

GORILLATESTIKLER OG KAMPEN MELLEM KØNSKROMOSOMERNE

– Forskere er på jagt i evolutionens maskinrum

Danske forskere får i disse år tilsendt testikler fra aber fra hele Europa med det formål at finde ud af, hvad testiklernes størrelse, kvaliteten af sæden og kampen mellem kønskromosomerne betyder for de evolutionære mekanismer, som får arter til at opstå.

På Aarhus Universitet studerer professor Mikkel Heide Schierup en stor mængde data fra analyser af en gorillatestikel fra en stor "silverback"-hangorilla. Gorillaen døde af naturlige årsager, og den danske forsker har hentet dens testikler i en zoologisk have med det formål at studere dem i detaljer under både mikroskopet og i genetiske analyser. Det sker i et samarbejde med blandt andet Københavns Zoo og Rigshospitalet i København.



To chimpanseer. Foto: Shutterstock

aktiviteten af generne i testikler og sammenholde det med parringssystemer i en lang række abearter kan identificere gener, som har betydning for naturlig selektion. Sigtet er at identificere gener, som har betydning for artsdannelse og kan forklare, hvad der var med til at splitte mennesker fra chimpanser, og hvad der førte til, at det blev umuligt for mennesker og andre menneskeaber at få børn sammen,« forkla-

rer Mikkel Heide Schierup.

Stort evolutionært pres på kønskromosomerne

At Mikkel Heide Schierup studerer netop testikler og ikke alle mulige andre væv, skyldes et fund, som forskerne fra Aarhus Universitet gjorde i 2015. Her så de i en genetisk analyse, at kønskromosomerne hos mennesker og chimpanser udvikler sig anderledes end de andre kromosomer.

Forskere kan på forskellige måder studere genetiske ændringer i vores

Det gør det så alligevel, fordi størrelsen på testiklerne er bestemt af blandt andet gorillaens, chimpansens og menneskets parringsadfærd. Parringsadfærden er tæt koblet til den evolution, som har udviklet de forskellige arter, og Mikkel Heide Schierup studerer netop testiklerne for at blive klogere på evolutionen, og hvordan én forfader til alle nutidens aber er blevet til mere end 500 arter med hver deres udseende, hver deres parringsstrategi og hver deres testikelstørrelse.

»Vi håber på, at vi ved at studere

Man skulle måske tro, at testiklerne fra verdens største abe – og så endda den dominerende han i flokken – ville være nogle store og tunge af slagsen. Sådan ser verden dog ikke ud, for gorillaens testikler er næsten ynkeligt små i sammenligning med for eksempel mænds testikler eller chimpansetestikler. Det giver næsten ikke mening, at en kæmpe abe, der kan rive begge arme af et menneske uden at skulle anstrenge sig, render rundt med testikler på størrelse med peanuts.

Om forfatteren
Kristian Sjøgren,
videnskabsjournalist.
ksjoegren@gmail.com



**DANMARKS FRIE
FORSKNINGSFOND**
INDEPENDENT RESEARCH
FUND DENMARK

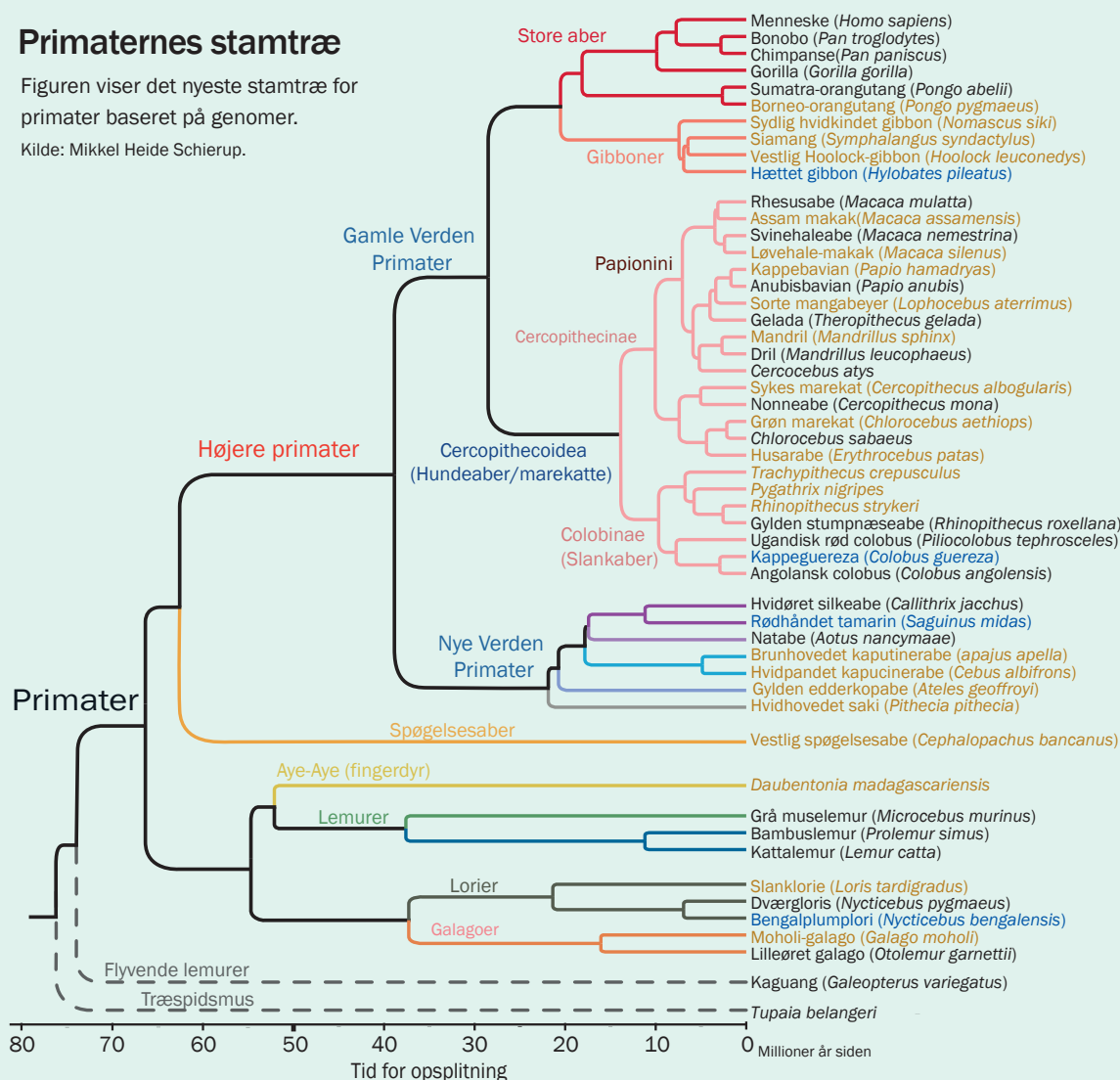
Artiklen er sponsoreret af Danmarks Frie Forskningsfond | Natur og Univers.

Danmarks Frie Forskningsfond dækker alle videnskabelige hovedområder og uddeler hvert år godt 1 mia. kr. til forskningsprojekter baseret på forskernes egne ideer. Danmarks Frie Forskningsfond består af 84 anerkendte forskere udpeget på baggrund af deres høje faglige kompetence. Formand for Danmarks Frie Forskningsfond | Natur og Univers er professor ved Københavns Universitet, Henrik Grum Kjærgaard. Læs mere på www.dff.dk

Primaternes stamtræ

Figuren viser det nyeste stamtræ for primater baseret på genomer.

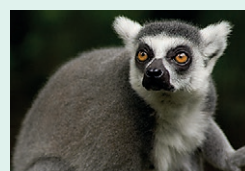
Kilde: Mikkel Heide Schierup.



Bonobo. Foto: Colourbox



Gorilla. Foto: Colourbox



Kattalemur. Foto: Wiki CC

Alle de store aber stammer fra en fælles forfader, der levede for omkring 25 millioner år siden. Med tiden udsprang flere og flere nye arter fra denne fælles forfader. Først kom den art, som med tiden blev til orangutangerne, for 12-19 millioner år siden. Gorillaernes slægtslinje så dagens lys for 10 millioner år siden, og mennesket og chimpanserne gik hver til sit for omkring seks til syv millioner år siden. Gibbonaberne delte en fælles forfader med mennesker for omkring 20 millioner år siden. På trods af, at vi er splittet fra de andre menneskeaber for mange millioner år siden, er vi fortsat næsten identiske. Mennesket deler mellem 98 og 99 % af vores DNA-sekvens med vores nærmeste nulevende slægtninge på det evolutionære stamtræ. Siden splittet fra orangutangerne har mennesket udviklet sig til en bred vifte af forskellige arter, som med tiden er

uddøde alle sammen på nær os. Nogle arter var i nogenlunde lige slægtslinje til os, for eksempel *Homo erectus*, det oprejste menneske, som både var i stand til at benytte stenredskaber og ild, og som med tiden udviklede sig til *Homo sapiens* – altså os. Andre arter har ikke været vores forfædre i lige linje, blandt andet neandertalerne, som fulgte et andet evolutionært spor. De var mere som fjerne fætre. På trods af, at *Homo sapiens* og neandertalerne var forskellige arter med hver deres udspring på det evolutionære træ, var vi ved det moderne menneskes ankomst til det europæiske kontinent for omkring 60.000 år siden, hvor neandertalerne havde levet i omkring en halv million år, alligevel ikke så forskellige, at vi ikke kunne få børn sammen. Disse børn har ikke været helt infertile, eftersom to procent af alle europæeres DNA i dag stammer fra neandertalerne.

arvemasse og blandt andet se, hvor der er sket store forandringer over tid. Analyserne fra 2015 viste blandt andet, at X-kromosomet er under et stærkt evolutionært pres, der har skabt større forandringer i kønskromosomet end i resten af arvemassen.

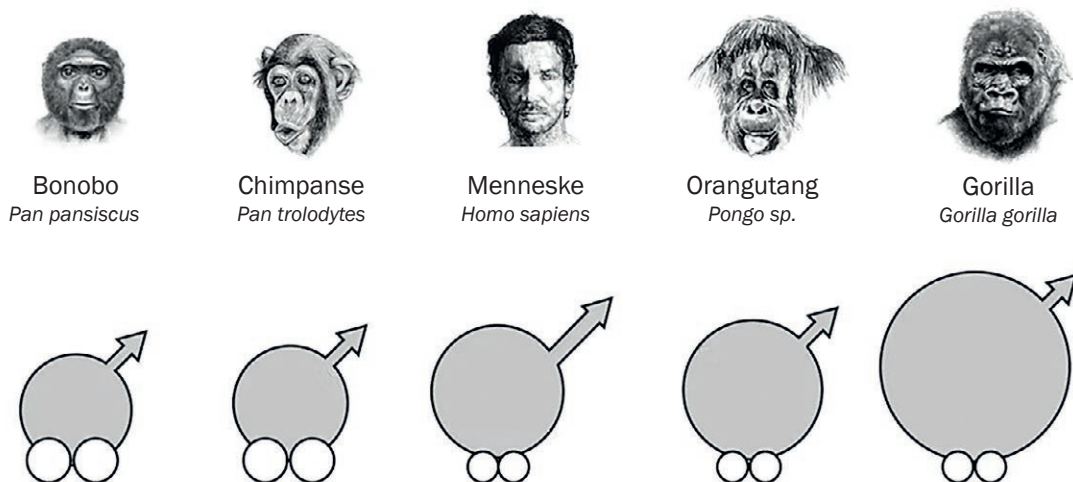
Mikkel Heide Schierup fortæller, at der findes regioner på X-kromosomet, som evolutionært set hele tiden mister diversitet, hvilket vil sige, at der mange gange i forhistorien er kommet genetiske varianter til, som har domineret de allerede

eksisterende varianter og udslettet dem fra arvematerialet. Det er med til at drive evolutionen.

»Vi vidste godt i forvejen, at kønskromosomerne X og Y er vigtige for artsdannelse. Det skyldes, at netop



DANMARKS FRIE FORSKNINGSFOND
INDEPENDENT RESEARCH FUND DENMARK



Figuren viser den relative forskel på størrelsen af testikler (hvide kugler) og penis (længden af pilen) i forhold til den samlede kropsstørrelse (grå cirkel) hos primater. Efter Mark Maslin, The Conversation.



Mikkel Heide Schierup forsker i evolutionære processer og benytter primært bioinformatik til at blive klogere på blandt andet menneskets fortid og artsdannelse.

Han er uddannet i matematik og biologi fra Biologisk Institut ved Aarhus Universitet og skrev sin ph.d. i populationsgenetik samme sted. Derefter gik turen til Edinburgh Universitet, inden han vendte hjem til Aarhus Universitet, hvor han i dag er professor ved Center for Bioinformatik.

Privat er Mikkel Heide Schierup gift og har fem børn.

kønskromosomerne ofte er afgørende for, at tæt beslægtede arter ikke kan få fertilt afkom. Heste og æsler er som eksempel to forskellige arter, der godt kan få afkom sammen, men afkommet, muldyret, kan ikke selv få noget afkom. Årsagen er blandt andet, at der er problemer med fordelingen af X- og Y-kromosomerne i sædcellerne hos hannerne, hvilket gør dem infertile,« forklarer Mikkel Heide Schierup.

Kønskromosomerne i intern konkurrence

På baggrund af opdagelsen i 2015 har forskerne fra Aarhus Universitet opstillet en hypotese for, hvorfor kønskromosomerne er vigtige for artsdannelsen, og Mikkel Heide Schierup studerer netop testikler fra blandt andet gorillaer for at eftervise den hypotese.

Forskernes hypotese går på, at konkurrence mellem X-kromosomet og Y-kromosomet i dannelsen af sædcellerne under det, som hedder spermatogenesis, spiller en stor rolle i det evolutionære maskinrum, der leder til dannelsen af nye arter.

Under spermatogenesis bliver kønskromosomerne X og Y fordelt mellem sædcellerne. Alt andet lige burde der derfor være lige mange sædceller med X og med Y. Ligesom i alle andre aspekter af livet sker tingene dog ikke altid, som forventet, og evolutionen er også på spil i spermatogenesis, hvor kampen

mellem X- og Y-kromosomerne kan lede til, at fordelingen af X og Y ikke altid er lige.

Når fordelingen forskydes i den ene eller anden retning, har det betydning for antallet af hanner og hunner i afkommet. Vinder X-kromosomerne kampen i testiklerne, giver det flere hunner, og selvom det er skidt for arten som helhed, kan man ikke undgå, at det sker. Omvendt vil flere hunner inden for arten betyde, at det vil være en evolutionær fordel for dem, der laver flere hanner, fordi der alt andet lige vil være flere hunner for deres han-unger at parre sig med og derigennem sikre artens overlevelse.

»Det er ikke den normale naturlige selektion, men naturlig selektion på kønskromosomerne, hvilket kan være motoren for, at der er stærk naturlig selektion på kønskromosomerne, og de dermed er med til at drive artsdannelsen fremad. Man kan i den sammenhæng forestille sig, at de mekanismer, som giver X-kromosomet en fordel i forhold til at komme i sædcellerne, samtidig går ud over fertiliteten. Det vil sætte gang i andre evolutionære mekanismer, som prøver at modarbejde det, og når de her ting løber løbsk, ender man i en situation, hvor arter opstår, når udviklingen af X og Y i forskellige dele af en arts udbredelse er kommet så langt fra hinanden, at når de bringes sammen, kan de ikke længere lave et

match og få fertilt afkom ud af det. Dyrene kan i sig selv være ganske levedygtige og fine at se på, som for eksempel med muldyret. Fertiliteten er bare slået i stykker,« siger Mikkel Heide Schierup om forskernes hypotese, som de i øjeblikket forsøger at teste.

Gorillaer har små testikler

I 2015 gjorde forskerne også et andet fund, nemlig at selektionen påvirker de forskellige abearter forskelligt. Over en bred kam virker den naturlige selektion på X- og Y-kromosomerne stærkere hos de arter, hvor hannerne er dominerende og har eneret over hunnerne, hvorimod selektionen er svagere hos de arter, hvor hunnerne parrer sig med en hel masse hanner.

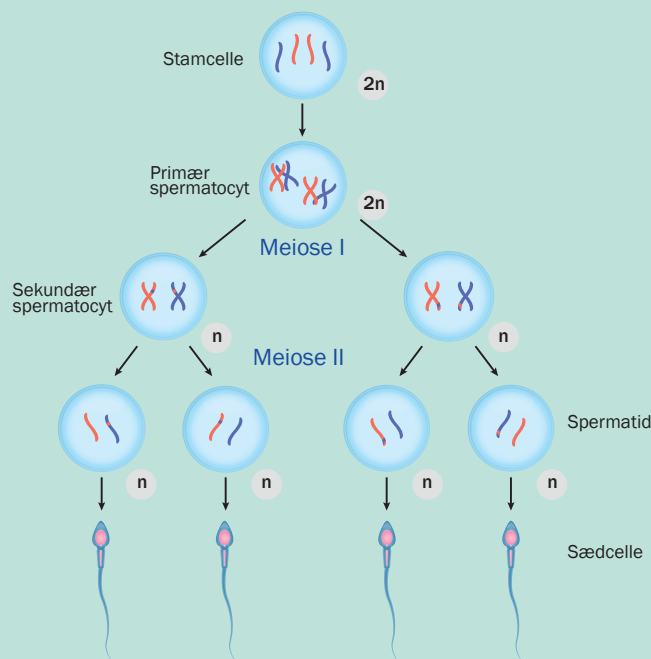
Hunnerne hos bonoboer og chimpanser er som eksempler villigere til at parre sig med en hel masse hanner. Det gør, at der kommer stor spermkonkurrence mellem hannerne. For at vinde den spermkonkurrence producerer hannerne store mængder sæd, og det er årsagen til chimpanse- og bonobohannernes store testikler.

Omvendt har en silverback hangorilla eneret over hunnerne i sit harem, så hos gorillaerne er der ingen grund til at producere en overflod af sædceller. Det er nok med bare lige dem, der skal til for at få arbejdet udført. Resultatet er små testikler blandt gorillahannerne.

Spermatogenese

Spermatogenesisen er den proces, hvormed hannens sædceller bliver dannet. Processen starter med én stamcelle og ender ideelt set med fire sædceller. Sædcellerne dannes ved meiosen, hvor kromosomerne i én stamcelle bliver fordelt i to datterceller, som hver især modtager enten et X-kønskromosom eller et Y-kønskromosom. Befrugter en sædcelle med et X-kromosom et æg, bliver afkommet en hun. Indeholder sædcellen et Y-kromosom, bliver afkommet en han. Meiosen adskiller sig fra en anden proces, mitosen, i og med, at kromosomerne bliver fordelt i dattercellerne ved meiose, hvorimod dattercellerne modtager en kopi af alle kromosomerne i mitosen. Mitosen er det, som foregår ved normal celledeling.

Hele spermatogenesisen tager omkring to måneder fra stamcelle til sædcelle. I mandens testikler bliver der produceret i omegnen af 1.000 sædceller i sekundet, og når først sædcellerne er fuldt ud modne, kan de overleve og være befrugtningdygtige i testiklerne i omkring to uger. Sædcellerne er dog ret varmefølsomme og skal helst opbevares ved 35 grader. Derfor kan for eksempel en feber slå en stor del af mandens sædceller ihjel.



Ved en udløsning sender en mand i omegnen af 300 millioner sædceller op i kvinden. Hos abearter med stor spermkonkurrence er tallet meget højere, mens det er lavere hos arter med mindre eller ingen spermkonkurrence.

Grafik: Shutterstock

»De evolutionære processer på X- og Y-kromosomet fungerer stærkest, når der ikke er konkurrence mellem hannernes sædceller om at befrugte ægget i en hun. Når sædcellerne fra forskellige potentielle fædre konkurrerer med hinanden, nytter det ikke noget, hvis de ikke er i deres bedste form, og der er mange af dem. Omvendt skal sædcellerne i gorillaens tilfælde ikke kæmpe mod andre hanners sædceller, så her er der plads til kamp mellem X- og Y-kromosomet om at komme ind i sædcellerne,« forklarer Mikkel Heide Schierup.

Undersøger genudtryk under dannelsen af sædceller

I forskningsarbejdet er Mikkel Heide Schierup via Københavns Zoologiske Have indgået i et samarbejde med zoologiske haver over hele Europa, så forskerne på Aarhus Universitet og på Rigshospitalet får tilsendt testikler fra aber, når de dør. Formålet er at finde ud af, hvad der sker i sædcellerne under konkurrencen mellem X- og Y-kromosomet, hvad der medierer den konkurrence, og om den er forskellig mellem arterne.

Forskerne forestiller sig, at der mel-

lem arterne og parringsmønstrene er forskelle i, hvilke gener der bliver udtrykt under spermatogenesisen.

»Mindst 20.000 gener bliver udtrykt under spermatogenesisen. Vi vil se, om nogle evolutionært ændrer sig på tværs af abearterne, og om det passer på vores hypotese,« forklarer Mikkel Heide Schierup.

I analyserne gør forskerne brug af de nyeste teknologier indenfor gensekventering af enkelte celler. For blot få år siden var det ikke muligt at analysere på det genetiske udtryk i enkelte celler, men det er det i dag, og derved bliver det muligt at identificere genudtrykket i titusindvis af individuelle celler og placere hver celle i det rette udviklingstrin i spermatogenesisen. Derefter er det et bioinformatisk jongleringsarbejde at afgøre, hvordan genudtrykket ændrer sig undervejs fra stamcelle til færdigmodnet sædcelle. Mikkel Heide Schierup fortæller, at forskerne specifikt vil studere genudtrykket i cellerne op til celledeling. Indledningsvist er stamcellerne diploide, hvilket vil sige, at de har to kromosomsæt. Hos hanner er der således

både et X- og et Y-kromosom, men på et tidspunkt deler de sig, og så bliver X-kromosomet flyttet over i den ene dattercelle, mens Y-kromosomer ryger over i den anden dattercelle. Processen hedder meiosen, og resultatet er haploide celler med kun ét kønskromosom, der kan blive parret med en haploid ægcelle, der indeholder et X-kromosom.

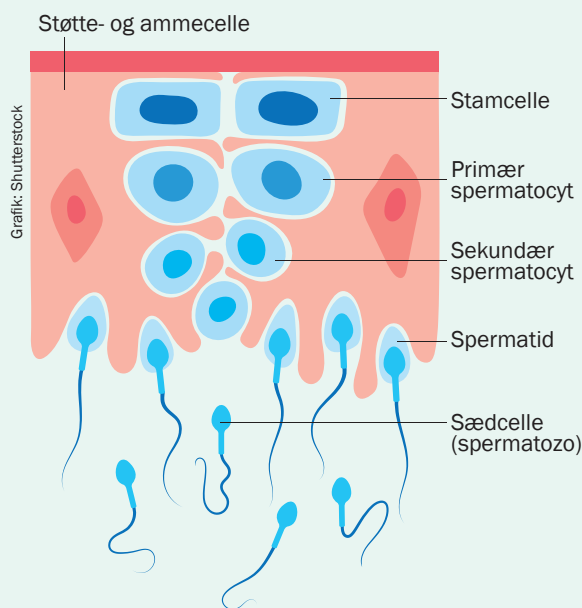
»Her burde forholdet mellem X og Y være én til én, men det er det ikke, når der er konkurrence mellem kønskromosomerne. Kan vi identificere, hvilke gener der er aktive i skævvridningen af fordelingen af kønskromosomerne, og kan vi gøre det i forskellige arter af aber, kan vi også identificere, hvilke gener der indgår i den evolutionære kamp mellem kønskromosomerne, og hvordan de er med til at påvirke artsdannelse,« forklarer Mikkel Heide Schierup.

Mænd har elendig sæd – og det er evolutionens skyld

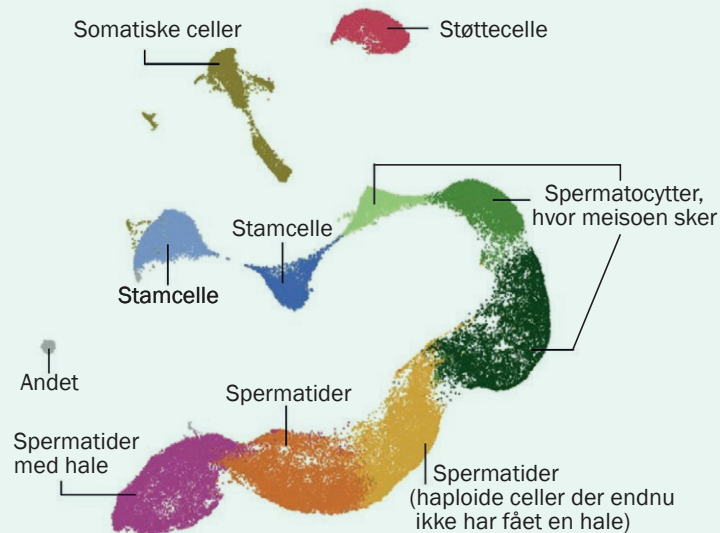
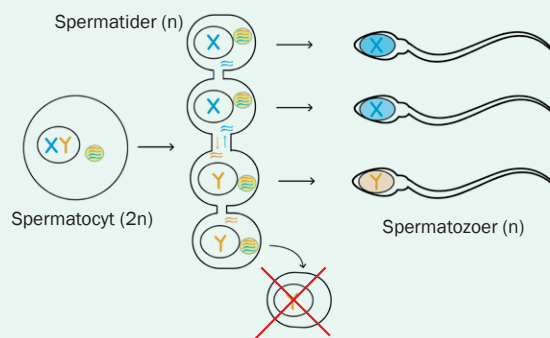
Hvis først forskerne kan identificere de relevante gener for artsdannelse, kan de også finde ud af, hvad der er de relevante mekanismer i denne evolutionære kamp.



**DANMARKS FRIE
FORSKNINGSFOND**
INDEPENDENT RESEARCH
FUND DENMARK



Til venstre ses de overordnede stadier i spermatogenesis. Forskerne vil teste deres hypotese om konkurrence mellem kønskromosomerne (figuren øverst til højre) ved at kortlægge, præcis hvilke gener der bliver udtrykt i de enkelte stadier af spermatogenesis. Det kan man i dag med såkaldt enkeltcelle-sekventering, hvor udtrykket af hvert gen bestemmes i ti tusindvis af celler fra hele spermatogenesis. Gennem bioinformatisk analyse kan man ud fra genudtrykket placere den enkelte celle tidsmæssigt i spermatogenesis og dermed se, hvordan udtrykket af det enkelte gen ændrer sig i processen. Figuren nederst til højre viser sådan en analyse fra 65.000 celler fra forskellige abearter.



Efter Murat, Mbengue og Winge et al (2023).

Forskerne har indtil videre i deres forskningsarbejde fundet forskellige kandidater i kønskromosomernes arvemasse, blandt andet nogle gener, som der er rigtig mange kopier af. Tilsvarende gener er også i bananfluer kendt for at være involveret i udvikling af nye arter, og selvom det ikke er givet, at det er det samme i aber, har Mikkel Heide Schierup det på fornemmelsen.

Et andet interessant emne at undersøge er, om udtrykket af den evolutionære kamp adskiller sig genetisk mellem X-kromosomer og Y-kromosomer, og om det kan være med til at forklare, hvorfor det ene kønskromosom ser ud til at have større betydning for artsdannelsen end det andet. Foruden at blive klogere på mekanismerne bag artsdannelse vil forskerne også gerne blive klogere på, hvordan den evolutionære kamp i testiklerne påvirker fertiliteten, og hvad det har af betydning for arters overlevelse og dannelsen af nye arter.

Når kønskromosomerne er i indbyrdes kamp, kan det ikke undgås, at genetiske forandringer, der styrker det ene kønskromosom i den indbyrdes kamp, kommer med en risiko for at ødelægge spermatogenesis en smule. Det er med andre ord ikke en ulempe for et X-kromosom, der formår at vinde kampen mod Y-kromosomet, at lidt flere sædceller dør i processen. Det kan det til gengæld være for arten.

Her er det interessant at holde sig for øje, at menneskets spermatogenesis faktisk er ret elendig med et meget lavt udbytte. For hver gang én stamcelle burde blive til fire sædceller, kommer der kun 1,3 sædceller ud af det. Det peger på, at vores spermatogenesis er ret ødelagt, muligvis af den indbyrdes evolutionære kamp mellem kønskromosomerne. Hos vores nærmeste nulevende slægtning ser tingene meget bedre ud, for én stamcelle i en chimpanse te-

stikler udmønter sig i omkring 3,5 sædceller.

»1,3 har måske lige akkurat været nok til i kombination med vores parringsstrategi at sikre vores arts overlevelse. Større spermkonkurrence bør give bedre spermatogenesis, og det peger på, at vi fra naturens side nok er ret monogame, fordi 1,3 formentlig ikke er nok til at klare sig i en spermkonkurrence. Man kan så spekulere i, at fordi det kun lige akkurat har været nok, og at vi i dag bliver udsat for forskellige miljøfremmede stoffer, er det årsagen til, at op mod 10 % af alle mænd har reduceret sædkvalitet, og at mange derfor skal have hjælp til at gøre en kvinde gravid,« siger Mikkel Heide Schierup.

I lyset af ovenstående sammenhæng bør gorillaens spermatogenesis også være rimelig i hundene. Det samme bør mandrillens, som også lever i et harem, mens chimpanser og bonoboer knalder på kryds og tværs.

»Der er mange eksempler på, at aber gør det på den ene eller anden måde, hvilket kan være med til at bekræfte vores hypotese om en sammenhæng mellem den evolutionære kamp mellem kønskromosomerne, parringsmønstre, spermatogenese og spermkonkurrence,« siger Mikkel Heide Schierup.

Vil blive klogere på menneskets fortid

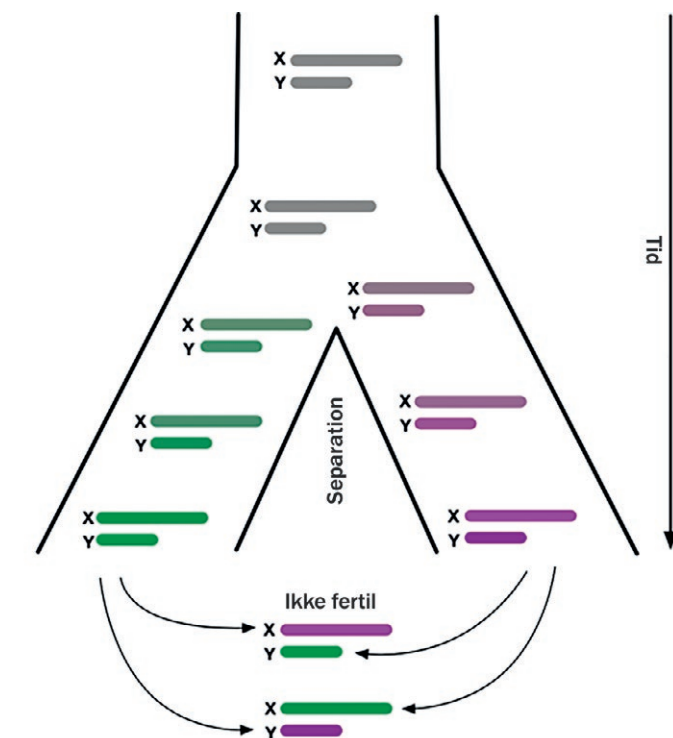
Lige nu er forskerne på et punkt i deres forskning, hvor de kan identificere, hvor i spermatogenesen de enkelte gener er aktive, og hvad det muligvis kan have af betydning for den evolutionære kamp mellem kønskromosomerne.

Foruden at studere mekanismerne i rene arter vil forskerne også gerne studere dem i hybrider. For eksempel findes der seks arter af bavianer og mange gange i de samme zoologiske haver. De kan godt finde på at parre sig med hinanden. Her vil Mikkel Heide Schierup med sine kollegaer studere testiklerne for at finde tegn på, at fertiliteten er forringet gennem de identificerede genetiske mekanismer.

»Hvis vi kan identificere, hvorfor X og Y ikke passer sammen, vil det være som at se de evolutionære processer "in action". Vi kan studere evolutionen i netop det øjeblik, hvor én art er splittet til to arter, som stadig kan få afkom, men som ikke længere kan få fertilt afkom. Så kan vi nærstudere mekanismerne i artsdannelsen på det genetiske niveau, men stadig kun i testiklerne,« forklarer Mikkel Heide Schierup.

Gør forskere klogere på mennesker og andre menneskearter

Allerede nu har forskerne flere publikationer af deres videnskabelige undersøgelser på vej. Blandt andet kommer de snart ud med genomsekventeringsanalyser af en lang række af de store abearter. Det vil danne den genetiske baggrund for at tolke på de data, som forskerne finder i testiklerne. Forskerne har



Figuren illustrerer den overordnede hypotese, som Mikkel Schierup arbejder med, at konkurrence mellem kønskromosomerne i dannelsen af sædcellerne kan være en vigtig spiller i artsdannelse. Hvis der sker en geografisk opsplitning i en arts udbredelse vil udviklingen af X- og Y-kromosomerne på grund af den indbyrdes konkurrencesituation kunne føre til, at de geografisk adskilte populationer ikke længere vil matche og få fertilt afkom, hvis de igen bliver ført sammen.

også studier på vej, hvori de har identificeret de genetiske forskelle med relevans for artsdannelse mellem X og Y. Det næste skridt bliver at sammenholde de genetiske data med parringsmønstre.

Når forskerne i slutningen af det femårige forskningsprojekt er færdige, kan de ikke bare sige noget om, hvorfor gorillaer har små testikler. De kan også sige en masse om vores egen art. Blandt andet håber Mikkel Heide Schierup, at forskningsresultatet kan kaste lys over, hvorfor mennesker øjensynligt har været i stand til at få børn med neandertalerne. Noget tyder dog på, at drengebørn af denne hybriddannelse ikke har været særligt fertile, og måske kan forskerne i deres undersøgelser finde ud af, hvorfor de formentlig ikke har været det.

Et andet perspektiv er at forstå, hvad der helt præcis skete for seks millioner år siden, da forfædrene

til henholdsvis mennesker og chimpanser gik hver til sit. Hvilken genetisk mekanisme var på spil, da vi gik fra at være én art til at være to?

»Vi kan ikke på samme måde som i bananfluer og mus lave eksperimenter, så vi kan kun observere, hvad der er sket de seneste mange millioner af år. I nogle tilfælde er det klart, at artsdannelsen er færdig, for her kan arterne overhovedet ikke få afkom sammen, for eksempel gorillaer og mennesker. I andre tilfælde er artsdannelsen stadig i gang, for her kan arterne få hybrider, som ganske vist ikke er fuldt fertile eller helt infertile. Vi vil gerne forstå, hvorfor hybriderne ikke klarer sig så godt, og hvorfor specielt hanhybriderne er nogle fertile skrav. Det er et definerende skridt i artsdannelsen og tager ifølge vores hypotese sit udgangspunkt i kampen mellem kønskromosomerne i hannens testikler,« siger Mikkel Heide Schierup. ■

Yderligere læsning:
theconversation.com/why-did-humans-evolve-big-penises-but-small-testicles-71652.

Murat, F., Mbengue, N., Winge, S.B. et al. The molecular evolution of spermatogenesis across mammals. *Nature* 613, 308–316 (2023). doi.org/10.1038/s41586-022-05547-7



DANMARKS FRIE FORSKNINGSFOND
INDEPENDENT RESEARCH FUND DENMARK