

# Biološke specifičnosti živčanog sustava hobotnica

---

Šrepfler, Sara

Undergraduate thesis / Završni rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:438384>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-03**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)



Sveučilište u Zagrebu  
Prirodoslovno-matematički fakultet  
Biološki odsjek

Sara Šrepfler

**Biološke specifičnosti živčanog sustava  
hobotnica**

Završni rad

Zagreb, 2022.

University of Zagreb  
Faculty of Science  
Department of Biology

Sara Šrepfler

**Biological specificity of the octopus' nervous  
system**

Bachelor thesis

Zagreb, 2022.

Ovaj završni rad je izrađen u sklopu studijskog programa Molekularna biologija na Zoologijskom zavodu Biološkog odsjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta u Zagrebu, pod mentorstvom izv. prof. dr. sc. Anamarije Štambuk.

# TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

---

Sveučilište u Zagrebu  
Prirodoslovno-matematički fakultet  
Biološki odsjek

Završni rad

## Biološke specifičnosti živčanog sustava hobotnica

Sara Šrepfler

Rooseveltov trg 6, 10000 Zagreb, Hrvatska

Zbog razvoja u uvjetima visoke predacije, kod hobotnica se brzo morao razviti složen živčani sustav sposoban obraditi i primiti veliku količinu informacija iz okoliša kako bi preživjele. Cilj je ovog rada opisati svojstva živčanog sustava hobotnica koja im omogućuju razvoj složenih oblika ponašanja i prilagodbu na širok spektar okolišnih uvjeta. Proširenje raznolikosti proteoma uređivanjem RNA smatra se jednim od glavnih mehanizama adaptacije kod hobotnica. Najčešće se radi o A-u-I uređivanju na dijelovima RNA okruženim očuvanim regijama kako bi ih točno prepoznali odgovarajući enzimi. Očuvanje tih regija usporava evoluciju temeljenu na DNA. Proširene obitelji protokadherina i cinkovih prstiju C2H2 tipa, kao i adultna neurogeneza također su važna svojstva koja pridonose razvoju složenih živčanih sustava. Daljnjim istraživanjem mehanizama iza razvoja složenog živčanog sustava hobotnice možda će se stvoriti jasnija slika pojave visokih kognitivnih sposobnosti ne samo kod hobotnica, nego i kod svih životinja sa složenim mozgovima.

Ključne riječi: RNA uređivanje, ADAR enzimi, raznolikost proteoma, protokadherini, adultna neurogeneza

(22 stranice, 3 slike, 0 tablica, 31 literaturnih navoda, jezik izvornika: hrvatski)

Rad je pohranjen u Središnjoj biološkoj knjižnici

Mentor: Anamaria Štambuk, izv. prof. dr. sc.

# BASIC DOCUMENTATION CARD

---

University of Zagreb  
Faculty of Science  
Department of Biology

Bachelor thesis

## Biological specificity of the octopus' nervous system

Sara Šrepfler

Rooseveltova trg 6, 10000 Zagreb, Croatia

Due to the octopus' development in a high-predation environment, a complex nervous system able to process and detect a large number of stimuli from its surroundings had to quickly evolve in order to survive. This paper aims to review the features of the octopus' nervous system that enabled them to develop complex behaviour and adapt to a wide array of environments. Proteome diversity expansion by RNA editing is considered to be one of the main mechanisms of adaptation in octopuses. A-to-I editing is the most common, with editing sites surrounded by conserved regions so they can be correctly recognized by specific enzymes. These conserved regions slow down DNA-based evolution. Expansions of the protocadherin and C2H2 zinc-finger gene families, as well as adult neurogenesis, play another significant role in complex nervous system development. Further research of the mechanisms behind complex nervous system development in octopuses might be able to shed more light on the emergence of high cognitive abilities not only in octopuses, but in all animals with complex brains.

Keywords: RNA editing, ADAR enzymes, proteome diversity, protocadherins, adult neurogenesis  
(22 pages, 3 figures, 0 tables, 31 references, original in: Croatian)

Thesis is deposited in Central Biological Library.

Mentor: Anamaria Štambuk, Asst. Prof. Dr.

## Sadržaj

|   |    |
|---|----|
| 1. Uvod.....                                    | 1  |
| 2. Živčani sustav hobotnica.....                | 2  |
| 2.1. Građa .....                                | 2  |
| 2.2. Krakovi .....                              | 4  |
| 2.3. Embrionalni razvoj .....                   | 5  |
| 2.4. Evolucija.....                             | 6  |
| 3. RNA uređivanje kod hobotnica.....            | 7  |
| 3.1. A-u-I uređivanje .....                     | 7  |
| 3.2. Mjesta za RNA uređivanje .....             | 10 |
| 3.3. Prednosti i nedostaci RNA uređivanja ..... | 12 |
| 3.4. Najčešće uređivani transkripti .....       | 13 |
| 4. Proširenje genoma hobotnica .....            | 14 |
| 4.1. Retrotranspozoni u genomu hobotnica.....   | 15 |
| 4.2. miRNA u genomu hobotnica.....              | 16 |
| 5. Adultna neurogeneza.....                     | 17 |
| 6. Zaključak.....                               | 18 |
| 7. Literatura .....                             | 19 |
| 8. Životopis.....                               | 22 |

## 1. Uvod

Još od doba Aristotela, koji je primijetio njihovu znatiželju, ili Plinija Starijeg, koji je primijetio kako koriste kamenje kako bi onemogućile zatvaranje školjkaša (Ponte i sur. 2022), hobotnice svojim izrazito kompleksnim ponašanjem fasciniraju i oduševljavaju mnoge, pokazujući da su daleko više od osam mišićavih krakova u lovu za hranom.

Hobotnice su članovi reda Octopoda, koji pripada razredu Cephalopoda, gdje su osim hobotnica svrstane još i lignje, sipe i indijske lađice, kao neki od najpoznatijih predstavnika. Taj se razred dodatno dijeli na podrazred Nautiloidea kojem su indijske lađice, karakteristične po svojoj spiralnoj ljušturi, jedini živi predstavnici, i podrazred Coleoidea, čiji su predstavnici daleko mnogobrojniji s oko osamsto otkrivenih vrsta. Sam red Octopoda obuhvaća oko čak tristo od tih vrsta (Allcock 2017).

Pripadnici podrazreda Coleoidea rasprostranjeni su u brojnim ekološkim nišama diljem oceana, zauzimajući područja bliska morskoj površini, kao i velike morske dubine. Mnogi su pokušali odgonetnuti tajnu njihovog evolucijskog uspjeha, a najpoznatija, Packardova teorija kaže kako ih je kompeticija za hranu s ribama prisilila da posežu za sve većim i većim dubinama, a s time i većim podmorskim tlakom, što je rezultiralo gubitkom ljušture koju su imali njihovi predci (Tanner i sur. 2017). Budući da su tim procesom postali daleko spretniji od organizama s kojima su se prethodno natjecali za resurse, mogli su ponovno nastaniti i plića područja. Tijekom svoje evolucije, hobotnice su se razišle od svojih predaka u građi tijela, ponašanju i inteligenciji. Od jednostavnih mekušaca, kod njih se razvio najveći i najsloženiji živčani sustav, ne samo među glavonošcima, nego među svim beskralješnjacima. Veličina živčanog sustava hobotnica bliska je onoj kralježnjaka, dok su njihove kognitivne sposobnosti gotovo nalik onima koje posjeduju sisavci. Prilagođene su raznolikim okolišnim sustavima, ali su i iznimno sposobne prilagoditi se novonastalim promjenama i situacijama u kojima se nađu. Dio njihove prilagodljive moći zasigurno leži u njihovoj relativno nedavno otkrivenoj sposobnosti da uređuju svoju mRNA, što bi im moglo omogućiti dinamično stvaranje novih proteina koji će biti prilagođeniji izmijenjenim uvjetima, npr. povišenoj temperaturi okoliša (Di Cosmo i sur. 2018). Cilj je ovog rada opisati upravo one specifičnosti živčanog sustava hobotnica koje su im omogućile da tijekom životnog vijeka koji je prilično kratak ostvare razinu inteligencije i složenosti ponašanja na kojoj bi im čak i ljudska bića te dobi mogla zavijediti.

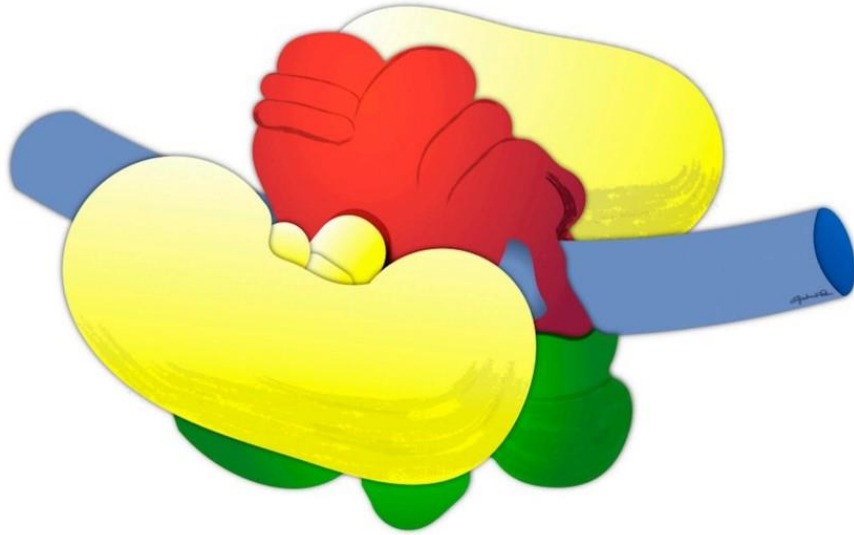


## 2. Živčani sustav hobotnica

Dobar vid, precizna kontrola pokreta, brzo plivanje i obrambeni mehanizmi. Sve je to potrebno koordinirati, a razvijen živčani sustav hobotnica upravo im to i omogućava. Kako bi preživjele, potreban im je učinkovit mehanizam učenja i pamćenja, te obrađivanja zaista ogromne količine informacija koju svojim osjetilnim stanicama primaju iz okoliša. Najproučavanija vrsta hobotnice je *Octopus vulgaris*, te su anatomija i fiziologija njenog živčanog sustava dobro poznate. Znanstvenici ovu vrstu često koriste za proučavanje učenja, pamćenja, složene kognicije i plastičnosti živčanog sustava (Zarrella i sur. 2019). Kako bi se bolje razumjelo što hobotnicama omogućava takve visoke kognitivne sposobnosti, prvo je potrebno upoznati se s građom i razvojem njihovog živčanog sustava.

### 2.1. Građa

Živčani sustav hobotnica građen je od tri međusobno povezana, ali specijalizirana dijela: središnjeg mozga, optičkih režnjeva i živčanog sustava njihovih krakova, čija je neovisnost dokazana time da će odsječen krak i dalje moći odgovarati na podražaje. Živčani sustav krakova sačinjava tristo milijuna neurona, optičke režnjeve sto šezdeset milijuna, a središnji mozak od četrdeset do četrdeset i pet milijuna. Središnji se mozak nalazi unutar hrskavične kapsule i okružuje jednjak, kako je prikazano na slici 1. Sačinjava ga četrdeset režnjeva građenih od neuropila okruženih slojevima koje čine tijela živčanih i glija stanica (Di Cosmo i sur. 2018). Sami režnjevi tako se mogu dalje podijeliti na režnjiće koji su naborani, čime se povećava njihova površina i broj stanica po režnju. Zbog tih nabora, prostor neuropile je smanjen što pridonosi povezanosti njihovog živčanog sustava i omogućava im brže i više kognitivne sposobnosti (Ponte i sur. 2022).



Slika 1. Shematski prikaz anatomije mozga hobotnice. Žutom bojom označeni su optički režnjevi, plavom bojom označen je jednjak, crvenom bojom područje središnjeg mozga iznad jednjaka, a zelenom bojom područje središnjeg mozga ispod jednjaka. Preuzeto iz Maselli i sur. (2020).

Mozak glavonožaca ostvario je tijekom evolucije centralizaciju i agregaciju živčanih stanica fuzijom regija koje se nalaze iznad i ispod jednjaka, te je došlo do znatnog proširenja optičkih režnjeva koji se nalaze bočno od regije središnjeg mozga iznad jednjaka. Među glavonošcima, ta je centralizacija živčanog sustava prisutna u najvećoj mjeri kod hobotnica (Ponte i sur. 2022). Od svih režnjeva koji čine središnji mozak, ključnu ulogu u učenju i pamćenju pokazuju vertikalni i prednji režanj. Ta dva režnja čine dva različita sustava učenja i pamćenja – inferiorni prednji sustav posvećen taktilnom učenju i pamćenju, i superiorni prednje-vertikalni sustav posvećen vizualnom učenju i pamćenju (Wang i Ragsdale 2019).

Složenost organizacije ovog živčanog sustava bliska je onoj viših kralježnjaka, a neki znanstvenici smatraju da bi određeni dijelovi njegove strukture mogli biti funkcionalno analogni određenim dijelovima mozga sisavaca. Regija središnjeg mozga koja se nalazi ispod jednjaka prima signale iz cijelog tijela i prenosi ih izravnim i neizravnim signalnim putevima dorzalnom bazalnom i subvertikalnom režnju, koji ih potom prenose prednjem i vertikalnom režnju – nalik talamusu koji do moždanog korteksa prenosi osjetilne i motoričke signale koje tijelo primi kod sisavaca. Prednji i vertikalni režanj pak imaju ulogu integracije svih tih signala kako bi se na njih proizveo određeni odgovor, nalik ulozi upravo moždanog korteksa sisavaca (Ponte i sur. 2022).

## 2.2. Krakovi

Krakovi hobotnica i pipci na njima važni su senzomotorički organi koji omogućuju hobotnicama istraživanje okoliša, preciznu manipulaciju predmeta, lov na plijen, ali i razmjenu gameta. Njihovi su mišići gusto pakirani i pružaju čvrstoću unatoč nedostatku kostura. U svaki se krak pruža aksijalno živčano vlakno iz područja mozga ispod jednjaka. Bočno se iz tog aksijalnog vlakna pružaju aksoni koji upravljaju mišićima kraka. Ventralni dio aksijalnog vlakna povezuje se na sljedove ganglija koji pripadaju pipcima koji se nalaze na kraku. Može se napraviti usporedba između organizacije aksijalnog živčanog vlakna i leđne moždine kralježnjaka – u oba se slučaja na neki način radi o tkivu središnjeg živčanog sustava s izbočinama za kontrolu dijelova tijela (Wang i Ragsdale 2019).

Složena organizacija živčanog sustava krakova upućuje na to da se dio obrade osjetilnih informacija i motoričke kontrole odvija upravo u njemu, pri čemu mozak šalje samo uputu za izvršavanje određenih motoričkih radnji. Grubim izračunom određeno je da je jedan milimetar kraka, čija je prosječna duljina dvjesto pedeset milimetara, pod kontrolom čak tisuću petsto motoričkih neurona (Zullo i sur. 2019). Krakovi su od ogromne važnosti za pronalazak hrane na morskom dnu gdje tradicionalni osjetilni organi nisu djelotvorni. Gangliji krakova omogućuju lokalno obrađivanje osjetilnih podražaja i autonomno upravljanje krakovima i pojedinačnim pipcima na njima. Budući da se u epitelnim stanicama na rubovima pipaka nalaze receptori morfološki slični onim pronađenim u drugim životinjama, pipci vjerojatno služe kao osjetilni organ za kemotaktilni osjet hobotnica (van Giesen i sur. 2020).

Pipci sadrže specijalizirane kemosenzorne i mehanosenzorne stanice. U osjetnom epitelu pipaka pronađeni su neobični acetilkolinski receptori, a neobičnim ih je činio nedostatak veznog mjesta za acetilkolin. Radilo se o kemotaktilnim receptorima (KR) koji su specifični za glavonošce. Kemosenzorne stanice pipaka sadrže po nekoliko KR koji stvaraju komplekse i omogućuju tim stanicama regulaciju osjetljivosti na agoniste i propusnosti za ione. Zbog tog svojstva pojedine su kemosenzorne stanice osjetljive na specifične spojeve i sposobne za visoku razinu filtracije signala. Najvažnija uloga ovih receptora upravo je u lovu na plijen. Hobotnice često hranu traže u pukotinama na morskom dnu. Mnogi morski beskralježnjaci, koji su njihov glavni plijen, kao obrambeni mehanizam luče terpenoide kao signal upozorenja da se radi o toksičnom organizmu. KR su osjetljivi na te spojeve i vjerojatno služe za obustavu lova na plijen kada detektiraju takve

spojewe. Zbog raznolikosti i kombinatorijalne ekspresije KR, smatra se da svaka vrsta hobotnice ima KR prilagođene svojem okolišu i ponašanjima koja su joj korisna (van Giesen i sur. 2020). Ovo je samo jedno od svojstava koje živčani sustav hobotnica čini među najsloženijim kod beskralježnjaka, a omogućava im daleko bolju sposobnost pronalaska hrane i lova na plijen.

### 2.3. Embrionalni razvoj

Za sad je opisano vrlo malo o formaciji središnjeg mozga hobotnica tijekom embrionalnog razvoja, osobito o tome gdje se nalaze neuralne progenitorske stanice i koje molekule su uključene u neurogenezi. Deryckere i sur. (2021) proučili su mozak *Octopus vulgaris* tijekom različitih stadija embrionalnog razvoja korištenjem različitih metoda bojanja i vizualiziranja stanica kako bi odgonetnuli nešto više o razvoju njihovih živčanih sustava. Njihova su istraživanja pronašla područje izvan središnjeg mozga u kojem se nalaze stanice u diobi u kojima su aktivni geni za koje je poznato da kod drugih životinja sudjeluju u neuralnom razvoju. To su područje nazvali lateralne usne. Stanice s takvim genima nisu pronađene u samom središnjem mozgu, u trenutku kada on najviše raste. Deryckere i sur. su potom stanice u lateralnim usnama obilježili fluorescentnim markerima i pratili njihov razvoj. Ovime su pokazali da stanice lateralnih usana zauzimaju određenu neuronalnu sudbinu i potom migriraju u određenu regiju središnjeg mozga hobotnice. Čini se da se određeni režnjevi središnjeg mozga razvijaju upravo iz određenih područja lateralnih usana. Budući da je i u embrijima kralježnjaka pokazano da novosazrijeli neuroni prelaze velike udaljenosti tijekom embrionalnog razvoja, smatra se da bi ovakav mehanizam mogao biti važan u razvoju složenih mozgova. Lateralne usne nestaju pri završetku embrionalnog razvoja, zbog čega se smatra da moraju postojati još neotkrivene progenitorske stanice iz kojih nastaju neuroni tijekom odraslog stadija života.

## 2.4. Evolucija

Prije petsto trideset milijuna godina mekušci nalik puževima počeli su koristiti svoje zaštitne ljuštore kako bi plutali morima. Smatra se da je ovo bio trenutak koji je njihov razvoj usmjerio prema pojavi krakova, sifona, ali i centraliziranog mozga koji je postao potreban za koordinaciju tih krakova kako bi se ostvarilo preciznije kretanje i omogućila manipulacija predmetima (Grasso i Basil 2009). Idući korak u razvoju predaka hobotnica bio je gubitak ljuštore, koji je znatno povećao njihov mortalitet zbog povećane predacije nad njima. Suočeni s ovakvim pritiskom, preživljavali su geni onih predaka hobotnica koji su se najbrže razvili i razmnožili. Rano sazrijevanje i smrt nakon prve reprodukcije česti su za vrste s visokim razinama smrtnosti. Ako su šanse za preživljavanje u odrasloj dobi male, isplativije je većinu resursa uložiti u rano razmnožavanje. Budući da je gubitak ljuštore povećao stopu smrtnosti, ujedno je onemogućio hobotnicama dulji životni vijek i uzrokovao njihovu ranu senescenciju. U prilog ovome ide činjenica da vrste glavonožaca koje su zadržale svoje ljuštore i nisu iskusile povećanu predaciju znatno duže žive – indijske lađice dožive i do dvadeset godina i razmnožavaju se više puta tijekom života. Također, kod vrste hobotnica koja nastanjuje duboka mora u kojima nema puno predatora pronađen je najdulji period inkubacije jaja koji iznosi preko pedeset mjeseci (Amodio i sur. 2019). Vrste koje žive u polarnim i dubokim morima sazrijevaju sporije i dulje žive. Općenito, životni se vijek hobotnica povećava s padom temperature njihova okoliša i porastom dubine na kojoj žive (Schwarz i Hoving 2018). Većina vrsta ipak ne živi dulje od dvije godine, a imaju samo jedan reproduktivni period tijekom kojeg poliježu jaja (Schnell i sur. 2021). Najviše proučavana vrsta, *Octopus vulgaris*, odjednom poliježe stotine tisuća jajašaca koja se nakon, u prosjeku, 40 dana razvijaju u paraličinke koje znaju plivati i sposobne su same se prehraniti. Unatoč tomu što njihov mozak prilikom izlijeganja sadrži samo dvjesto tisuća stanica, već je u stanju upravljati vrlo složenim ponašanjima (Elagoz i sur. 2022). Nakon spolnog sazrijevanja slijedi period senescencije, tijekom kojeg dolazi do opadanja sposobnosti učenja i pamćenja (Wang i Mohlhenrich 2019).

Kod hobotnica se razvio složen živčani sustav koji im omogućava brže i lakše snalaženje u okolišu i povećava im šanse za preživljavanje, ali uvjeti u kojima se razvio ograničili su vrijeme tijekom kojeg hobotnice mogu iskorištavati njegove prednosti. Koliko se god brzo njihov mozak razvije kako bi što prije mogle same za sebe brinuti, toliko i relativno brzo prestaje funkcionirati zbog ograničenog životnog vijeka.

### 3. RNA uređivanje kod hobotnica

Hobotnice su zbog svoje inteligencije, sposobnosti korištenja alata i rješavanja svakakvih zadataka koje im zadaju znanstvenici koji ih proučavaju zaista iznimne među životinjama. Štoviše, njihova se osobitost odnosi čak i na njihove gene. U podrazredu Coleoidea, kojem pripadaju beskralježnjaci s najvećim živčanim sustavima i kognitivnim sposobnostima, pronađene su visoke razine uređivanja RNA, dok pripadnici srodnog mu podrazreda Nautiloidea imaju jednostavnije mozgove i značajno manju razinu uređivanja RNA. Ovo upućuje na važnu ulogu uređivanja RNA u ostvarivanju složenog živčanog sustava, ali otkrivanje točnih mehanizama iza tog razvoja tek je u začetku (Wang i Mohlhenrich 2019) .

#### 3.1. A-u-I uređivanje

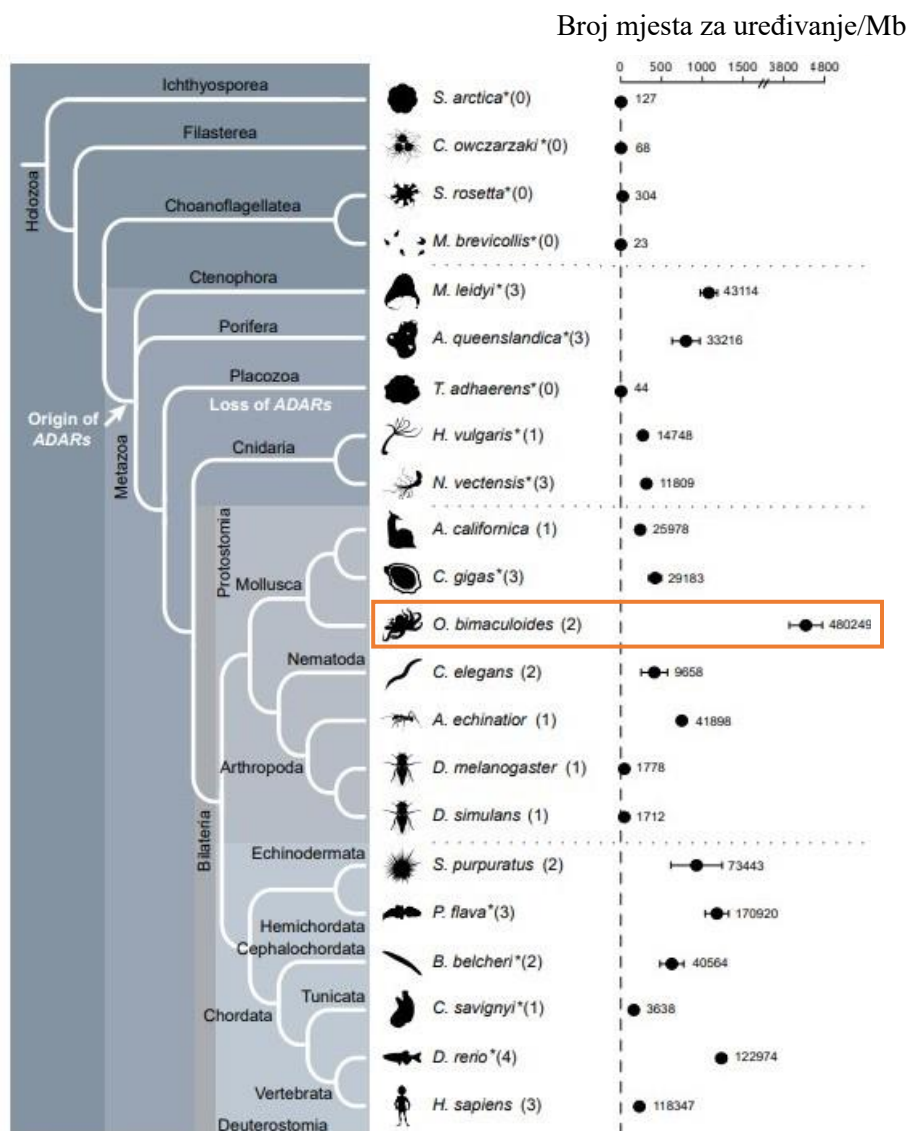
Posebno je zanimljivo svojstvo prisutno kod glavonožaca njihova iznimna mogućnost uređivanja glasničkih RNA (mRNA), najčešće pomoću enzima koji pretvaraju određene adenoze (A) u inozine (I). A-u-I uređivanje generalno je vrlo rijetka pojava u organizmima, ali podrazred Coleoidea čini iznimku, budući da je kod njih identificirano nekoliko desetaka tisuća mjesta za A-u-I uređivanje, zbog čega su idealni modeli za proučavanje ovog tipa uređivanja. Radi se o enzimima kodiranim obitelji gena adozin deaminaza koje djeluju na RNA (eng. *adenosine deaminase acting on RNA* - ADAR) koji kataliziraju deaminaciju adozina, čime oni postaju inozini. Budući da će translacijska mašinerija inozin pročitati kao gvanozin (G), uređivanje mRNA dovodi do promjene genetičkog koda, što omogućava dinamično stvaranje raznolikog proteoma (Albertin i sur. 2022). Uređivanje mRNA također može dovesti do promjena u mjestima za prekrajane, ali i promjena u sudbini mRNA u stanici ako je do uređivanja došlo u veznim mjestima za npr. regulatorne RNA (Zhang 2019). ADAR enzimi vežu se na specifičnu dvolančanu strukturu RNA, a postoje i određeni motivi u slijedu RNA koji su asocirani s mjestima za uređivanje. Svojstva koja omogućuju ADAR enzimima prepoznavanje mjesta za uređivanje nisu još u potpunosti razjašnjena i identifikacija mjesta za uređivanje utemeljena je na sekvenciranju RNA, tijekom kojeg reverzna transkriptaza stavlja gvanozine u cDNA molekulu na mjesta inozina u RNA. Usporedbom dobivene cDNA s referentnim genomom određuju se mjesta za uređivanje, pri čemu ona odgovaraju gvanozinima na mjestu adozina u genomu (Eisenberg i Levanon 2018).

Uglavnom se smatra da je složenost genoma kralježnjaka povezana s duplikacijama njihova genoma, ali kod glavonožaca nije prisutan takav mehanizam (Albertin i sur. 2015). Usporedi li ih se s ostalim beskralješnjacima, uočljivo je da Coleoidi imaju izrazito drugačije poretke gena, što ukazuje na neki proces tijekom njihove evolucije koji je znatno utjecao na njihove genome, povezujući prethodno nepovezane gene i mijenjajući njihovu regulaciju i ekspresiju (Schmidbaur i sur. 2022). Ipak, uređivanje mRNA smatra se glavnim mehanizmom proširivanja raznolikosti njihovih proteina (Albertin i sur. 2022). Uređivanje omogućava stvaranje niza izoformi proteina od jednog jedinog gena, pružajući tako širok spektar mogućnosti adaptacije. U slučaju da dođe do promjena u okolišu, organizmima daje mogućnost ekspresije više izoformi proteina istovremeno, u različitim količinama. Ovakva prednost u prilagodbi na okolišne uvjete objašnjava zašto bi se u genomu zadržao veći broj mjesta za uređivanje (Shoshan i sur. 2021).

U genomu hobotnica nalazi se nekoliko tisuća regija za uređivanje. Preko šezdeset posto njihovih RNA transkripata podvrgnuto je uređivanju. U drugim životinjama radi se o znatno manjim razinama, često i samo 1% (Di Cosmo i sur. 2018). Profiliranjem i usporedbom RNA uređivanja u dvadeset i dvije vrste odabranih predstavnika nekih većih koljena iz carstva Animalia i njihovih najbližih jednostaničnih srodnika, Li i sur. (2020) uočili su da se njegova učestalost znatno razlikuje između vrsta, pri čemu odabrana vrsta hobotnice *Octopus bimaculoides* ima daleko najveću, kako je vidljivo na slici 2.

Značajno je to što do uređivanja najčešće dolazi upravo u živčanom tkivu, a veliki udio tih uređivanja rezultira nesinonimnom promjenom genetičkog koda, odnosno promjenom u aminokiselinskom slijedu proteina koji će nastati na temelju tog transkripta (Albertin i Simakov 2020). Liscovitch-Brauer i sur. (2017) pronašli su da je uređivanje prisutno u velikoj mjeri kod ionskih kanala i proteina uključenih u oslobađanje i recikliranje sinaptičkih vezikula. Upravo zbog toga se smatra da uređivanje pridonosi povećanoj plastičnosti i složenosti živčanog sustava hobotnica (Moldovan i sur. 2020). Liscovitch-Brauer i sur. (2017) također su pokazali da je uređivanje koje rezultira nesinonimnom promjenom genetičkog koda kod Coleoida mnogo češće nego kod ostalih vrsta. Broj nesinonimnih promjena gotovo je dvostruko veći, a taj omjer raste u korist nesinonimnih promjena kako raste i razina uređivanja. Taj porast pokazuje pozitivnu selekciju za visoko uređivana mjesta. Osim toga, ustanovili su da su razine uređivanja više, što su uređivana mjesta konzerviranija. U visoko konzerviranim regijama transkriptoma uređivanje je

prisutno u iznimno velikoj mjeri. Ovi rezultati upućuju na to da je RNA uređivanje adaptivno svojstvo, pri čemu su brojna mjesta za uređivanje pozitivno selektirana.



Slika 2. Razlike u učestalosti RNA uređivanja između odabranih vrsta predstavnika nekih većih koljena iz carstva Animalia i njihovih najbližih jednostaničnih srodnika. Učestalost RNA uređivanja izmjerena je kao broj mjesta za uređivanje RNA po milijun transkribiranih parova baza u genomu i njezina je vrijednost prikazana s desne strane točaka. Narančasto je uokvirena na taj način izmjerena učestalost RNA uređivanja u vrsti *O. bimaculoides*. Preuzeto i prilagođeno iz Li i sur. (2020).



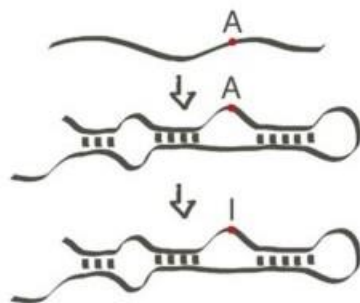
Liscovitch-Brauer i sur. (2017) pronašli su da je oko čak tisuću mjesta za uređivanje očuvano između glavonožaca. Za usporedbu, između sisavaca je očuvano samo oko dvadeset i pet mjesta za uređivanje. Pokazano je da su regije oko očuvanih mjesta za uređivanje, unutar jedne vrste, ali i između vrsta, također očuvane, što je vjerojatno posljedica dvolančane RNA strukture koja mora nastati kako bi došlo do uređivanja (Yablonovitch i sur. 2017). Tijekom stoljeća evolucije, ova mjesta su se očuvala, što ukazuje na njihovu iznimnu važnost za ove organizme.

### 3.2. Mjesta za RNA uređivanje

Kako bi mogli uređivati transkripte, ADAR enzimima potrebna su određena svojstva sekvenci koje se nalaze oko mjesta za uređivanje. Ipak, istraživanja pokazuju da je konsenzus sljedova tih sekvenci prilično slab. Najvažnijim svojstvom čini se nalaženje adenina koji će se uređivati unutar RNA heliksa koji stvara složene sekundarne strukture koje može sačinjavati slijed od preko tisuću baza. Zbog tog svojstva na pojedino mjesto za uređivanje mogu utjecati prilično udaljeni lokusi. Prosječna duljina regija koje utječu na pojedino mjesto za uređivanje ipak je nešto manja i iznosi od dvjesto do četiristo baza (Moldovan i sur. 2022).

Analizom rasprostranjenosti mjesta za uređivanje po transkriptima, Moldovan i sur. (2022) identificirali su tri različita tipa nakupina mjesta za uređivanje s različitim rasponima veličina. Analizom struktura RNA oko tih mjesta pronašli su da se većinom radi o petljama, izbočinama ili krivo sparenim bazama u sekundarnoj strukturi RNA. Uočeni obrasci strukture oko mjesta za uređivanje predlažu da se ona generalno nalaze u petljama i izbočinama, tj. nesparenim regijama okruženim stabilnim heliksima, kao što je prikazano na slici 3. Zbog toga se pretpostavlja da se nakupljanje mjesta za uređivanje može objasniti nekim čestim sekundarnim strukturama RNA na tim područjima.

Moldovan i sur. kao objašnjenje nakupljanja mjesta za uređivanje predložili su mogućnost kooperativnog djelovanja ADAR enzima na mjestima za uređivanje koja se nalaze blizu jedno drugome, kao i mogućnost da inozini koji nastaju uređivanjem stabiliziraju okolnu RNA strukturu, ili čak uzrokuju njezino savijanje u strukturu povoljniju za uređivanje, čime stvaraju povećanu vjerojatnost da će doći do uređivanja adenozina u njihovoj blizini.



Slika 3. Sekundarne strukture RNA potrebne za A-u-I uređivanje ADAR enzimima. Analizom sekundarnih struktura RNA na područjima oko mjesta za RNA uređivanje, pronađeno je da se većinom radi o petljama i izbočinama. Preuzeto iz Moldovan i sur. (2022).

U prvom objašnjenju koje su iznijeli Moldovan i sur. (2022) pretpostavlja se da ADAR enzimi mogu u nizu reakcija urediti više mjesta, ovisno o tome koliko su mjesta udaljena. U prilog toj teoriji ide činjenica da podjedinice ADAR enzima pokazuju kooperativno vezanje supstrata. Slična je pojava uočena kod npr. fosfataza, gdje zbog svojstava enzima i njegove kooperativne fosforilacije nastaju nakupine aminokiselina s fosforiliranim bočnim lancima. Ova teorija ne objašnjava nalaženje susjednih mjesta za uređivanje u istom stanju uređivanja, budući da ADAR enzimi ne mogu istovremeno uređivati dva susjedna adenina. Moguće je da RNA-vezujuća domena ADAR enzima proklizava i to onda rezultira uređivanjem susjednog adenina.

Drugo objašnjenje koje su iznijeli Moldovan i sur. (2022), po kojem se uređivanjem stabilizira okolna sekundarna struktura RNA, čime se povećava vjerojatnost uređivanja susjednih ili okolnih adenina, teško je provjeriti zbog nedovoljnog proučavanja strukturnih svojstava inozina. Ipak, smatra se da inozini stvaranjem baznih parova s citozinima mijenjaju okolnu strukturu RNA i povećavaju tendenciju stvaranja stabilne sekundarne strukture koja je povoljnija za uređivanje adenina koji se nalaze u blizini.

Moldovan i sur. (2022) utvrdili su svojom analizom nakupina mjesta za uređivanje da se mjesta za uređivanje koja se nalaze u slabo definiranim sekundarnim strukturama RNA koje obuhvaćaju veći broj nukleotida (oko 250) nalaze u malom broju na tom području. Manje (veličine oko 50 nt), stabilnije sekundarne strukture RNA u sebi imaju nešto veći broj mjesta za uređivanje, dok najmanje, najstabilnije strukture kao petlje i izbočine sadrže najveće nakupine mjesta za uređivanje, sadržavajući nekoliko susjednih uređivanih adenina.

### 3.3. Prednosti i nedostaci RNA uređivanja

Postoji nekoliko razloga zašto bi prirodna selekcija favorizirala uređivanje RNA kod hobotnica, umjesto evolucije utemeljene na promjenama u samoj DNA. Prvenstveno, ono pruža brži mehanizam stvaranja novih proteina čije nove oblike ili funkcije hobotnica može isprobati – prije će uočiti pogodnosti povoljnih promjena, a ako se radi o lošijem proteinu, promjena ipak nije trajna. Promjeni li se genetički kod u DNA, genom se dugotrajno mijenja i promjena se prenosi na iduće generacije. Uređivanje RNA omogućava kratkotrajnije adaptacije koje ne mogu negativno utjecati na buduće generacije organizama, što ih čini daleko manje riskantnim i opasnim. Također je korisno što uređivanje može biti vrlo selektivno, sa specifičnim promjenama u specifičnim tkivima ili uvjetima. Uređeni oblik proteina može postojati istovremeno s neuređenim oblikom, budući da se može uređivati i samo određeni udio transkripata (Di Cosmo i sur. 2018).

Mijenjanjem svoje RNA umjesto DNA, hobotnice se brže i lakše prilagođavaju na promjene u okolišu. Budući da te promjene nisu trajne, prilikom brzih promjena u okolišu brzo se mogu mijenjati i one same. Budući da su tijekom svoje evolucije bile suočene s visokom razinom predacije, složen živčani sustav koji se brzo razvija bio je velika prednost. Ako se gubitak ljuštore kroz koji su prošli predci hobotnica dogodio relativno brzo, promjene koje nastaju na samom genomu vjerojatno ne bi dovoljno brzo mogle dovesti do razvoja složenog mozga tijekom kratkog života hobotnice. Uređivanje RNA možda je bio jedini način za ostvarivanje potrebne raznolikosti proteina. Kod vrsta kao što su npr. primati zbog dugog je životnog vijeka potreban mozak koji će dugo trajati, te su oni imali vremena za razvoj velikih i složenih mozgova kojeg kod hobotnica zbog visoke predacije nad njima jednostavno nije moglo biti (Wang i Mohlhenrich 2019).

Budući da ADAR enzimi za pronalazak i uređivanje određenog mjesta na RNA koriste upravo okolne sljedove genetičkog koda, veliki postotak samog genoma hobotnica – procjenjuje se od 23 do 41 posto – otpada na mjesta za uređivanje i sljedove koji služe za njihovu identifikaciju. Ti se sljedovi ne smiju mijenjati, budući da u protivnom ADAR enzimi vjerojatno ne bi mogli pronaći mjesta za uređivanje. U blizini mjesta za uređivanje genetički polimorfizmi znatno su umanjeni, kao i stopa nastanka mutacija. Iz ovog razloga, genomi hobotnica zapravo evoluiraju sporije u usporedbi s drugim životinjama. Koliko god one same bile prilagodljive i promjenjive, genomi su im znatno postojaniji (Liscovitch-Brauer i sur. 2017).

Moguće je očekivati da će prisutnost tolikog broja mjesta za uređivanje dovesti do neželjenih učinaka, npr. do translacije proteina koji će izgubiti svoju funkciju, ili čak biti toksični za organizam. Smatra se da se zbog toga kod Coleoidea razvio poseban mehanizam smatanja proteina i provjere njihove kvalitete, ali tu je teoriju još potrebno istražiti (Liscovitch-Brauer i sur. 2017). U svakom slučaju, RNA uređivanje, posebno neuralnog transkriptoma, obavlja dovoljno važnu funkciju u ovim organizmima da bi se zadržalo u tolikoj mjeri, mijenjajući klasičnu evoluciju utemeljenu na promjenama u DNA.

### 3.4. Najčešće uređivani transkripti

Wang i Mohlhenrich (2019) analizirali su transkriptome četiri vrste Coleoidea - *Octopus vulgaris*, *Octopus bimaculoides*, *Doryteuthis pealeii*, i *Sepia officianalis*. Na temelju te analize odredili su gene koji su najveće potencijalne mete RNA uređivanja, a potrebno je provesti još istraživanja kako bi se utvrdio konkretan utjecaj uređivanja na njihove funkcije, i prava raznolikost proteina koja njime rezultira.

Drugi na popisu najvećih meta uređivanja je gen *HUWE1*, odgovoran za ubikvitin ligazu, ali i za kojeg je kod ljudi poznata uloga u regulaciji diferencijacije neurona, što bi moglo značiti da je RNA uređivanje ovog gena važno u razvoju živčanog sustava i kod Coleoidea. Od gena sa sličnim ulogama 43. na popisu je *PTPRD*, odgovoran za tirozin fosfatazu koja inducira diferencijaciju neurona. Na 22. mjestu je *HTT*, odgovoran za protein huntingtin, čije proširenje poliglutaminske domene kod ljudi dovodi do neurodegenerativne Huntingtonove bolesti. Također je zanimljiv za istaknuti gen *PLXNA4*, odgovoran za koreceptor koji modulira afinitet za stanice koje vode rast aksona. Ovi rezultati upućuju na povezanost uređivanja RNA i razvoja živčanog sustava, ali potrebno je još istraživanja kako bi se zaista utvrdio značaj uređivanja u hobotnicama i kako bi se bolje upoznao mehanizam iza razvoja njihovog složenog živčanog sustava.

#### 4. Proširenje genoma hobotnica

Filogenetske analize utemeljene na sekvenciranju genoma i transkriptoma glavonožaca utvrdile su da se podrazred Coleoidea odvojio od Nautiloidea tijekom kabrija, dok se superred Octopodiformes, kojem pripadaju hobotnice zajedno s vampirskom lignjom, odvojio od ostalih Coleoidea prije dvjesto sedamdeset milijuna godina. Većina gena pronađenih u njihovim genomima zadržano je od predaka, ali u određenim obiteljima gena pronađena su znatna proširenja (Albertin i Simakov 2020).

Sekvenciranjem genoma i nekoliko transkriptoma vrste *Octopus bimaculoides*, pronađeno je da su geni vezani za razvoj i živčani sustav slični onima mnogih bilateralnih beskralježnjaka, osim ogromnih proširenja u obiteljima gena za koje se prethodno smatralo da su proširene samo kod kralježnjaka – protokadherini i cinkovi prsti C2H2 tipa. Smatra se da je ovo proširenje moglo imati ključnu ulogu upravo u razvoju složenog živčanog sustava prisutnog u hobotnicama (Albertin i sur. 2015).

Protokadherini su najistaknutiji primjer genetički proširenih proteina kod hobotnica. Genom hobotnica sadrži sto šezdeset i osam gena koji kodiraju za protokadherine, proteine važne za adheziju i signalizaciju među stanicama koje se većinom nalaze u živčanom sustavu (Di Cosmo i sur. 2018). Tri četvrtine tih gena nalaze se u nakupinama na genomu, jedan iza drugog, a njihov je broj čak deset puta veći nego kod brojnih kralježnjaka, a nešto više od dvostruko veći nego kod sisavaca (Maselli i sur. 2020). Protokadherini građeni su od citoplazmatske domene, jedne transmembranske regije i šest ili sedam kadherina koji se nalaze izvan stanice. Za njih se smatra da stvaraju multimere unutar stanica važnih za međustanično povezivanje, omogućavajući tako svojim kombinacijama tisuće specifičnih interakcija. Pretpostavlja se da bi ovo složeno kombiniranje moglo imati važnu ulogu u razvoju živčanog sustava (Albertin i Simakov 2020). Prisutnost protokadherina u tkivu živčanog sustava hobotnica također ukazuje na njihovu važnu ulogu u održavanju organizacije njihovog živčanog sustava, slično kao kod kralježnjaka, služeći kao primjer konvergentne evolucije na molekularnoj razini (Di Cosmo i sur. 2018).

Moguće je da uz protokadherine djeluje i proširena obitelj G-protein vezanih receptora (eng. *G-protein-coupled receptors* – GPCR), koji su pronađeni u pipcima i koži *O. bimaculoides*, strukturama povezanim sa živčanim sustavom. GPCR su membranski proteini koji okidaju prijenos signala detekcijom raznih podražaja, uključujući kalcijeve i vodikove ione, hormone,

neurotransmitere i dr. Njihova je uloga važna u percepciji okoliša i regulaciji homeostaze. Proširenje obitelji GPCR organizmima omogućava veći kapacitet primanja informacija iz okoliša i bolju adaptaciju na njega. Budući da ovi receptori često djeluju uz druge adhezivne molekule, kao što su kadherini, smatra se da su potencijalno uključeni u vođenje aksona i plastičnost neurona (Ritschard i sur. 2019).

Osim protokadherinske obitelji gena, proširene su i one koje kodiraju za cinkove prste C2H2 tipa. Genom hobotnica sadrži gotovo tisuću osamsto gena iz ove obitelji. Za usporedbu, sisavci imaju od petsto do sedamsto. Cinkovi prsti C2H2 tipa sadrže nekoliko C2H2 domena koje svojom kombinacijom rezultiraju vrlo specifičnim vezanjem nukleinskih kiselina. C2H2 cinkovi prsti hobotnica obično sadrže od deset do dvadeset takvih domena, ali neki imaju čak i šezdeset. Cinkovi prsti C2H2 tipa jedni su od najčešćih DNA-vezujućih proteina kod eukariota, a smatra se da je kod hobotnica njihova uloga važna u određivanju sudbine živčanih stanica i njihovoj diferencijaciji zbog njihove visoke ekspresije pronađene tijekom embriogeneze, te u tkivu živčanog sustava (Albertin i sur. 2015).

#### 4.1. Retrotranspozoni u genomu hobotnica

Albertin i sur. (2015) pronašli su prilikom transkripcije transpozona hobotnica SINE (eng. *short interspersed elements*) retrotranspozone specifične hobotnicama visoko eksprimirane u tkivima živčanog sustava. Povišena ekspresija transpozona u tkivima živčanog sustava potencijalno ima važnu ulogu u učenju i pamćenju, kako je prethodno pokazano kod sisavaca i vinskih mušica. Smatra se da je aktivnost transpozona uključena u modifikaciji regulacije gena, a Albertin i sur. (2015) utvrdili su da je u živčanom sustavu hobotnica stupanj ekspresije gena u određenom tkivu u pozitivnoj korelaciji s količinom transpozona u tom tkivu. Moguće je da je ova korelacija posljedica pojačivača gena izvedenih od transpozona, ili pak veće tolerancije za inserciju transpozona blizu gena s manje tkivno-specifičnom regulacijom ekspresije.

Petrosino i sur. (2022) u prednjem i vertikalnom režnju mozga hobotnice pronašli su potencijalno aktivan LINE (eng. *long interspersed elements*) retrotranspozon; na sličnom mjestu kao i u ljudskom mozgu, što bi moglo ukazivati na važnu ulogu retrotranspozona u razvoju njihovih kognitivnih sposobnosti.

#### 4.2. miRNA u genomu hobotnica

Neki znanstvenici smatraju da je posttranskripcijska regulacija RNA potencijalno povezana s razvojem složenih živčanih sustava. Zolotarov i sur. (2022) zbog toga su proučili mikro RNA (miRNA) prisutne u tkivima hobotnice i pronašli veliko proširenje u njihovoj raznolikosti. Budući da se slično proširenje dogodilo i kod kralježnjaka, smatraju da su miRNA povezane s razvojem složenih mozgova životinja. miRNA koje su svojstvene hobotnicama bile su većinom eksprimirane u tkivu živčanog sustava. Također, analizom miRNA transkriptoma mozgova tek izleglih hobotnica utvrdili su da je većinski udio tih miRNA upravo onaj koji je svojstven njima, što pridonosi teoriji da miRNA sudjeluju u razvoju mozga hobotnice.

## 5. Adultna neurogeneza

Prilagodba ponašanja na mnogobrojne situacije na koje se u okolišu može naići zahtijeva visok stupanj plastičnosti živčanog sustava. Postojeće veze moraju se moći reorganizirati i moraju se dodati nove stanice. Procesom adultne neurogeneze u odraslim organizmima sa složenim živčanim sustavima dolazi do razvoja živčanih stanica – od neuralnih progenitora do novostvorenih aksona i dendrita (Bertapelle i sur. 2017).

Bertapelle i sur. (2017) koristili su hobotnicu kao modelni organizam za proučavanje adultne neurogeneze i pokazali proliferirajuće stanice u živčanom sustavu *O. vulgaris*. Korištenjem PCNA (eng. *proliferating cell nuclear antigen*) markera kako bi pratili diobu stanica, te citoplazmatske izoforme PARP1 (eng. *poli (ADP-ribose) polymerase 1*) kako bi pratili sinaptogenezu, detektirali su proliferirajuće stanice u najvećoj mjeri u vertikalnom i prednjem režnju mozga hobotnice, ali i u optičkim i olfaktornim režnjevima. Vertikalni i prednji režanj mozga hobotnice imaju važnu ulogu u učenju i pamćenju, dok optički i olfaktorni režanj služe integraciji vizualnih i kemijskih informacija koje osjetni organi detektiraju. Ovaj rezultat ukazuje na to da adultna neurogeneza u ovim područjima mozga pospješuje mogućnost hobotnica da obrađuju vizualne, taktilne i kemosenzorne informacije koje primaju iz okoliša kako bi mu se što bolje prilagodile. Budući da taksonomski vrlo udaljeni organizmi sa složenim živčanim sustavima dijele sposobnost adultne neurogeneze, smatra se da je ona važan proces za održavanje živčanog sustava, te za sposobnosti učenja i pamćenja.



## 6. Zaključak

Živčani je sustav hobotnica među najsloženijim kod beskralježnjaka. Omogućava im preciznu kontrolu nad brojnim mišićima njihovih krakova, te integraciju i obradu brojnih informacija koje svojim osjetilnim organima primaju iz okoliša. Ključnu ulogu u učenju i pamćenju imaju vertikalni i prednji režanj njihovog središnjeg mozga. Budući da su evoluirale u uvjetima visoke predacije, kod njih se brzo morao razviti složen živčani sustav sposoban brzo se prilagoditi na novonastale uvjete u okolišu kako bi preživjele. Važnu ulogu u razvoju njihovog složenog živčanog sustava ima RNA uređivanje. Najčešće se radi o A-u-I uređivanju pri kojem se adenzini prevode u inozine koje translacijska mašinerija čita kao gvanozine, zbog čega dolazi do promjene genetičkog koda. RNA uređivanje tako omogućava stvaranje raznolikih oblika proteina od samo jednog gena, pružajući hobotnicama veliku mogućnost adaptacije. Pokazano je da u genomu hobotnica postoji pozitivna selekcija za mjesta za uređivanje, te da su regije potrebne za njihovo prepoznavanje u velikoj mjeri očuvane u njihovom genomu, što dokazuje njihovu veliku važnost za ove organizme. Budući da je velik dio genoma posvećen tim očuvanim regijama, velik stupanj RNA uređivanja zapravo usporava promjenu samog genoma. Prilagodba na okoliš RNA uređivanjem koči klasičnu evoluciju utemeljenu na promjenama u DNA. Do RNA uređivanja najčešće dolazi u tkivu živčanog sustava, što upućuje na njegovu važnu ulogu u razvoju plastičnog i složenog živčanog sustava hobotnica. Sekvenciranjem genoma hobotnice pronađena su proširenja u određenim obiteljima gena za koje se smatra da bi mogli imati važnu ulogu u razvoju njihovih živčanih sustava. Radi se o protokadherinima i G-protein vezanim receptorima, važnim za organizaciju živčanog sustava, te o cinkovim prstima C2H2 tipa, važnim za diferencijaciju živčanih stanica. Pokazano je da je za održavanje živčanog sustava i njegovih sposobnosti učenja i pamćenja važna adultna neurogeneza – razvoj novih živčanih stanica u odraslim hobotnicama. Potrebno je još istraživanja kako bi se mogli bolje razumjeti molekularni mehanizmi iza razvoja jedinstvenih svojstava hobotnica i njihovih živčanih sustava. Daljnjim proučavanjem ovih organizama također bi se moglo produbiti naše razumijevanje razvoja složenih živčanih sustava i pojave visokih kognitivnih sposobnosti kod životinja.

## 7. Literatura

Albertin, C. B., i Simakov, O. (2020). Cephalopod Biology: At the Intersection Between Genomic and Organismal Novelties. *Annual Review of Animal Biosciences*, 8(1), 71–90.

Albertin, C. B., Simakov, O., Mitros, T., Wang, Z. Y., Pungor, J. R., Edsinger-Gonzales, E., Brenner, S., Ragsdale, C. W., i Rokhsar, D. S. (2015). The octopus' genome and the evolution of cephalopod neural and morphological novelties. *Nature*, 524(7564), 220–224.

Albertin, C. B., Medina-Ruiz, S., Mitros, T., Schmidbaur, H., Sanchez, G., Wang, Z. Y., Grimwood, J., Rosenthal, J. J. C., Ragsdale, C. W., Simakov, O., i Rokhsar, D. S. (2022). Genome and transcriptome mechanisms driving cephalopod evolution. *Nature Communications*, 13(1), 2427.

Allcock, A. L. (2017): Systematics of Cephalopods. U: Malhotra, A. (ur.) Evolution of Venomous Animals and Their Toxins. Toxinology. Springer, Dordrecht, str. 415-434.

Amodio, P., Boeckle, M., Schnell, A. K., Ostojíc, L., Fiorito, G., i Clayton, N. S. (2019). Grow Smart and Die Young: Why Did Cephalopods Evolve Intelligence? *Trends in Ecology & Evolution*, 34(1), 45–56.

Bertapelle, C., Polese, G., i di Cosmo, A. (2017). Enriched Environment Increases PCNA and PARP1 Levels in *Octopus vulgaris* Central Nervous System: First Evidence of Adult Neurogenesis in Lophotrochozoa. *Journal of Experimental Zoology Part B: Molecular and Developmental Evolution*, 328(4), 347–359.

Deryckere, A., Styfhals, R., Elagoz, A. M., Maes, G. E., i Seuntjens, E. (2021). Identification of neural progenitor cells and their progeny reveals long distance migration in the developing octopus' brain. *ELife*, 10.

Di Cosmo, A., Maselli, V., Polese, G. (2018): *Octopus vulgaris*: An Alternative in Evolution. U: Kloc, M., Kubiak, J. (ur.) Marine Organisms as Model Systems in Biology and Medicine. Results and Problems in Cell Differentiation, vol 65. Springer, Cham, str. 585-598.

Eisenberg, E., i Levanon, E. Y. (2018). A-to-I RNA editing — immune protector and transcriptome diversifier. *Nature Reviews Genetics*, 19(8), 473–490.

Elagoz, A. M., Styfhals, R., Maccuro, S., Masin, L., Moons, L., i Seuntjens, E. (2022). Optimization of Whole Mount RNA Multiplexed in situ Hybridization Chain Reaction With Immunohistochemistry, Clearing and Imaging to Visualize Octopus Embryonic Neurogenesis. *Frontiers in Physiology*, 13.

Grasso, F. W., i Basil, J. A. (2009). The Evolution of Flexible Behavioral Repertoires in Cephalopod Molluscs. *Brain, Behavior and Evolution*, 74(3), 231–245.

- Li, Q., Zhang, P., Li, J., Yu, H., Zhan, X., Zhu, Y., Qunfei, G., Tan, H., Lundholm, N., Garcia-Cuetos, L., Martin, M., Antó, M., Su, Y.-H., Ruiz-Trillo, I., Martindale, M., Yu, J.-K., Gilbert, M., i Zhang, G. (2020). On the origin and evolution of RNA editing in metazoans. <https://doi.org/10.1101/2020.01.19.911685>
- Liscovitch-Brauer, N., Alon, S., Porath, H. T., Elstein, B., Unger, R., Ziv, T., Admon, A., Levanon, E. Y., Rosenthal, J. J. C., i Eisenberg, E. (2017). Trade-off between Transcriptome Plasticity and Genome Evolution in Cephalopods. *Cell*, *169*(2), 191-202.e11.
- Maselli, V., Polese, G., Al-Soudy, A.-S., Buglione, M., i di Cosmo, A. (2020). Cognitive Stimulation Induces Differential Gene Expression in *Octopus vulgaris*: The Key Role of Protocadherins. *Biology*, *9*(8), 196.
- Moldovan, M., Chervontseva, Z., Bazykin, G., i Gelfand, M. S. (2020). Adaptive evolution at mRNA editing sites in soft-bodied cephalopods. *PeerJ*, *8*, e10456.
- Moldovan, M. A., Chervontseva, Z. S., Nogina, D. S., i Gelfand, M. S. (2022). A hierarchy in clusters of cephalopod mRNA editing sites. *Scientific Reports*, *12*(1), 3447.
- Petrosino, G., Ponte, G., Volpe, M., Zarrella, I., Ansaloni, F., Langella, C., di Cristina, G., Finaurini, S., Russo, M. T., Basu, S., Musacchia, F., Ristatore, F., Pavlinic, D., Benes, V., Ferrante, M. I., Albertin, C., Simakov, O., Gustincich, S., Fiorito, G., i Sanges, R. (2022). Identification of LINE retrotransposons and long non-coding RNAs expressed in the octopus brain. *BMC Biology*, *20*(1), 116.
- Ponte, G., Chiandetti, C., Edelman, D. B., Imperadore, P., Pieroni, E. M., i Fiorito, G. (2022). Cephalopod Behavior: From Neural Plasticity to Consciousness. *Frontiers in Systems Neuroscience*, *15*.
- Ritschard, E. A., Fitak, R. R., Simakov, O., i Johnsen, S. (2019). Genomic signatures of G-protein-coupled receptor expansions reveal functional transitions in the evolution of cephalopod signal transduction. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, *286*(1897), 20182929.
- Schmidbaur, H., Kawaguchi, A., Clarence, T., Fu, X., Hoang, O. P., Zimmermann, B., Ritschard, E. A., Weissenbacher, A., Foster, J. S., Nyholm, S. v., Bates, P. A., Albertin, C. B., Tanaka, E., i Simakov, O. (2022). Emergence of novel cephalopod gene regulation and expression through large-scale genome reorganization. *Nature Communications*, *13*(1), 2172.
- Schnell, A. K., Amodio, P., Boeckle, M., i Clayton, N. S. (2021). How intelligent is a cephalopod? Lessons from comparative cognition. *Biological Reviews*, *96*(1), 162–178.
- Schwarz, R., Piatkowski, U., i Hoving, H.J.T. (2018). Impact of environmental temperature on the lifespan of octopods. *Marine Ecology Progress Series*, *605*, 151-164.
- Shoshan, Y., Liscovitch-Brauer, N., Rosenthal, J. J. C., i Eisenberg, E. (2021). Adaptive Proteome Diversification by Nonsynonymous A-to-I RNA Editing in Coleoid Cephalopods. *Molecular Biology and Evolution*, *38*(9), 3775–3788.

- Tanner, A. R., Fuchs, D., Winkelmann, I. E., Gilbert, M. T. P., Pankey, M. S., Ribeiro, Â. M., Kocot, K. M., Halanych, K. M., Oakley, T. H., da Fonseca, R. R., Pisani, D., i Vinther, J. (2017). Molecular clocks indicate turnover and diversification of modern coleoid cephalopods during the Mesozoic Marine Revolution. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 284(1850), 20162818.
- van Giesen, L., Kilian, P. B., Allard, C. A. H., i Bellono, N. W. (2020). Molecular Basis of Chemotactile Sensation in Octopus. *Cell*, 183(3), 594-604.e14.
- Wang, M., i Mohlhenrich, E. (2019). Evolutionary Analysis of RNA Editing and Amino Acid Recoding in Cephalopods. <https://doi.org/10.1101/714394>
- Wang, Z. Y., i Ragsdale, C. W. (2019). Cephalopod Nervous System Organization. In *Oxford Research Encyclopedia of Neuroscience*. Oxford University Press.
- Yablonovitch, A. L., Deng, P., Jacobson, D., i Li, J. B. (2017). The evolution and adaptation of A-to-I RNA editing. *PLOS Genetics*, 13(11), e1007064.
- Zarella, I., Herten, K., Maes, G. E., Tai, S., Yang, M., Seuntjens, E., Ritschard, E. A., Zach, M., Styfhals, R., Sanges, R., Simakov, O., Ponte, G., i Fiorito, G. (2019). The survey and reference assisted assembly of the Octopus vulgaris genome. *Scientific Data*, 6(1), 13.
- Zolotarov, G., Fromm, B., Legnini, I., Ayoub, S., Polese, G., Maselli, V., Chabot, P., Vinther, J., Styfhals, R., Seuntjens, E., di Cosmo, A., Peterson, K., i Rajewsky, N. (2022). MicroRNAs are deeply linked to the emergence of the complex octopus brain. <https://doi.org/10.1101/2022.02.15.480520>
- Zullo, L., Eichenstein, H., Maiole, F., i Hochner, B. (2019). Motor control pathways in the nervous system of Octopus vulgaris arm. *Journal of Comparative Physiology A*, 205(2), 271–279.

## 8. Životopis

Zovem se Sara Šrepfler i rođena sam 20. 11. 2000. u Osijeku u Republici Hrvatskoj. U razdoblju od 2007. do 2015. godine pohađala sam Osnovnu školu Matije Petra Katančića u Valpovu. Od 2015. do 2019. godine pohađala sam Srednju školu Valpovo, smjer opća gimnazija. Nakon položene državne mature i završene gimnazije, 2019. sam godine upisala preddiplomski studij Molekularna biologija na Prirodoslovno-matematičkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.