

寻宝标记 X : X 染色体失活何以为女性带来更多优势

Sarah Niemi¹ 和 Hao Wu^{2*}

¹东北大学理学院, 行为神经学系 (美国, 马萨诸塞州, 波士顿)

²麻省理工学院, 怀特黑德生物医学研究所, (美国, 马萨诸塞州, 剑桥)

少年审稿人



ALEJANDRO

年龄: 14



ANEAL

年龄: 15

基因 (Gene)

是影响生长发育、控制性状的一段 DNA。孩子的基因遗传自父母。

你观察过三花猫吗? 你知道为什么它身上有这么多颜色吗? 又或者, 你知道为什么男生比女生更容易患有色盲吗? 要探究其中原因——猫毛的颜色搭配, 有些人更容易表现出某些特征, 比如色盲或患有某些疾病——都可以从身体里的小东西开始, 那就是 X 染色体! 通过研究基因使我们变得各不相同的过程, 科学家就能找到方法来帮助我们避免某些疾病。我们希望弄清 X 染色体如何影响细胞中的致病因素, 于是用小鼠做了一项实验, 来研究女性细胞中 X 染色体的其中一条会如何自我关闭, 以及这个过程如何影响身体在健康及患病状态下是什么样的。

为什么染色体非常重要?

我们的身体由数万亿细胞构成, 每个细胞里都有脱氧核糖核酸 (DNA), DNA 由数千个基因组成。基因好比“指令”, 令身体具有某些特征, 比如眼睛的颜色, 或者是否更容易患上某种疾病。

细胞里的 DNA 被紧紧包裹成染色体结构。每个人的细胞里有 46 条染色体, 也就是 23 对 (因为染色体成对存在, 一条来自妈妈, 另一条来自爸爸)。第 23 对染色体被称为性染色体, 可以分为 X 和 Y 两种。

男性有一条 X 性染色体和一条 Y 性染色体，而女性有两条 X 性染色体。X 染色体上的基因对人体生长发育和功能的发挥都起到重要作用。

性染色体

(sex chromosome)

是对决定个体性别的一系列基因进行编码的脱氧核糖核酸分子 (X 染色体和 Y 染色体)。

X 染色体失活

XCI

X 染色体失活是指雌性哺乳动物两条 X 染色体的一个拷贝失去活性的生物学过程。

细胞嵌合

(Cellular mosaicism)

指个体具有不同基因或特征的细胞群的现象。细胞嵌合出现的原因是 X 染色体失活。

基因表达

(Gene expression)

将来自基因的信息用于创造动物身体特征的过程。

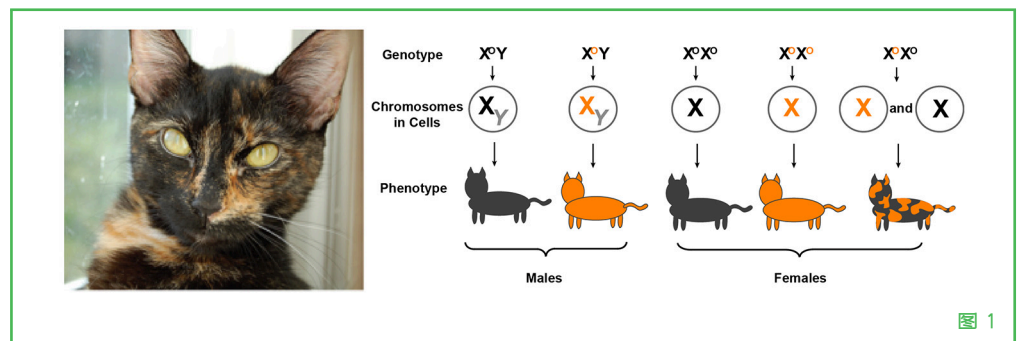
图 1

左图展示的是一只典型的花斑猫。由图可知，任一 X 染色体上的橙色和黑色基因如何影响猫的毛色。公猫只有一条 X 染色体，所以它们都是纯黑色或者橙色。如果母猫的两条 X 染色体都带有橙色基因，那它就是橙色的；如果两条 X 染色体携带黑色基因，母猫就呈黑色。不过，如果母猫的一条 X 染色体携带橙色基因，另一条携带黑色基因，那么因为 X 染色体失活机制，猫的皮毛就会形成橙黑斑块 (根据 Slutz[3] 的文章改编)。

什么是 X 染色体失活？

女性的每个细胞中都有两条 X 染色体！科学家发现，女婴在发育过程中拥有一种特殊机制，可以随机关闭两条 X 染色体中的一条 [1]。虽然其中一条 X 染色体关闭了，但另一条仍在工作，它携带的基因就能得到表达，相关的性状就会出现在女性身上。这种关闭一条 X 染色体的过程叫做 X 染色体失活 (XCI)。因为并不是每个细胞都会关闭相同的 X 染色体，所以细胞们所表达的 X 染色体基因就会有所不同，这就是细胞嵌合现象。细胞嵌合体能让女性比男性拥有更加多样化的基因表达，这意味着女性在发育过程中拥有更多的选择以及更多预防疾病的途径 [2]。有关这部分内容，我们还会详细讲解，别担心哦！

就拿花斑猫来说，其实它们几乎都是雌性。决定雌性花斑猫毛色的基因存在两个版本，都位于 X 染色体上。皮毛的斑块可能是橙色或者黑色的，这取决于花斑处皮毛细胞中关闭的是哪一条 X 染色体。想象一下，来自猫妈妈的 X 染色体携带橙色皮毛基因，来自猫爸爸的 X 染色体携带黑色皮毛基因。如果小猫背上的斑块细胞里，妈妈的 X 染色体失去活性，那个斑块就会变成黑色！但是，如果小猫尾巴上某个斑块处的皮毛细胞里，爸爸的 X 染色体失活了，会怎样呢？这些细胞就会表达橙色基因，猫毛就变成橙色了 (图 1)。只有雌性哺乳动物 (包括人类) 才会有染色体失活，这种机制影响着 X 染色体上几乎所有的基因。



为什么研究 X 染色体失活如此重要？

许多基因都会发生改变，这种变化被称为突变。在某些情况下，基因突变会增加某些疾病发生的概率。由 X 染色体基因突变引起的疾病叫做 X 连锁遗传病。还记得 X 染色体失活是不会出现在男性身上的吗？因为他们只有一条 X 染色体。所以如果男性的 X 染色体上带有致病基因，这一基因会保持活性的，更容易引起疾病。不过，X 染色体失活能够帮助女性预防 X 连锁遗传病。想象一下，如果女孩的一条 X 染色体带有拷贝的健康基因，而另一条 X 染色体复制的相同基因发生了突变，当

带有突变基因的 X 染色体失活，带有健康基因的 X 染色体仍然处于活跃状态，并能准确表达基因。虽然不能保证她完全不会生病，但可以提高她免患突变基因相关疾病的可能性。所以说研究 X 染色体失活非常重要！X 染色体失活影响着致病基因的表达类型，而致病基因的表达类型决定了 X 连锁遗传病的严重程度。

红绿色盲就是一种 X 连锁遗传病，患者无法区分红色和绿色。诺里病是另一种 X 连锁遗传病，我们也研究过这种疾病。诺里病影响的是眼睛，可能导致男孩失明。只不过，女孩也有可能患上诺里病，只是轻微一些。有一种 X 连锁基因被称为 Norrin，如果这种基因发生突变，就会引起诺里病。我们想要了解 X 染色体失活对携带诺里病基因不良拷贝的女孩有怎样的影响。通过研究不同疾病的遗传机制，科学家就能更好地了解人类生病或者保持健康的原因。

通过实验，我们如何研究 X 染色体失活及诺里病？

在发育早期，女性身体中的细胞就会普遍呈现 X 染色体失活所产生的基因表达模式，也就是说构成身体中数万亿个细胞都只表达其中一条 X 染色体的基因。而一整个器官、部分肌肉或大脑的一整侧有可能呈现既表达妈妈 X 染色体基因又表达爸爸 X 染色体基因的形态。这可太酷啦！要想了解女性体内的细胞群更多地表达了“妈妈的基因”还是更多“爸爸的基因”，我们可以这样做：

我们用小鼠来做实验，因为它们在实验室易于操作。然后用基因编码的方式对雌性小鼠体内来自于妈妈和爸爸的 X 染色体进行荧光染色。我们将“妈妈的 X 染色体”染成绿色，“爸爸的 X 染色体”染成红色。红色或绿色的染料只对能够正常表达基因的染色体有效，也就是未被 X 染色体失活机制关闭的 X 染色体。

我们的研究对象是健康的雌性小鼠和患诺里病的雌性小鼠 [4]。我们通过特殊的显微镜看到细胞中的红色和绿色，从而知道小鼠的哪些细胞中“爸爸的 X 染色体”处于活跃状态，又有哪些细胞中“妈妈的 X 染色体”处于活跃状态。我们对小鼠全身的细胞进行染色，包括心脏、舌头、皮肤，还有眼球！我们对眼球中的细胞非常感兴趣，因为诺里病会影响眼睛，导致失明。我们拍摄了身体不同部位的照片，然后仔细观察这些照片，探究为什么 X 染色体失活所产生的不同的基因表达模式如此重要。图 2 显示了 X 染色体失活使红色和绿色细胞所形成的部分组合图，很酷吧！

你可以从图 2 了解我们实验的一些结果。对比图片中红绿细胞的组合图，就可以发现在同一雌性动物体内及亲姐妹之间，染色体失活都表现出了非常不同的结果。图 2A 中，尽管这对姐妹拥有完全相同的来自父母的 DNA，但其中一个全身几乎完全呈现绿色，而另一个几乎全部红色。也就是说，绿色小鼠主要表达的是“妈妈的 X 染色体”基因，

图 2

这些图像是用显微镜拍摄的, 这个显微镜可以探测出小鼠身上带有红色和绿色染料的染色体(根据 Wu 等人的文献改编[4])。X 染色体失活会在全身各部位产生不同的表现形态。(A) X 染色体失活在雌性小鼠姐妹的全身生成了不同的表现形态。(B) X 染色体失活引起雌性小鼠皮肤细胞形成“斑块”图案。(C) X 染色体失活使患有诺里症的小鼠眼细胞(视网膜)呈现分布不均的形态。左视网膜与右视网膜中 X 染色体失活所产生的细胞组合形态反映了疾病不同的严重程度。

视网膜 (Retina)

是大多数脊椎动物眼球内部通常起到感光作用的一层薄膜, 功能类似于相机的底片哦!

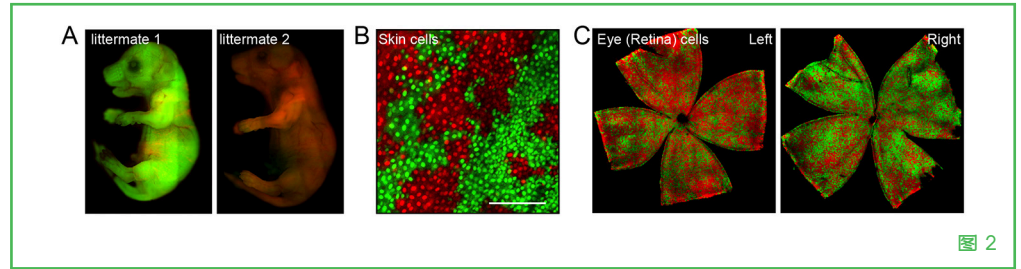


图 2

而“爸爸的 X 染色体”基因几乎全部失活。而在红色小鼠身上, 几乎所有的“父亲的 X 染色体”基因都处于活跃状态, 而“母亲的 X 染色体”基因失去了活性。这就解释了为什么染色体失活能够促成生物多样性。

图 2C 显示的是患有诺里病的雌性小鼠眼球视网膜。你可以看出左眼视网膜红色居多, 说明左眼中“爸爸的 X 染色体”非常活跃。而右眼视网膜大部分是绿色, 这说明“妈妈的 X 染色体”在绿色区域非常活跃, 在红色细胞区域一点都不活跃! 这一现象为我们解释染色体失活对诺里病的影响带来了什么启示呢? 具体来说, 染成红色的“爸爸的 X 染色体”携带拷贝的诺里病致病基因, 那么在红色细胞区域, 携带致病基因的 X 染色体处于活跃状态, 且能表达致病基因。表达致病基因的细胞越多, 疾病就会更严重! 所以从这张图片中, 我们可以看出这只小鼠的左眼比右眼更严重。由此可知女性诺里病患者可能只有一只眼睛受影响, 或者两只眼睛的严重程度不一样。我们也可以借助 X 染色体失活机制来解释为什么两位女性诺里病患者中一位症状严重且失明, 而另一位症状较为轻微。这一实验发现给我们带来了很大的鼓舞。

关于 X 染色体失活, 我们还有其他发现吗?

我们还研究了在发育过程中 X 染色体失活对女性身体有怎样的影响。在小鼠实验中, 我们发现绿色或红色的细胞有时会均匀分布(很像撒在纸杯蛋糕上的红色和绿色彩糖)。而在其他区域, 红色和绿色细胞会形成斑块或相互对称, 就像图 2B 所示。我们想弄清为什么这些带有颜色的细胞有时是分散的, 有时是聚集的。在研究的过程中, 我们发现 X 染色体失活模式取决于身体中各组织的发育方式。动物生长时, 像血液这类细胞会在全身移动。而皮肤等其他细胞在发育过程中通常不会移动太多。所以说, 血细胞有机会相互混合, 更有可能呈现出像撒落的红色和绿色彩糖的样子。而对于皮肤细胞等能够停留在某个区域的细胞来说, 因为它们来自同一个分裂细胞, 可能拥有相同的失活 X 染色体, 所以才会呈现红色和绿色的斑块, 就像三花猫皮毛或诺里病患者眼睛上的斑块图案! 更神奇的是, 即使在亲兄弟姐妹之间, 这种模式也有所不同, 这意味着即使是同卵双胞胎女性 X 染色体的基因表达类型也非常不同。

X 染色体连锁遗传病 (X-linked diseases)

致病基因存在于 X 染色体上的遗传疾病。

我们的研究如何推动科学和医学的发展？

我们的研究有怎样的意义呢？发现细胞中 X 染色体失活模式能对人类带来什么益处？我们研究了所有雌性哺乳动物身上都会出现的一种生物学方面的活动，这种活动非常有意思。我们所使用的对 X 染色体进行着色标记的技术或许可以帮助科学家进一步研究 X 染色体连锁遗传病。我们也希望这项研究能给他人探索 X 染色体失活对大脑发育的影响带来启发（也许是像你一样的未来科学家！）。研究 X 染色体失活对大脑左右两侧差异的影响，或它是否会导致男性和女性之间大脑结构的差异，都是非常有意思的课题。我们相信，不断研究 X 染色体失活对疾病的影响机制能加深我们对各种疾病的了解。未来的研究发现甚至有可能帮助我们找到打开失活 X 染色体的方法，来治疗女性的 X 连锁遗传疾病。

原文

Wu, H., Luo, J., Yu, H., Rattner, A., Mo, A., Wang, Y., et al. 2014. Cellular resolution maps of X chromosome inactivation: implications for neural development, function, and disease. *Neuron* 81:103–19. doi: 10.1016/j.neuron.2013.10.051

参考文献

1. Lyon, M. F. 1962. Sex chromatin and gene action in the mammalian X-chromosome. *Am. J. Hum. Genet.* 14:135–48.
2. Migeon, B. 2006. *Females Are Mosaics: X Inactivation and Sex Differences in Disease*. Oxford, UK: Oxford University Press.
3. Slutz, S. 2019. *X-inactivation Marks the Spot for Cat Coat Color*. Science Buddies. Available online at: https://www.sciencebuddies.org/science-fair-projects/project-ideas/MamBio_p022/mammalian-biology/x-inactivation-cat-coat-color (accessed April 19, 2019).
4. Wu, H., Luo, J., Yu, H., Rattner, A., Mo, A., Wang, Y., et al. 2014. Cellular resolution maps of X chromosome inactivation: implications for neural development, function, and disease. *Neuron* 81:103–19. doi: 10.1016/j.neuron.2013.10.051

线上发布: 2024 年 2 月 08 日

编辑: Kari Merete Ermland

科学导师: Elvira Fatsini Fernández 和 Dr. Kawaljit Kaur

引用: Niemi S 和 Wu H (2024) 寻宝标记 X: X 染色体失活何以为女性带来更多优势. *Front. Young Minds*. doi: 10.3389/frym.2019.00134-zh

英文原文: Niemi S and Wu H (2019) X Marks the Spot: How X Chromosome Inactivation Gives Females an Advantage. *Front. Young Minds* 7:134. doi: 10.3389/frym.2019.00134

利益冲突声明: 作者声明, 该研究是在没有任何可能被解释为潜在利益冲突的商业或财务关系的情况下进行的。

版权 © 2019 © 2024 Niemi 和 Wu. 这是一篇依据 [Creative Commons Attribution License \(CC BY\)](#) 条款发布的开放获取文章。根据公认的学术惯例, 在注明原作者和版权所有人, 及在标明本刊为原始出处的前提下, 允许使用、传播、复制至其他平台。如违反以上条款, 则不得使用、传播或复制文章内容。

少年审稿人



ALEJANDRO, 年龄: 14

我从 6 岁起就喜欢科学。现在, 我主动与家乡附近一所重点大学的机器人科技小组交流合作。我发现探索了解机器人学科非常有趣, 很有挑战性。我也非常喜欢生物学和数学。我还喜欢和朋友一起踢足球, 我的特长是吹小号。周末我喜欢去爷爷奶奶家, 帮爷爷摘蔬菜。



ANEAL, 年龄: 15

生活中, 我喜欢挑战自己, 探索无限可能。

作者



SARAH NIEMI

Sarah 是美国东北大学的大四学生, 主修行为神经科学, 辅修写作。她结合自己对科学和写作的热爱, 在东北大学的科学杂志上发表了多篇文章, 同时创作了心理健康有关的诗歌。她对精神病学研究充满热情, 希望取得神经科学博士学位以从事研究工作。业余时间, 她喜欢烘焙和绘画!



HAO WU

吴昊博士拥有香港科技大学的博士学位。他也是麻省理工学院怀特黑德研究所的访问学者, 研究领域包括利用诱导性多能干细胞 (iPSC) 技术以及基因组和表观基因组编辑方法来建立具有遗传准确性的神经系统疾病相关模型。他希望这些模型能够提高对病理机制的认识, 并助理开发潜在的治疗方法。在此之前, Wu 博士曾是约翰·霍普金斯大学医学院的博士后研究员, 负责开展 X 染色体失活的细胞分辨率图研究。

*hwu@wi.mit.edu