 것으로 추정된다[30,37]. 증폭영역의 회문구조에 대해 대형 유인원과 서열 비교를 해본 결과, 8개의 회문구조 중 최소한 6개가 인간과 침팬지가 분기하기 이전에 존재했으며, 약 5백만년 전에 발생했다는 것을 보여주었다. Rozen과 그의 동료들의 연구 (2003)에서 새로 태어나는 남성당 평균 약 600개의 염기가 Y-Y 유전자 변환을 겪는다고 추정했다[30].

인간 Y 염색체의 생물학적 기능

인간 Y 염색체는 정소 결정과 남성 임성을 포함한 남성의 적응성에 대해 직접적으로 관여하며, 생물학적인 남성 특이적 기능에 중요한 역할을 한다. Y 염색체에서 가장 잘 알려진 유전자는 SRY이며, Y의 단완에 위치하고, 정소 발달 시작에 필수적이다. SRY는 정소 결정의 연쇄 반응을 조절하는 중심 유전자로 역할을 한다. 여러 가지 유전자 - WT-1 (Wilms tumour gene), SF-1 (steroidogenic factor 1)

그리고 SOX-9 (SRY-box domain 9)- 들이 성 결정에서 SRY와 관계되는 것으로 보인다. 그러나 SRY가 동정된 10년 동안 많은 연구가 이루어졌지만, 여전히 SRY의 목표 유전자나 SRY 기능에 의한 기작을 동정하지 못했다[7,12,36]. Y 염색체 유전자는 또한 남성 생식 세포 발달과 유지에 관계한다. Y 염색체의 장완에서 미세 결실들은 불임과 관계된다. 미세결실들은 세 개의 영역 (AZFa, AZFb 및 AZFc)으로 구성된다 (Fig. 5)[42]. 남성 불임의 약 20%가 AZF영역의 미세결실에 의해 야기된다. 비록 AZFc 영역에서 결실들이 많이 보고되었지만, 이것은 이 영역에 집중된 연구의 결과이다. 각 영역에서 여러가지 유전자들이 동정되었으며, AZF 영역의 유전자들은 남성 불임과 관련된 유전자 후보이다[28]. 그러나 Y 염색체 구조에서 보았듯이 이 유전자들 중 많은 수가 증폭영역에 존재하고 있고, 다중사본을 가진다. 그러므로 Y 염색체상의 어떤 유전자가 정확히 남성 임성에 상응한다고 정의하기에는 문제가 있다. 최

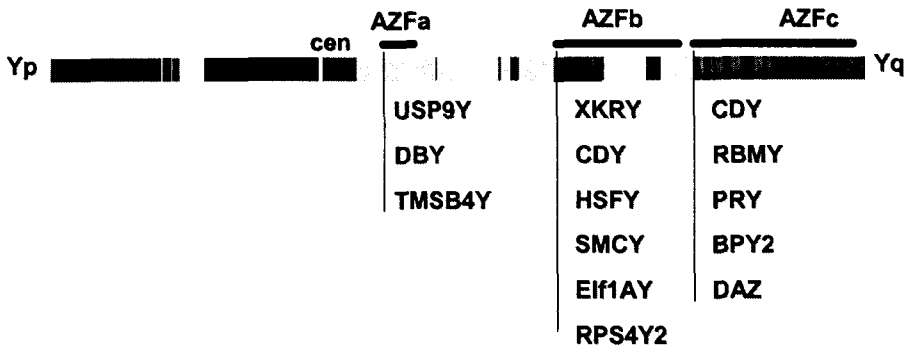


Fig. 5. Schematic representation of the human Y chromosome. The Y chromosome is divided into a series of deletion intervals (AZFa, AZFb and AZFc) which are indicated. The three AZF regions are associated with spermatogenic failure.

근, AZFa 영역에 두 개의 HERV15라 알려진 인간 내생 레트로바이러스가 존재하고, 이 레트로바이러스가 AZFa의 결실 부위의 말단영역에 존재하는 것이 밝혀졌다. 이 영역의 HERV15 패밀리는 완전한 레트로바이러스 구조를 가지고 있었고, 이들간의 높은 염기서열의 유사성으로 인한 재조합으로 인해 유발된 결실로서 남성불임을 야기시켰다[17].

이상의 대표적인 유전자의 기능 이외에도 MSY 영역의 다른 유전자의 특징에 대해 알아보면 다음과 같다.

1) ZFY 유전자는 Yp11.23 영역에 위치한다. 이 유전자는 유대류에서 X나 Y 염색체 상에 없고, 상염색체 상에 위치한다[23]. 이 유전자의 정확한 생화학적인 기작은 밝혀지지 않았으나, 아연 손가락 모티프를 가지고 있으므로 남성 스테로이드 호르몬의 수용체로 작용할 것이라 생각된다.

2) DFFRY (Drosophila fat facets-related, Y linked) 또는 USP9Y (ubiquitin-specific protein 9, Y chromosome) 유전자는 Yq11.2 영역에 위치한다[16]. 이 유전자로부터 추정된 단백질은 시스테인과 히스티딘 도메인들이 보존되어 있으며, 이것은 ubiquitin C-terminal hydrolases의 역할을 한다. 그리고 인간의 발달 과정이나 성인에서 광범위한 조직에서 발현한다. DFFRY와 DFFRX 유전자는 단백질 암호화 영역에서 89%의 염기서열의 유사성을 보인다. 이 유전자는 남성 불임의 후보 유전자로, 남성 불임 환자에서 결실된 예가 보고되고 있다[1].

3) DBY (DEAD/H box 3, Y linked) 유전자는 모든 인간의 조직에서 발현되며, 하나의 mRNA를 보인다[18]. 이 유전자 또한 남성 불임에 관련된 후보 유전자로, 이 유전자가

결실된 환자에서는 발생초기 미분화 성선이 선폴리세포 (sertoli)와 정원세포 (spermatogonia)로 분화되지 않고, 선폴리세포만 존재하게 된다 (sertoli-cell only syndrome) [5]. DBY는 두 가지 구조적 복합체 (MHC)의 발현을 결정한다[34].

4) TSPY (testis specific protein Y) 유전자는 Y 염색체 내에 35개 정도의 사본이 연속적으로 반복되어 존재한다 [37]. 면역 조직학적인 연구에서 TSPY는 정원세포의 세포질에 집중되어 있다. Schneider (1996)은 TSPY가 인산화를 이용해 정원세포의 생장과 관련이 있다고 제안했다[32]. 또한 Lau (1999)는 정소와 전립선 암에서 TSPY의 역할을 제안했다. TSPY 유전자는 진수류가 분기되기 이전에 포유류의 Y 염색체에서 선택적으로 유지되어 왔다[22].

5) CDY (chromodomain Y) 유전자는 크로모도메인과 아세틸전위도메인으로 구성된다. 이 유전자는 AZFb와 AZFc 영역에 각각 2개의 사본으로 존재하며 각각을 CDY1, CDY2 라고 부른다. CDY1과 CDY2는 약 98%의 염기 유사성을 가진다. 이 유전자는 상염색체에 존재하는 CDYL 유전자의 mRNA가 역전위를 통해 Y 염색체 상에 복제된 것으로 제안된다. 그리고, 크로모도메인은 염색질을 굽어지게 하며, 아세틸전위도메인은 염색질에서 히스톤 단백질의 구조를 변화시켜 전사를 촉진한다[18].

6) VCY2 (variable-charged Y) 또는 BPY2 (basic protein Y) 유전자는 pI 값이 약 10.0 정도 되는 단백질을 암호화하며, 정자형성의 모든 과정에서 다 발현되는 것으로 보고되고 있다 [18].

7) PCDHY (protocadherin Y) 유전자는 인간만이 가지

는 특이적인 유전자로 X-전위영역에 존재한다. 이 유전자는 뇌와 중추 신경계에서 발현하지만 아직 정확한 기능은 밝혀지지 않았다[44].

지금까지 Y 염색체 상의 유전자들 중 연구가 많이 되어 있는 유전자들을 중심으로 각 유전자의 특징과 기능을 설명 하였다. 여기에 설명하지 않은 나머지 유전자들은 아직 기능적인 연구가 많이 진행되지 않고 있다.

인간 Y 염색체의 MSY 영역의 진화

인간 X와 Y 염색체는 평범한 상염색체 쌍으로부터 진화되었다고 생각되었다. 이러한 맥락에서, 연구자들은 X-Y의 상동 유전자들이 선조 X-Y 염색체에서부터 살아남은 화석이라고 해석했다. Lahn과 Page (1999)는 이런 X-Y 유전자 쌍의 진화적인 년도를 X-Y 유전자의 동의 염기 치환 (synonymous nucleotide substitution)을 이용하여 계산하였다. 그들은 X-Y 유전자 쌍의 나이와 인간 X 염색체상의 유전자들의 위치가 강한 상호 관계가 있음을 관찰하였다. 19개

의 X-Y 유전자 쌍의 연구에서, 이 유전자들이 X 염색체를 따라 4개의 진화적인 단계로 놓여있었다. 이것은 인간 성염색체가 최소한 4번의 진화적인 사건이 있었고, 각 사건은 X와 Y의 교차를 방해했다고 추정할 수 있다. 그러나 그 순서가 X 염색체에서는 단완에서 장완으로 갈수록 나이가 증가하는 것을 보였지만, MSY 영역에서는 자유롭게 뒤섞여 있었다[19,37]. MSY 영역에 존재하는 유전자들의 진화 과정을 Fig. 6에서 보여준다. X-퇴화영역과 증폭영역의 서열들은 서로 유사하고 비정상적인 환경 하에서 진화해 왔다. 즉 둘 다 남성 생식세포에서 광범위하게 전이되지만, 감수분열 동안 교차가 일어나지 않는다. 그러나 이 두 영역은 구조적 및 기능적으로 많은 차이를 가진다. 증폭영역에는 회문구조들이 존재하고, 전사 단위가 밀집되어 있으며 반복서열은 X-퇴화영역에 비해 작다. X-퇴화영역은 일반적인 성염색체 진화의 이론인, X와 Y 염색체는 상염색체 쌍으로부터 진화했으며, X 염색체는 선조의 유전자들 대부분 유지하는데 반해, Y 염색체는 그들을 잃어버렸다는 이론으

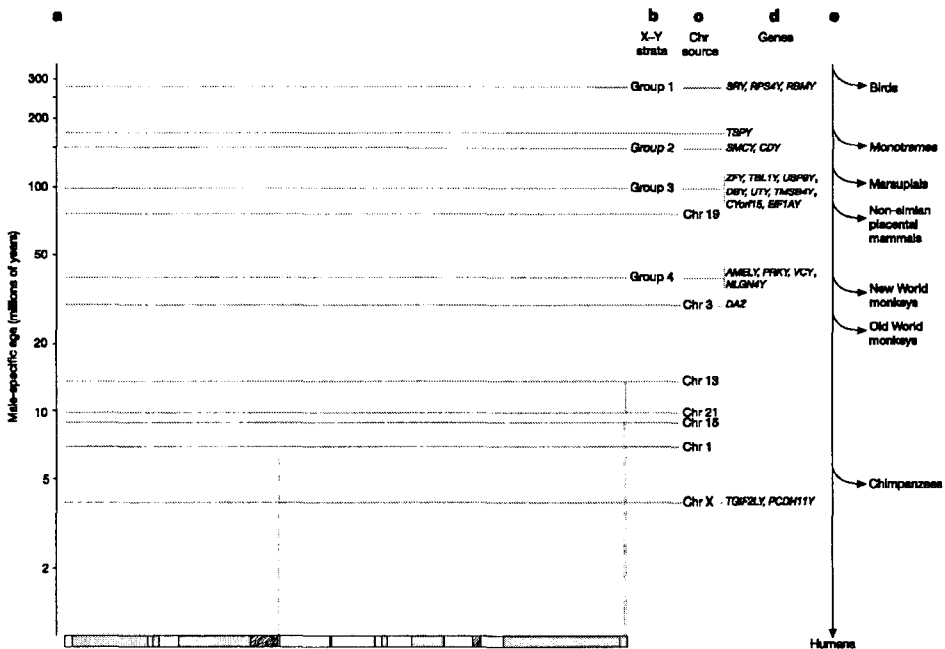


Fig. 6. Evolutionary map of the MSY. The bottom axis represents an MSY schematic, as in fig 1. Rectangle extending above this schematic depict the estimated male specific ages of the corresponding segments of the modern MSY. These ages are plotted on a logarithmic scale (a), b. X-Y strata 1, 2, 3 and 4. c. The chromosomes (more properly, the human orthologues of the chromosomes) from which the indicated X-transposed of ampliconic sequences apparently arose through transposition during evolution. d. MSY genes that apparently arose at the indicated times. e. Approximate times of divergence between the human and certain other vertebrate lineage.

로 설명 된다. 그러나 이 이론은 증폭영역 서열의 특징들에 대해 아무런 설명을 제공할 수 없다. 즉 이들은 완벽한 회문구조를 형성하며, 상염색체와 풍부한 염기서열의 유사성을 가진다. 이러한 특징들을 남성의 임성을 특수하게 증가시키기 위해 진화해 온 흔적이라고 생각된다[37]. X-퇴화영역 서열들과는 달리, 증폭영역은 다양한 계놈 기원을 가진다. VCY나 RBMY는 X와 유사성을 가지지만, DAZ는 3번 염색체의 DAZL과 유사성을 가지고 전위에 의해 생성되었고[26], CDY는 상염색체의 CDYL이 역전위 (retrotransposition)가 일어나 생성된 것으로 생각된다[25]. 이러한 다양한 기원에도 불구하고 증폭영역의 유전자들은 정소의 정자형성이라는 특수한 기능에 관여하는 것은 무엇 때문일까? 포유류 진화동안 XY 성염색체의 생성과, 남성 특이적인 도메인의 발생은 자연선택이 남성 생식 세포 발달을 강화시키는 쪽으로 수행할 수 있는 유전적인 위치를 만들었다. 진화과정동안 정소에서 발현하는 유전자들의 증폭은 높은 수준의 발현을 통하여 정자 생산을 증가 시켰다. 그러나 이 영역이 교차가 일어나지 않으므로, 증폭영역은 또 다른 방식의 상동 재조합인 유전자 변환이 유전자 기능 보존의 수단으로 발생되었을 것이다[37,30].

결론 및 전망

지금까지 세포 유전학적인 연구에서 이해되었던 많은 유전적 기작들에 대한 패러다임의 전환을 가져온 Y 염색체의 연구는, 우리에게 인간의 염색체들이 가지는 역동성과 다양성을 이해할 수 있는 기초를 제공한다. 다른 상염색체에서의 유전형질 전달의 기작과는 달리 Y 염색체는 일부 (PARs)는 X-Y 염색체간에 교차가 일어나고, 일부 (X-transposed region)는 약 300만년 전에 X에서 Y로 염색체간 전위 (transposition)에 의해 생겼으며, 또 일부 (X-degenerat region)는 오래 전부터 X 염색체와 상동성을 가지고 있었고, 나머지 (ampliconic region)는 회문구조 내에 존재하거나 역 반복 서열에 존재하여 유전자 변환을 통해 유전자의 기능을 유지한다. 이러한 역동성과 다양성은 인간 및 포유류의 염색체 진화를 연구하는데 중요한 열쇠가 될 것이다. 이처럼 중요한 Y 염색체를 연구하기 위해서는 인간과 다른 영장류의 Y 염색체를 비교 연구하는 것이 필수적이다. 특히 인간과 가장 가까운 침팬지 Y 염색체의 서

열 결정은 인간의 진화 및 남성의 불임을 연구하는데 필수적이라 할 수 있을 것이다. 지금 일본과 한국 및 아시아 여러 나라에서 침팬지 Y 염색체의 계놈 프로젝트에 대한 컨소시엄이 형성되어, Y 염색체의 서열 결정 및 구조를 이해하려는 노력이 진행되고 있다. 뿐만 아니라, 인간과 침팬지의 Y 염색체의 진화적인 비교를 위해 고릴라의 Y 염색체 또한 서열 결정이 이루어져야 한다. 왜냐하면, 인간이나 침팬지들 중 한종에만 있는 영역은 고릴라와 비교를 통해서 인간 특이적인 서열인지 침팬지 특이적인 서열인지를 결정할 수 있기 때문이다. 우리는 Y 염색체의 진화속도를 영장류 내에서 비교하여 X-퇴화영역과 증폭영역에서 유용한 진화적인 지표를 찾을 것이다. 나아가 이 유전자들 단백질의 구조를 밝히고, 그 유전자들의 기능을 질병과 연관시켜 연구해 나아갈 것이다.

요 약

인간 Y 염색체는 엄격히 부계 유전되고 그 길이의 대부분은 남성 감수분열 동안 교차가 일어나지 않는다. 비록 이 영역이 비 재조합 영역 Y (non-recombining region Y; NRY)로 불려왔지만, 풍부한 재조합의 발견으로 그것은 남성 특이 영역 (male-specific region Y; MSY)으로 재 명명(命名)되었다. MSY는 이질염색질 (heterochromatin) 서열과 세가지 분류의 진정염색질 (euchromatin) 서열 (X-전위영역, X-퇴화영역, 증폭영역)이 모자이크화 되어있다. X-전위영역의 서열은 X 염색체의 상동 좌위와 약 99% 동일성을 가진다. X-퇴화영역 서열은 고대 상 염색체가 현대의 X와 Y 염색체로 진화되면서 남아 있는 부분이다. 증폭영역의 8개의 회문구조는 인간 Y염색체의 남성 특이영역의 4분의 1을 차지한다. 이들은 많은 정소 특이 유전자들을 포함하고, 회문구조서열 사이의 상동성은 약 99.97%이다. 이 회문구조의 양쪽 팔은 계속되는 유전자 교환에 의해 유지되며, 서로 협력하여 진화된다. 새로 태어나는 남성당 평균 약 600 염기당 하나가 Y-Y 유전자 교환을 겪고, 정소 특이적 다중 유전자군의 진화에 중요한 역할을 한다.

참 고 문 헌

1. Brown, G. M., R. A. Furlong, C. A. Sargent, R. P.

- Erickson, G. Longepied, M. Mitchell, M. H. Jones, T. B. Hargreave, H. J. Cooke and N. A. Affara. 1998. Characterisation of the coding sequence and fine mapping of the human DFFRY gene and comparative expression analysis and mapping to the Sxr-b interval of the mouse Y chromosome of the Dffry gene. *Hum. Mol. Genet.* **7**, 97-107.
2. Chandley, A. C., J. R. Gosden, T. B. Hargreave, G. Spowart, R. M. Speed and S. McBeath. 1989. Deletion Yq in the sterile sone of a man with a satellited Y chromosome (Yqs). *J. Med. Genet.* **26**, 145-153.
 3. Ciccodicola, A., M. DEsposito, T. Esposito, F. Gianfrancesco, C. Migliaccio, M. G. Miano, M. R. Matarazzo, M. Vacca, A. Franzè, M. Cuccurese, M. Cocchia, A. Curci, A. Terrancciano, A. Torino, S. Cocchia, G. Mercadante, E. Pannone, N. Archidiacono, M. Rocchi, D. Schlessinger and M. DUrso. 2000. Differentially regulated and evolved genes in the fully sequenced Xq/Yq pseudoautosomal region. *Hum. Mol. Genet.* **9**, 395-401.
 4. Ford, C. E., O. J. Miller, P. E. Poleni, J. C. De Almeida and J. H. A. Briggs. 1959. A sex-chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Tuners syndrom). *Lancet* **1**, 711-713.
 5. Foresta, C., A. Ferlin and E. Moro. 2000. Deletion and expression analysis of AZFa genes on the human Y chromosome revealed a major role for DBY in male infertility. *Hum. Molec. Genet.* **9**, 1161-1169.
 6. Fujiyama, A., H. Watanabe, A. Toyoda, T. D. Taylor, T. Itoh, S. F. Tsai, H. S. Park, M. L. Yaspo, H. Leharach, Z. Chen, G. Fu, N. Saitou, K. Osoegawa, P. J. de Jong, Y. Suto, M. Hattori and Y. Sakaki. 2002. Construction and analysis of a human-chimpanzee comparative clone map. *Science* **295**, 131-134.
 7. Goodfellow, P. N. and R. Lovell-Badge. 1993. SRY and sex determination in mammals. *Annu. Rev. Genet.* **27**, 71-92
 8. Grave, J. A. M., M. J. Wakefield and R. Toder. 1998. The origin and evolution of the pseudoautosomal regions of human sex chromosomes. *Hum. Mol. Genet.* **7**, 1991-1996.
 9. Gubbay, J., J. Collignon, P. Koopman, B. Capel, A. Economou, A. Munsterberg, N. Vivian, P. N. Goodfellow and R. Lovell-Badge. 1990. A gene mapping to the sex-determining region of the mouse Y chromosome is a member of a novel family of embryonically expressed genes. *Nature* **346**, 245-250.
 10. Hawkins, J. R. 1993. Mutational analysis of SRY in XY females. *Hum. Mutat.* **2**, 347-350.
 11. Hopps, C. V., A. Mielnik, M. Goldstein, G. D. Palermo, Z. Rosenwaks and P. N. Schlegel. 2003. Detection of sperm in men with Y chromosome michrodeletions of the AZFa, AZFb and AZFc regions. *Hum. Reprod.* **18**, 1660-1665.
 12. Hossain, A. and G. F. Saunders. 2001. The human sex-determining gene SRY is a direct target of WT1. *J. Biol. Chem.* **276**, 16817-16823.
 13. International human genome sequencing consortium. 2001. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* **409**, 860-921.
 14. Jacobs, P. A. and J. A. A. Strong. 1959. A case of human intersexuality having a possible XXY sex determining mechanism. *Nature* **183**, 302-303.
 15. Jegalian, K. and D. C. Page. 1998. A proposed pathway by which genes common to mammalian X and Y chromosomes evolve to become X inactivated. *Nature* **394**, 776-780.
 16. Jones, M. H., R. A. Furlong, H. Burkin, I. J. Chalmers, G. M. Brown, O. Khwaja and N. A. Affara. 1996. The Drosophila developmental gene fat facets has a human homologue in Xp11.4 which escapes X-inactivation and has related sequences on Yq11.2. *Hum. Mol. Genet.* **5**, 1695-1701.
 17. Kamp, C., P. Hirschmann, H. Voss, K. Huellen and P. H. Vogt. 2000. Two long homologous retroviral sequence blocks in proximal Yq11 cause AZFa microdeletions as a result of intrachromosomal recombination events. *Hum. Mol. Genet.* **9**, 2563-2572.
 18. Lahn, B. T. and D. C. Page. 1997. Functional coherence of the human Y chromosome. *Science* **278**, 675-680.
 19. Lahn, B. T. and D. C. Page. 1999. Four Evolutionary Strata on the Human X chromosome. *Science* **286**, 964-967.
 20. Lahn, B. T. and D. C. Page. 1999. Retroposition of autosomal mRNA yielded testis-specific gene family on human Y chromosome. *Nat. Genet.* **21**, 429-433.
 21. Lahn, B. T., N. M. Pearson and K. Jegalian. 2001. The human Y chromosome, in the light of evolution. *Nat. Rev. Genet.* **2**, 207-216.
 22. Lau, Y. F. C. 1999. Sex chromosome genetics '99: gonadoblastoma, testicular and prostate cancers, and the TSPY gene. *Am. J. Hum. Genet.* **64**, 921-927.
 23. Muller, G. and W. Schempp. 1989. Mapping the human ZFX locus to Xp21.3 by in situ hybridization.

- Hum. Genet.* **82**, 82-84.
24. Ohno, S. 1967. *Sex chromosomes and sex-linked genes*. Springer, Berlin.
 25. Painter, T. S. 1921. The Y chromosome in mammals. *Science* **53**, 503-504.
 26. Page, D. C., R. Mosher, E. M. Simpson, E. M. C. Fisher, G. Mardon, J. Pollack, B. McGillivray, A. de la Chapelle and L. G. Brown. 1987. The sex-determining region of the human Y chromosome encodes a finger protein. *Cell* **51**, 1091-1104.
 27. Palmer, M. S., A. H. Sinclair, P. Berta, N. A. Ellis, P. Goodfellow, N. E. Abbas and M. Fellous. 1989. Genetic evidence that ZFY is not the testis-determining factor. *Nature* **342**, 937-939.
 28. Quintana-Murci, L., C. Krausz and K. McElreavey. 2001. The human Y chromosome: function, evolution and disease. *Forensic Sci. Int.* **118**, 169-181.
 29. Reijo, R., T. Y. Lee, P. Salo, R. Alagappan, L. G. Brown, M. Rosenberg, S. Rozen, T. Jaffe, D. Straus and O. Hovatta. 1995. Diverse spermatogenic defects in humans caused by Y chromosome deletions encompassing a novel RNA-binding protein gene. *Nat. Genet.* **10**, 383-393.
 30. Rozen, S., H. Skaletsky, J. D. Marszalek, P. J. Minx, H. S. Cordum, R. H. Waterson, R. K. Willson and D. C. Page. 2003. Abundant gene conversion between arms of palindromes in human and ape Y chromosomes. *Nature* **423**, 873-876.
 31. Saxena, R., L. G. Brown, T. Hawkins, R. K. Alagappan, H. Skaletsky, M. P. Reeve, R. Reijo, S. Rozen, M. B. Dinulos, C. M. Disteche and D. C. Page. 1996. The DAZ gene cluster on the human Y chromosome arose from an autosomal gene that was transposed, repeatedly amplified and pruned. *Nat. Genet.* **14**, 292-299.
 32. Schnieders, F., T. Dork, J. Arnemann, T. Vogel, M. Werner and J. Schmidtke. 1996. Testis-specific protein, Y-encoded (TSPY) expression in testicular tissues. *Hum. Mol. Genet.* **5**, 1801-1807.
 33. Schwartz, A., D. C. Chan, L. G. Brown, R. Alagappan, D. Pettay, C. Disteche, B. McGillivray, A. de la Chapelle and D. C. Page. 1998. Reconstructing hominid Y evolution: X-homologous block, created by X-Y transposition, was disrupted by Yp inversion through LINE-LINE recombination. *Hum. Mol. Genet.* **7**, 1-11.
 34. Scott, D., C. Addey, P. Ellis, E. James, M. J. Mitchell, N. Saut, S. Jurcevic and E. Simpson. 2000. Dendritic cells permit identification of genes encoding MHC class II-restricted epitopes of transplantation antigens. *Immunity* **12**, 711-720.
 35. Sinclair, A. H., J. W. Foster, J. A. Spencer, D. C. Page, M. Palmer, P. N. Goodfellow and J. A. M. Graves. 1988. Sequences homologous to ZFY, a candidate human sex-determining gene, are autosomal in marsupials. *Nature* **336**, 780-783.
 36. Sinclair, A. H., P. Berta, M. S. Palmer, J. R. Hawkins, B. L. Griffiths, M. J. Smith, J. W. Foster, A. M. Frischauf, R. Lovell-Badge and P. N. Goodfellow. 1990. A gene from the human sex determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. *Nature* **346**, 240-244.
 37. Skaletsky, H., T. K. Kawaguchi, P. J. Minx, H. S. Cordum, L. Hillier, L. G. Brown, S. Repping, T. Pyntikova, J. Ali, T. Bieri, A. Chinwalla, A. Delehaunty, K. Delehaunty, H. Du, G. Fewell, L. Fulton, R. Fulton, T. Graves, S. F. Hou, P. Latrielle, S. Leonard, E. Mardis, R. Maupin, J. McPherson, T. Miner, W. Nash, C. Nguyen, P. Ozersky, K. Pepin, S. Rock, T. Rohlfling, K. Scott, B. Schultz, C. Strong, A. T. Wollam, S. P. Yang, R. H. Waterson, R. K. Wilson, S. Rozen and D. C. Page. 2003. The male-specific region of the human Y chromosome is a mosaic of discrete sequence classes. *Nature* **423**, 825-837.
 38. Stern, C. 1957. The problem of complete Y linkage in men. *Am. J. Hum. Genet.* **9**, 147-166.
 39. Strachan, T. and A. P. Read. 1999. *Human molecular genetics 2*, pp. 322-331. In Evolution of the human sex chromosomes. BIOS Scientific Publishers Ltd, UK.
 40. Tionneau, P., S. Marchand, A. Tallec, M. L. Ferial, B. Ducot, J. Lansac, P. Lopes, J. M. Tabaste and A. Spira. 1991. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988-1989). *Hum. Reprod.* **6**, 811-816.
 41. Tiepolo, L. and O. Zuffardi. 1976. Localization of factors controlling spermatogenesis in the nonfluorescent portion of the human Y chromosome long arm. *Hum. Genet.* **34**, 119-124.
 42. Vogt, P. H., A. Edelmann, S. Kirsch, O. Henegariu, P. Hirschmann, F. Kiesewetter, F. M. Kohn, W. B. Schill, S. Farah and C. Ramos. 1996. Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11. *Hum. Mol. Genet.* **5**, 933-943.
 43. Weller, P. A., R. Critcher, P. N. Goodfellow, J.

German and N. A. Ellis. 1995. The human Y chromosome homolog of XG: transcription of a naturally truncated gene. *Hum. Mol. Genet.* **4**, 859-868.

44. Yoshida, K. and S. Sugano. 1999. Identification of novel protocadherin gene (PCDH11) on the human XY homology region in Xq21.3. *Genomics* **62**, 540-543.

(Received September 19, 2003; Accepted December 2, 2003)