

Mehanizmi uključeni u evoluciju spolnih kromosoma - opće prihvaćene teorije i nova alternativna paradigma

Protrka, Marta

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:217:939050>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-04**



Repository / Repozitorij:

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



Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Biološki odsjek

Marta Protrka

**Mehanizmi uključeni u evoluciju spolnih
kromosoma – opće prihvaćene teorije i nova
alternativna paradigma**

Završni rad

Zagreb, 2022.

University of Zagreb
Faculty of Science
Department of Biology

Marta Protrka

**Mechanisms of sex chromosome evolution-
classical theories and novel alternative
paradigm**

Bachelor thesis

Zagreb, 2022.

Ovaj završni rad je izrađen u sklopu studijskog programa Molekularne biologije na Zavodu za molekularnu biologiju Biološkog odsjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta u Zagrebu, pod mentorstvom prof. dr. sc. Višnje Besendorfer.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Biološki odsjek

Završni rad

Mehanizmi uključeni u evoluciju spolnih kromosoma – opće prihvaćene teorije i nova alternativna paradigma

Marta Protrka

Rooseveltov trg 6, 10000 Zagreb, Hrvatska

Spolni kromosomi definiraju se kao kromosomi koji sadrže spolno-određujuće gene koji preusmjeravaju razvoj jedinke na ženski ili muški spol. Teorije o njihovom nastanku i evoluciji pojavile su se još početkom 20. stoljeća i neke pretpostavke su prihvaćene i danas. Osnovna teorija o nastanku XX/XY heteromorfni spolnih kromosoma je o primarnoj pojavi gena koji je glavni regulator spola na jednom od autosoma te on i njegov homologni kromosom postaju spolni kromosomi. Predak na kojem se pojavljuju takvi spolni kromosomi smatra se ili hermafrodit ili jedinka odvojenih spolova koje determiniraju okolišni faktori. Zatim kroz niz genskih promjena, od kojih je najistaknutija inverzija, dolazi do supresije njihove rekombinacije. Zatim dolazi do degradacije Y kromosoma i pojave kompenzacijske doze. Analogno se objašnjava i ZZ/ZW sustav ženske heterogametnosti. Međutim novija istraživanja pokazuju kako evolucija spolnih kromosoma nije toliko linearna te se dovodi u pitanje mehanizam svake od pretpostavljenih stadija evolucije. Također kroz razvoj teorija o evoluciji spolnih kromosoma kroz prošlost bio je zanemaren i ekološki utjecaj koji se u novije vrijeme više istražuje. Ovaj rad predstavlja pregled i usporedbu nekih od glavnih točaka klasičnih i novijih teorija evolucije spolnih kromosoma.

Ključne riječi: spolni kromosomi, determinacija spola, kromosomski obrat, supresija rekombinacije, kompenzacijska doza

(20 stranica, 3 slike, 0 tablica, 65 literaturnih navoda, jezik izvornika: hrvatski)

Rad je pohranjen u Središnjoj biološkoj knjižnici

Mentor: prof. dr. sc. Višnja Besendorfer

BASIC DOCUMENTATION CARD

University of Zagreb
Faculty of Science
Department of Biology

Bachelor thesis

Mechanisms of sex chromosome evolution- classical theories and novel alternative paradigm

Marta Protrka

Rooseveltova trg 6, 10000 Zagreb, Croatia

Sex chromosomes are defined as chromosomes which contain sex-defining genes which direct the development of an individual to either the female or the male sex. Theories of their emergence and evolution were made at the beginning of the 20th century and some of them are considered valid, even today. The classical theory of the creation of XX/XY heteromorphic sex chromosomes is based on the emergence of a master sex-regulator on one of the autosomes by which it and its homolog became sex chromosomes. The ancestor which obtained such sex chromosomes is considered to be either a hermaphrodite or a species which has environmental sex determination. The next step is suppression of recombination through an assortment of different genetic changes, the most important one being inversion. Afterwards would be the degradation of the Y chromosome and the emergence of dosage compensation. The ZZ/ZW system of female heterogamety is explained accordingly. Despite classical theories having abundance of evidence, newer research shows that the evolution of sex chromosomes is not that linear, and the mechanisms of each stage are being questioned. Also, in forming classical theories of sex chromosomes evolution in the past the influence of ecology was often overlooked, which will be briefly touched upon here. This paper introduces a review and comparison of some key points in classical and alternative theories of sex chromosome evolution.

Keywords: sex chromosomes, sex determination, chromosome turnover, recombination suppression, chromosomal dosage compensation

(20 pages, 3 figures, 0 tables, 65 references, original in: Croatian)

Thesis is deposited in Central Biological Library.

Mentor: prof. dr. sc. Višnja Besendorfer

Sadržaj

1. Uvod	1
2. Pojava prvih spolnih kromosoma i genetičke determinacije spola.....	2
3. Kromosomski obrat	3
4. Supresija rekombinacije u evoluciji spolnih kromosoma	6
4.1. Supresija rekombinacije inverzijom.....	6
4.2. Supresija rekombinacije transpozonima	8
4.3. Supresija rekombinacije epigenetikom	8
6. Kompenzacijska doza	10
8. Ekološki utjecaj evolucije spolnih kromosoma	12
9. Zaključak	13
10. Literatura	14
11. Životopis.....	21

1. Uvod

Spol i spolno razmnožavanje pojam su koji se proteže kroz velik dio živog svijeta stoga je determinacija spola jedan od procesa koje je bitno proučiti. Determinacija spola može se dogoditi na više razina. Kod nekih jedinki on je ekološki određen. Primjerice, u mnogim gmazovima spol se određuju na temelju inkubacijske temperature jaja (Valenzuela i Lance 2004). Međutim, najznačajniji determinatori spola ostaju spolni kromosomi. Spolni kromosomi otkriveni su još početkom 20. stoljeća (Stevens 1905) i od tada se izvode istraživanja u svrhu otkrivanja njihovog nastanka, funkcioniranja i evolucije. Govoreći o evoluciji spolnih kromosoma težište ovog rada se stavlja na evoluciju kromosoma XX i XY muške heterozigotnosti te kromosoma ZZ i ZW ženske heterozigotnosti. Iako su utvrđeni i drugi načini genetske determinacije spola poput haplodiploidija i UV sustava determinacije, istraživanja teoretske ili eksperimentalne prirode nad njima su i dalje oskudna. Također, spolni kromosomi prisutni su i u biljkama, ali veliki broj istraživanja ipak stavlja fokus na animalne spolne kromosome pa je to predstavljeno u ovom radu uz izuzetak početka njihove evolucije.

Postoje opće prihvaćene teorije koje se većinom temelje na pojavi glavnog regulatora muškog spola na jednom od autosoma (Ohno 1967), koji će postati kromosom Y. Zatim se taj regulator udružuje s genima povoljnim za muški spol, a nepovoljni za ženski spol (Fisher 1931). Takvo udruženje na jednom kromosomu donosi evolucijsku prednost jer se geni nepovoljni za muški spol neće pojavljivati u jedinkama ženskog spola i obrnuto. Opisani proces jedan je od mogućih rješenja za početak represije rekombinacije između budućih spolnih kromosoma XY (Rice 1987). Nakon uspješno suprimirane rekombinacije slijedi degradacija kromosoma Y, pojava kompenzacijske doze (Muller 1947) te konačno gubitak kromosoma Y (Aitkin, Graves 2002). Takva linearna evolucija spolnih kromosoma ostaje potvrđena za neke vrste, no vrlo je bitno naglasiti kako novija istraživanja ukazuju na velik raspon mogućih alternativnih puteva.

2. Pojava prvih spolnih kromosoma i genetičke determinacije spola

Promatranjem razvitka spolnih kromosoma i jedinki odvojenih spolova u biljaka opće prihvaćena je teorija razvoja iz hermafrodita (Charlesworth i Charlesworth 1978). Charlesworthov model pretpostavlja da je za razvoj dioecije primarno potrebno uvesti faktor za mušku ili žensku sterilnost čime nastaje ginodioecija ili androdioecija. Pojam dioecija označava da biljke sadrže ili muške ili ženske rasplodne organe, dok je ginodioecija sustav koji se sastoji od hermafrodita i ženskih jedinki, a androdioecija analogno od hermafrodita i muških jedinki. Model također pokazuje da androdioecija zahtjeva strože uvjete od ginodioecije što se poklapa s eksperimentalnim podacima koji pokazuju da je androdioecija ekstremno rijetka pojava u biljnom svijetu i razvila se kasnije iz dioecije (Pannell 2002). Model zatim pretpostavlja pojavu faktora ženske sterilnosti na hermafroditnim jedinkama u ginodioecijskoj populaciji. Dakle u biljkama se smatra da je za pojavu jedinki s odvojenim spolovima potrebno uvođenje dva glavna regulatora, jedan za mušku i drugi za žensku sterilnost. Novija istraživanja pokazuju nešto drugačije rezultate. U dioecijskoj biljci *Mercurialis annua* uočeno je da biljke uzgajane u populaciji sa samo ženskim biljkama krenu razvijati muške cvjetove (Cossard i Pannell 2021). Takvi rezultati upućuju na plastičnost spolova dioecijskih biljaka i time na kompleksniji mehanizam determinacije spola od samog postojanja faktora muške ili ženske sterilnosti u genomu.

U životinjama evolucija spolnih kromosoma temelji se na već spomenutoj pojavi jednog glavnog gena regulatora (engl. Master gene regulator) koji usmjerava razvoj na muški ili ženski spol. U većini sisavaca gen čijim se prisustvom na kromosomu Y razvitak spola usmjerava u muški naziva se *Sry* (Sinclair i sur. 1990). U vrsti *Drosophila melanogaster* spol određuje doza gena *Sxl* (Maine i sur. 1985) i analogno u vrsti *Caenorhabditis elegans* se takav gen naziva *xol-1* (Rhind i sur. 1995). Osim tih rano određenih glavnih regulatorskih gena pojavljuju se još neki koji su zajednički različitim vrstama. Jedan takav gen je *dmrt1* koji upravlja spolom u vrstama *Xenopus laevis* (Yoshimoto i sur. 2008) *Gallus gallus* (Smith i sur. 2009) i *Cynoglossus semilaevis* (Chen i sur. 2014). Gen *tra* jedan je od gena vrlo bitnih za pravilno formiranje spola u jedinki *Drosophila melanogaster* iako nije glavni gen regulator. Međutim u drugim vrstama insekata poput *Musca domestica*, *Narsonia vitipennis* i *Apis mellifera* djeluje upravo kao glavni gen regulator (Bachtrog i sur. 2014). Iako se u tim organizmima rezultati poklapaju s originalnom pretpostavkom pokazano je kako svojstvo jednog glavnog regulatornog gena koji pokreće kaskadu gena karakterističnih za

određen spol ipak nije nužno pravilo živoga svijeta (Bachtrog i sur. 2014). Postoje primjeri u životinjskom svijetu kojima je determinacija spola poligenska. Poligenska determinaciju spola dokazana je u zebrici (*Danio rerio*) gdje spol određuje prag količine gena sa različitih dijelova genoma (Liew i sur. 2012.) Neovisno o postojanju jednog ili više glavnih regulatora spola sljedeći korak u evoluciji spolnih kromosoma je udruživanje regulatora sa već spomenutim genima koji su pogodni za jedan spol a nepovoljni za drugi. Taj proces naziva se spolni antagonizam. Spolni antagonizam usko je povezan sa spolno- specifičnom selekcijom. Spolno- specifična selekcija odnosi se na evolucijski proces selekcije, ali u ovom kontekstu povezana je sa zadržavanjem alela na određenom spolu kojim jedinka dobiva određenu prednost u usporedbi s drugima.

3. Kromosomski obrat

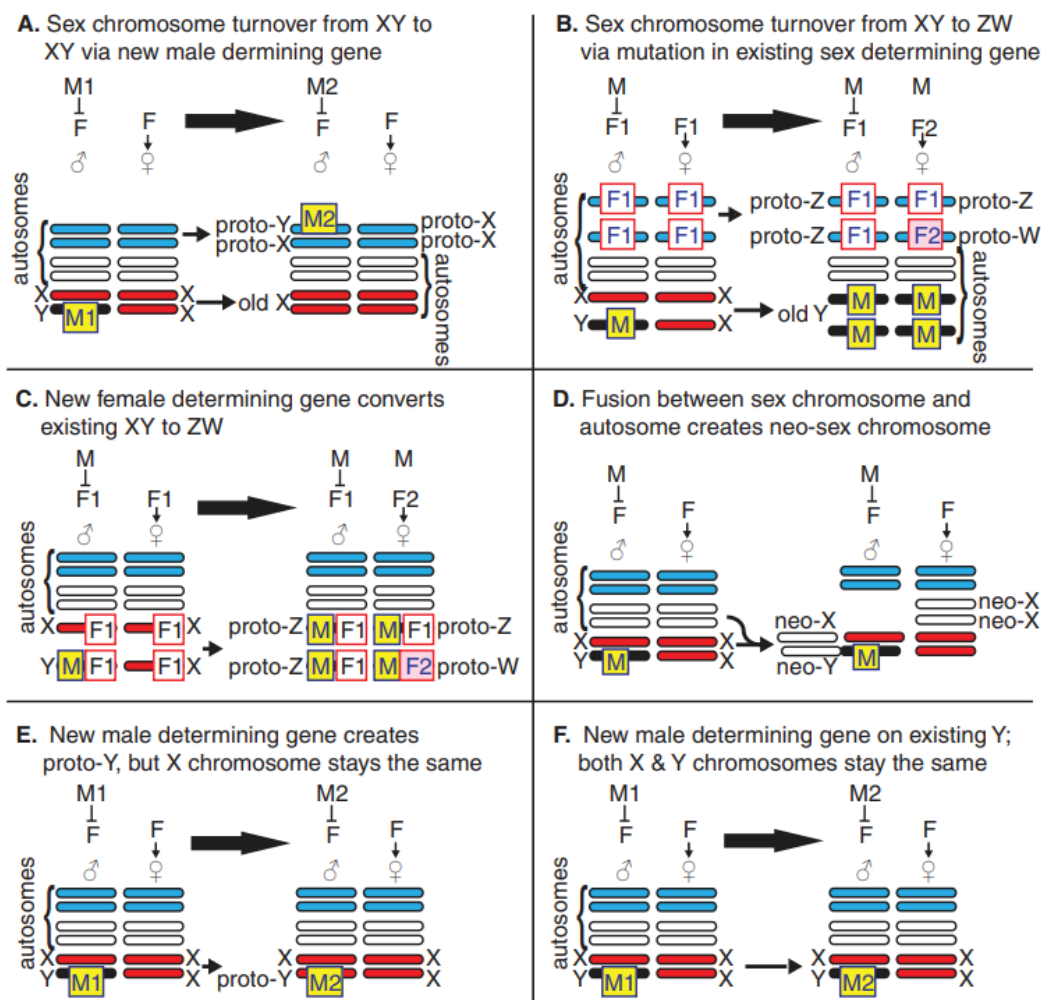
Nakon pojave glavnog regulatora spola dolazi do tzv. kromosomskog obrata (engl. „Turnover“). Obrat opisuje sam proces stvaranja novog spolnog kromosoma iz autosoma. U početku postoji kompeticija između starih i novih spolnih kromosomima. Međutim, ako u novim kromosomima XY postoji evolucijska prednost u obliku povećanog „fitnessa“ oni će postati spolni determinatori, a stari spolni kromosomi postaju autosomi (Lande i sur. 2001). Takva prednost može biti bilo koja karakteristika koja je povoljna za npr. muški spol i time spajanjem gena za određivanje spola i gena koji je selektivno povoljan za taj spol ostvaruje se evolucijska prednost.

Postoje tri opće prihvaćene teorije o mehanizmu kromosomskog obrata (**Slika 1A-C**), ali na temelju novijih istraživanja pretpostavljeno je i nekoliko alternativnih rješenja (**Slika 1E-F**) (Meisel 2020).

Prvi mehanizam koji objašnjava nastanak modernih spolnih kromosoma temelji se na sustavu s spolnim kromosomima XY (**Slika 1A**). Objasnjava kako pojavom novog gena za određivanje muškog spola na autosomu on postaje kromosom proto-Y te njegov homologni kromosom proto-X. Stari kromosomi XY postaju autosomi. Takav mehanizam potvrđen je kao evolucijska putanja razvoja današnjih kromosoma XY roda *Drosophila* (Vicoso i Bachtrog, 2013). Drugi mehanizam govori o nastanku ZW sustava ženske heterzigotnosti iz kromosomskog sustava XY (**Slika 1B**). Pojavom dominantne mutacije za determinaciju ženskog spola na jednom od autotosoma, on postaje kromosom proto W i njegov homologni kromosom proto-Z. Kromosomi XY u tom slučaju

postaju autosomi. Takav primjer dokazan je u ribama iz porodice ciklida (Roberts i sur. 2009). Istraživanje je pokazalo da je gen povezan s novom determinacijom spola odgovoran za specifično obojenje ženki. Mutacija fenotipa OB vrste *Labeotropheus fuelleborni* uvela je boju kojom se jedinke manje ističu u okolišu što je povoljno za ženke, ali nepovoljno za mužjake. Mužjaci se u populaciji ciklida oslanjaju na žarka obojenja što im predstavlja prednost u razmnožavanju (Konings 2007). U populacijama s fenotipom OB spolna determinacija je ženski određena i prelazi sa sustava XY na ZW. Treći opće prihvaćen mehanizam obrata (**Slika 1C**) se također temelji na tranziciji sa sustava XY na sustav ZW spolne determinacije. Međutim u trećem mehanizmu se novo determinacijsko svojstvo pojavljuje na kromosomu X ili Y te se zadržavaju kromosomi koji su povezani sa spolom. Primjer spomenutog mehanizma javlja se u žabama *Rana rugosa* i *R. esculenta* kojima je spol određen kromosomima ZW, dok ostali predstavnici roda *Rana* posjeduju kromosome XY (Miura 2007). Mogući mehanizam je također i fuzija postojećeg spolnog kromosoma sa jednim od autosoma (**Slika 1D**). Stvaranje kromosoma neo-X i neo-Y fuzijom s autosomima je također opisano u jednoj vrsti roda *Drosophila* (Steinemann, Steinemann 1998).

Richard Meisel (2020) predstavlja novu alternativnu paradigmu (**Slika 1E-F**) na temelju analize spolnih kromosoma riba i insekata. Glavna razlika njegove paradigme je da u sustavu s postojećim kromosomima XY nastaje novi kromosom Y, a X ostaje ne promijenjen. Jedan od dva predstavljena mehanizma (**Slika 1E**) je da se na kromosomu X pojavio novi gen regulator za muški spol i time dio populacije kromosoma X postaje proto-Y. Primjer objašnjene tranzicije nalazi se u kućnoj muhi (*Musca domestica*) (Meisel i sur. 2017). U više vrsta muha pojavljuje se novi gen *Mdmd* koji određuje muški spol na različitim kromosomima (Sharma i sur. 2017). Pojavom gena *Mdmd* na autosomu potvrđuju se prethodno objašnjene teorije o evoluciji kromosoma proto-X i proto-Y iz autosoma. Međutim u kućnoj muhi gen *Mdmd* pojavljuje se i na kromosomu X te on postaje proto-Y. Ostale kopije kromosoma X ostaju nepromijenjeni kromosom X. Druga opcija je da se novi gen regulator za muški spol pojavio na kromosomu Y te on postaje proto-Y, a sve kopije kromosoma X ostaju nepromijenjene.



Slika 1 Mehanizmi kromosomskog obrata (Meisel 2020). M predstavlja gen koji određuje muški spol, F predstavlja gen koji određuje ženski spol. A) Primjer nastanka novog gena M2 na autosomu, koji preuzima determinaciju muškog spola za koju je do tad bio zaslužan M1 te nastanak novih spolnih kromosoma (proto-X i proto-Y). B) Primjer nastanka novog gena F2 na autosomu koji preuzima determinaciju spola i preusmjerava razvoj u ženski spol čime nastaje sustav determinacije ZW. C) Tranzicija u sustav ZW nastankom novog gena F2 na kromosomu Y čime on postaje kromosom W, a ostali kromosomi kromosom Z. D) Nastanak kromosoma neo-Y fuzijom kromosoma Y i jednog od autosoma, kromosomi homologni tom autosomu postaju neo-X. E) Pojavom novog gena M2 na kromosomu X nastaje proto-Y, dok ostale kopije kromosoma X ostaju iste. F) Novi gen M2 pojavljuje se na kromosomu Y i preuzima determinaciju spola, ali nema druge promjene u kromosomima.

Meisel predlaže i istraživanja na tri različite taksonomske skupine-Pseudocrenilabrinae cichlids, Ranidae i Oryziias. Pretpostavlja da one mogu biti potvrda njegove paradigme jer su u više vrsta unutar skupina utvrđeni isti kromosomi kao spolni. Tvrdi da ako se unutar skupina utvrdi pojava novog gena za determinaciju spola, ali kromosomi X ili Z ostaju isti kao i u zadnjem zajedničkom pretku da je to potvrda njegove hipoteze o postojanju alternativnih mehanizama kromosomskog obrata.

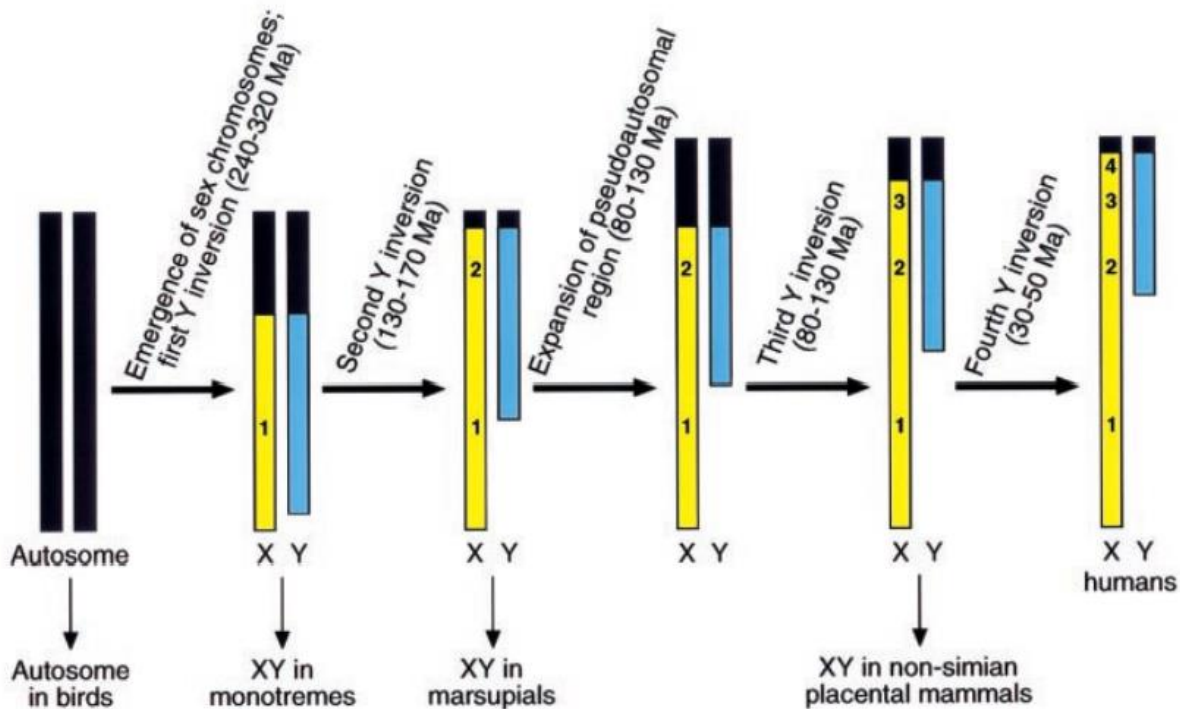
4. Supresija rekombinacije u evoluciji spolnih kromosoma

Mnogi spolni kromosomi, pa tako i ljudski kromosomi XY su heteromorfni. Heteromorfnost kromosoma označava da su morfološki različiti i između njih velikim dijelom ne može doći do homologne rekombinacije (Koller i Darlington 1934). Smatra se da je kroz evoluciju heteromorfni spolni kromosoma prvo došlo do supresije rekombinacije zbog koje je došlo do degeneracije kromosoma Y. Takva suprimirana rekombinacija je imala evolucijsku prednost jer uz nedostatak rekombinacije geni koji određuju spol i geni koji su povoljni za taj spol, a nepovoljni za suprotni ostaju povezani. S obzirom da u tom slučaju kromosom Y nema drugu kopiju na njemu je došlo do nakupljanja mutacija zbog kojeg dolazi i do njegove degeneracije. U ženskom spolu i dalje može doći do homologne rekombinacije kromosoma X te zato kod njega ne dolazi do degeneracije. Razlog zbog kojeg je došlo do represije rekombinacije i dalje nije u potpunosti utvrđen. Jedna od prvih teorija je da se nakupljanjem gena sa suprotnim učincima za pojedini spol onemogućilo razmjenjivanje genskom materijala kromosoma X i Y (Bull 1983). Tu teoriju spolnog antagonizma kao glavnog čimbenika podržava i Rice-ov model (Rice 1987).

4.1. Supresija rekombinacije inverzijom

Trenutna najraširenija teorija, koja je prvi put predložena još 1965. godine (Bowen 1965), je da je do supresije rekombinacije došlo zbog inverzije na kromosomima. Pretpostavlja se da se prvom inverzijom djelomično spriječila rekombinacija. Zatim su potrebne dodatne inverzije koje povećavaju ne homologno područje i smanjuju rekombinirajuće - pseudoautosomalno područje. Analizom lokalizacije homolognih gena na ljudskim kromosomima X i Y predložene su četiri klase (engl. Stratum) na kromosomu X (Lahn i Page 1999). Iz analize bilo je moguće grupirati gene po evolucijskom vremenu diferencijacije varijanti gena na kromosomima X i Y u četiri kategorije. Uočeno je kako su po toj grupaciji geni uredno posloženi na kromosomu X. Rezultati

vode do zaključka kako su se dogodile četiri jasne inverzije dijelova kromosoma Y od kojih se inverzija dijela kromosoma koji pripada klasi 1 na kromosomu X dogodila najranije. Komparativnim analizama predačkih kromosoma X i Y u ostalim skupinama kralježnjaka predloženo je i vrijeme svake od mogućih inverzija na kromosomu Y. Shema evolucije ljudskih kromosoma X i Y inverzijom iz predložene teorije prikazana je **Slikom 2**. Teorija se također slaže s prethodnim da zbog onemogućene rekombinacije dolazi do postupne degradacije kromosoma Y.



Slika 2. Evolucija represije rekombinacije inverzijom ljudskih spolnih kromosoma (Lahn i Page 1999) Svakom od inverzija smanjuje se pseudoautosomalno područje (označeno crnom bojom) i povećava područje specifično za kromosom X (žuto) i Y (plavo). (Ma- Million years ago - prije milijun godina)

Međutim novija istraživanja upućuju na to kako je inverzija ipak moguća posljedica nedostatka rekombinacije, a ne njezin uzrok (Furman i sur. 2020). Iako je dokazana veća količina inverzija u nerekombinirajućim regijama, pokazano je također kako veća područja suprimirane rekombinacije mogu opstati u evolucijskom vremenu bez velikih strukturnih promjena (Sun i sur. 2017).

4.2. Supresija rekombinacije transpozona

Zbog sumnje u inverziju kao uzroka supresije rekombinacije spolnih kromosoma predloženi su alternativni mehanizmi. Jedan od mogućih mehanizama je pomoću transpozona. Transpozoni su pokretni genetički elementi prisutni u mnogim skupinama živog svijeta, i prokariota i eukariota. Svojim premještanjem u genomu mogu uzrokovati veće kromosomske rearanžmane poput insercijske inaktivacije gena, translokacija, inverzija, delecija i duplikacija. Poznato je kako, između ostalog, ugradnjom transpozona često dolazi do utišavanja područja genoma u kojem se ugradio. Takvim utišavanjem može doći do supresije i rekombinacije područja u blizini transpozona i njihovog dodatnog nakupljanja (Furman i sur. 2020). Istraživanja su pokazala kako novonastali spolni kromosomi sadrže veće količine direktnih ponavljanja (Na i sur. 2014). Direktno ponavljajuće sekvence često nastaju kao posljedica mehanizma ugradnje transpozona (Ahmed i Liang 2012). Direktnih dokaza za ulogu transpozona u supresiji rekombinacije je malo, ali je svakako zanimljiva teza za buduća istraživanja.

4.3. Supresija rekombinacije epigenetikom

Još jedan predloženi mehanizam supresije rekombinacije je pomoću epigenetičkih regulatora. Epigenetičke promjene na molekuli DNA ili histonima poznate su kao vrlo bitni regulatori transkripcije u eukariotima (Cedar i Bergman 2009). Hipotezu povezanosti metilacije molekule DNA i supresije rekombinacije koja vodi do heteromorfosti spolnih kromosoma predložio je Gorelick (2003). Predlaže da je prvi korak u evoluciji heteromorfih spolnih kromosoma bio diferencirana metilacija. Poznato je kako metilacija promotorskih regija u molekuli DNA utišava gene i vodi do heterokromatina te time i sprječava rekombinaciju. Gorelick smatra kako je budući degenerirani kromosom Y bio jače metiliran te je to spriječilo rekombinaciju s kromosomom X i doveo do nakupljanja mutacija. Također je poznato kako deaminacijom metiliranog citozina nastaje timin. Deaminacija je čest mehanizam nastajanja spontanih mutacija u genomu. To vodi do zaključka da povećana količina metiliranog citozina može dovesti do povećane stope mutacija što se smatra jednim od bitnih faktora prilikom evolucije degeneriranog kromosoma Y. Njegovom teorijom se također podrazumijeva da nije potreban jedan glavni gen regulator spola, već diferencirana metilacija može stvoriti produkte gena koji su specifični za spol. Smatra da je u početnom pretku hermafrodita bila dovoljna metilacijom potaknuta supresija gena specifičnih za jedan od spolova što bi rezultiralo jedinkom suprotnog spola.

5. Degeneracija kromosoma Y/W

Usprkos uvrijeđenosti teorije o neizbježnosti heteromorfnosti i degeneraciji kromosoma Y (W), postoje mnogi dokazi koji upućuju na suprotno. Smatralo se kako su homomorfni kromosomi isključivo evolucijski mlađi i još nisu prošli faze supresije rekombinacije što je bilo pokazano u mnogim skupinama životinja kao na primjer u zmijama (Beçak i sur. 1964). Dokazi koji upućuju na suprotne zaključke nalaze se u spolnim kromosomi koji su evolucijski stari, ali su i dalje homomorfni i posjeduju mogućnost rekombinacije. Istraživanja na bezgrebenkama emuima, koje imaju nediferencirane spolne kromosome Z i W pokazuje diferenciranu ekspresiju zajedničkih gena u muškom i ženskom spolu (Vicoso i sur. 2013). Takva selektivna ekspresija ovisno o spolu može biti razlog nedostatku potrebe za rekombinacijom i zadržavanju homomorfni spolnih kromosoma. Takvi alternativni mehanizmi potrebni su u ženskim heterogametnim sustavima kromosoma ZZ/ZW. U prirodi je poznato da je selekcija prilikom razmnožavanja izraženija kod ženki te zbog toga postoji jači selektivni pritisak na mužjake. U kromosomima XX/XY se supresijom rekombinacije može postići potpuno vezanje gena koji određuju muški spol i gena koji su za njega povoljni čime se nadjačava selektivni pritisak. Međutim ZZ mužjaci ne mogu izvršiti takvo potpuno vezanje supresijom rekombinacije jer i ženke posjeduju kromosom Z. Stoga je potrebno sagledati alternativne mehanizme poput predloženog.

Također, u prošlosti je često mišljenje bilo da u heteromorfni spolnim kromosomima degeneracija kromosoma Y neizbježno vodi do njegovog potpunog gubitaka ili lake zamjene drugim spolnim kromosom (Aitkin i Graves 2002). Dokazi koji su doveli do negiranja teorija o neizbježnoj degeneraciji kromosoma Y bili su otkivanje esencijalnih gena za mušku vijabilnost čije su kopije prisutne samo na kromosomu Y (Bellott i sur. 2014).

6. Kompenzacijska doza

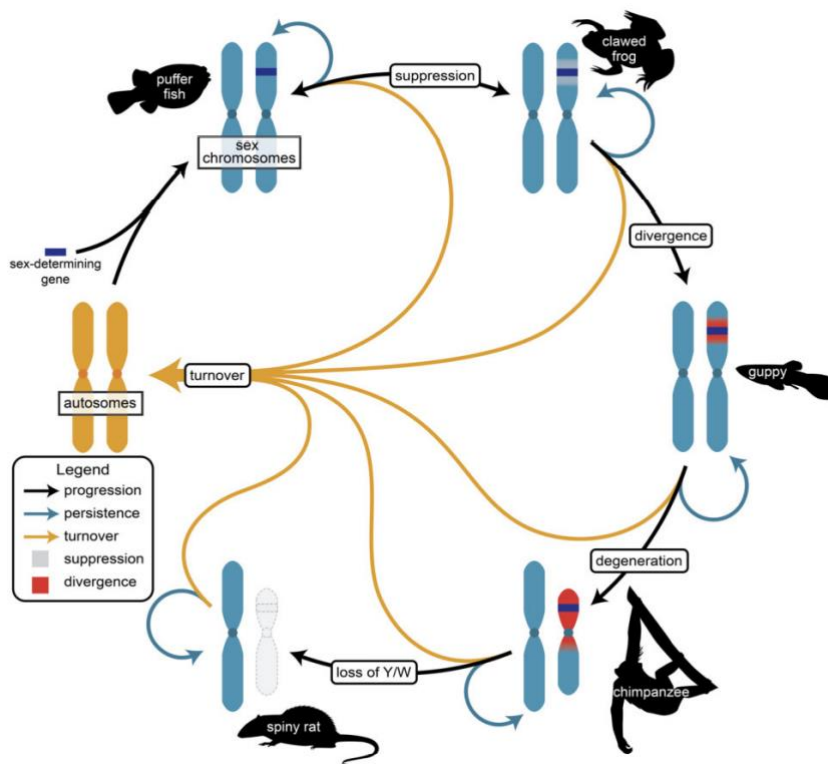
Degeneracijom jednog od spolnih kromosoma nakon prekinute rekombinacije postavlja se pitanje kako se održava ravnoteža u ekspresiji gena homogamatnog XX/ZZ i heterogametnog XY/ZW spola. S obzirom da homogametni spol ima dvije kopije gena na kromosomu X/Z, dok heterogametni ima samo jednu problem se nalazi u potencijalno različitim dozama esencijalnih gena u suprotnim spolovima.

Prve hipoteze vezane za kompenzacijsku dozu temeljene su na hiperaktivnosti muškog kromosoma X, kojim je on dvostruko transkripcijski aktivniji od ženskog. Dokaz za tu teoriju nađen je u vinskoj mušici, gdje je utvrđena veća količina eukromatina na muškom kromosomu X nego na ženskom (Dobzhansky 1956). Eukromatin je transkripcijski aktivno područje molekule DNA. U isto vrijeme utvrđen je i mehanizam kompenzacijske doze u sisavcima u obliku potpune inaktivacije jednog od kromosoma X. Barr i Bertram (1949) su u stanicama neurona uočili nakupine heterokromatina u mačjim ženskim stanicama kojih nije bilo u muškim stanicama pa su nakupine hiperkondenziranog kromosoma X nazvane Barrova tjelešca. Mehanizam potpune kompenzacijske doze utvrđen je i u mnogim drugim skupinama organizama poput nekih vrsta gmazova (Rupp i sur. 2016) i riba (Darolti i sur. 2019).

Međutim, u mnogim organizmima uočena je djelomična kompenzacijska doza. Djelomična kompenzacijska doza temelji se na regulaciji pojedinačnih gena, a ne njihove veće skupine ili cijelih kromosoma. Istraživanja na pticama pokazuju da je omjer genske ekspresije kromosoma Z naprema gena autosoma čak do 40% veća u nekih vrsta muških jedinki sa kromosomima ZZ u usporedbi sa ženskim ZW jedinkama (Itoh i sur. 2007) što vodi do zaključka da nema značajne kompenzacijske doze. Međutim u istom istraživanju pokazano je kako u mnogim vrstama ipak postoji neki oblik kompenzacije doze, ali postavlja se pitanje je li ona specifična za kromosom Z ili funkcionira na globalnoj razini zajedno sa kompenzacijskim mehanizmima autosoma. Povezanost kompenzacijske doze spolnih kromosoma i autosoma predložen je kao pomoćni mehanizam hiperekspresiji kromosoma X u mušicama, *Drosophila* (Malone i sur. 2012). Takvi rezultati ukazuju na to da cjelovita kompenzacijska doza možda nije nužna jer mnogi geni nisu značajno osjetljivi na dozu, a oni koji jesu ne zahtijevaju kompenzacijski mehanizam povezan sa cijelim kromosomom (Mank i sur. 2011).

7. Ciklus spolnih kromosoma

Zbog svih prethodno objašnjenih mehanizama i njihovih iznimaka Furman i sur. (2020) predlažu shemu ciklusa spolnih kromosoma (**Slika 3**). Starije teorije govore o linearnoj evoluciji (**Slika 2**) svih spolnih kromosoma. Linearna evolucija sastoji se od stvaranja novog spolno determinirajućeg svojstva na autosomu koji tada postaju spolni kromosomi. Sljedeći korak je supresija rekombinacije između spolnih kromosoma, degeneracija kromosoma Y(W) te konačan gubitak kromosoma Y. Furman i sur. predlažu ciklički proces u kojim je navedeni tijek događaja moguć, ali ne jedini ishod. Posebno naglašavaju rezultate novijih istraživanja koji govore o učestalosti kromosomskog obrata te naglašavaju kako je u bilo kojem trenutku ciklusa moguć i događa se. Furman i sur. naglašavaju kako su neke utvrđene teorije svakako točne za neke vrste, no nemoguće je sažeti jednu univerzalnu teoriju o evoluciji svih spolnih kromosoma.



Slika 3. Ciklus spolnih kromosoma (Furman i sur. 2020). Tijek evolucijske spolnih kromosoma po klasičnim teorijama (crna strelica) počinje sa poprimanjem spolno određujućeg svojstva, zatim slijedi supresija rekombinacije, divergencija spolnih kromosoma, degeneracija kromosoma Y/W te njegov gubitak. Žutim strelicama prikazan je kromosomski obrat u bilo kojoj fazi. Također je moguće ustaljenje kromosoma (plava strelica) u svim fazama.

8. Ekološki utjecaj evolucije spolnih kromosoma

Za kraj je potrebno obratiti pažnju na utjecaj vanjskih čimbenika u evoluciji spolnih kromosoma. Za kromosomski obrat i njihovo zadržavanje mogu biti zaslužni intrinzični faktori koji podrazumijevaju bolje fiziološko funkcioniranje u jednom spolu. Ekološki faktori koji utječu na evoluciji su razni čimbenici okoliša poput temperature, nadmorske visine, dostupnosti hrane i sl. (Meisel, 2021). Jedan primjer spolne selekcije određene okolišem već je spomenut u kromosomskom obratu u ribama iz porodice ciklida (Roberts i sur. 2009). Tu je boja okoliša potaknula kromosomski obrat i zadržavanje novog alela koji uzrokuje slično obojenje okolišu u ženki riba. Na muške jedinke bi spomenuti alel djelovao negativno jer kod njih postoji težnja da se istaknu jer su pod većim selektivnim pritiskom prilikom razmnožavanja. Stoga je alel ostao spolno vezan za ženski spol na kromosomu W. Unutar porodice ciklida zabilježena je dinamična evolucija spolnih kromosoma, često potaknuta pigmentacijom i također poligenska (Ser i sur. 2010).

Temperatura kao determinator spola poznat je u slučaju gdje temperatura inkubacije jaja određuje spol svih krokodila i većine kornjača (Bull, 1980). Spomenute skupine nemaju razvijene spolne kromosome. Međutim nađeni su primjeri temperaturne determinacije spola u vrstama koje posjeduju i spolne kromosome. U pticama (kromosomi ZZ/ZW) iz porodice *Megapodiidae* pokazano je da se pri temperaturi inkubacije od 31°C izlegne statistički značajno veći broj muških jedinki i obrnuto pri 36°C ženskih jedinki (Göth, Booth, 2005). U istom istraživanju predlažu da bi jedan mogući mehanizam takvog ishoda bio selektivno preživljavanje embrija odgovarajućeg spola za određenu temperaturu. Zaključeno je kako je temperaturna determinacije vjerojatan pređak genskoj determinaciji kod reptila, ali kako je moguća i reverzija na temperaturnu determinaciju u određenim uvjetima (Sarre i sur. 2004). Zabilježeni su i primjeri promjene spola potaknute okolišem. Istraživanje na reptilima (Hollelay i sur. 2015) pokazalo je potpuni prijelaz sa genetičke determinacije spola kromosomima ZZ i ZW na temperaturnu determinaciju. Pokazali su potpuni gubitak kromosoma W u jednoj generaciji na temperaturama iznad 33,4°C u laboratorijskim uvjetima. Daljnja istraživanja na tom polju iznimno su potrebna zbog trenutnih promjena u okolišu potaknuta globalnim zatopljenjem. Izmjerenim povećanjem temperatura u svijetu na iskazanim i sličnim primjerima može doći do nepovoljnih omjera u spolovima što može

imati negativan utjecaj na preživljenje mnogih vrsta, osobito gmazova na kojima su najviše istaknuti navedeni fenomeni (Sinervo i sur. 2010).

9. Zaključak

Evolucija spolnih kromosoma je usprkos prvim teorijama vrlo dinamičan i plastičan proces. Za ljudske kromosome XY ostaje prihvaćena teorija kojom jedan od autosoma u prvom koraku evolucije stekne glavni gen regulator muškog spola *Sry* i postaje kromosom Y. Za neke organizme nađen je analogni gen, no u mnogim vrstama nije. Smatra se da je razlog tomu to da u mnogim vrstama determinacija spola nije određena jednim glavnim determinatorom već interakcijama nekoliko različitih gena. Ako se naveden gen i njegova lokacija zadrži dolazi do tzv. kromosomskog obrata (engl. Turnover). Nastajanje novih spolnih kromosoma iz autosoma jedan je od klasičnih mehanizama kromosomskog obrata kojim je objašnjen i nastanak sustava ZZ/ZW spolne determinacije prijelazom iz sustava XX/XY u sustavu ZZ/ZW. Alternativne paradigme temelje se na obratu s već postojećih spolnih kromosoma i zadržavanju predačkih kromosoma X. Za potvrdu alternativnih teorija potrebno je još eksperimentalnih dokaza. Sljedeći korak je supresija rekombinacije između kromosoma X i Y. Mehanizam same supresije rekombinacije i dalje nije u potpunosti utvrđen. Mogući mehanizam je prvotno predstavljena inverzija većih dijelova kromosoma za koju novija istraživanja pokazuju da je vjerojatniji uzrok nego posljedica. Drugi predloženi mehanizmi su supresija transpozona ili metilacijom. Nakon supresije rekombinacije može, ali ne mora doći do degradacije kromosoma. Pokazani su neki evolucijski stariji spolni kromosomi koji su i dalje morfološki vrlo slični. U nekim primjerima degradacija kromosoma Y dovodi do njegovog potpunog gubitka, ali utvrđeno je da je to više iznimka nego pravilo jer su i degradirani spolni kromosomi vrlo bitni u normalnom razvoju muške jedinke. Kompenzacijska doza također je jedan od mehanizama koji se smatrao neizbježnim u evoluciji spolnih kromosoma, no i za njega su nađeni mnogi primjeri koji pokazuju minimalnu kompenzaciju djelovanjem na pojedinačne gene slično kako je genska doza regulirana za sve autosomalne gene. Svi navedeni mehanizmi i njihove iznimke sažete su priloženim ciklusom spolnih kromosoma (**Slika 3**) kao alternativno rješenje za dosad predstavljenu linearnu evoluciju spolnih kromosoma. Na svim mehanizmima i teorijama i dalje je potrebno izvršiti dodatna istraživanja za njihovo dublje razumijevanje. Također, s obzirom na trenutne klimatske promjene u svijetu bitno je obratiti pažnju na mehanizam i zastupljenost ekološkog utjecaja na determinaciju

spola zbog kojeg može doći do novih prijetnja izumiranju mnogih vrsta. Sve u svemu s obzirom da je spolno razmnožavanje jedan od glavnih sastavnica održavanja živog svijeta, a spolni kromosomom njegov bitan faktor vrlo je bitno razumjeti od kuda potječu i kako se razvijaju i napreduju.

10.Literatura

Abbott J.K., Nordén A.K., Hansson B. (2017). Sex chromosome evolution: historical insights and future perspectives. *Proc. Biol. Sci.* 17;284(1854):20162806. <https://doi.org/10.1098/rspb.2016.2806>.

Ahmed M., Liang P. (2012). Transposable elements are a significant contributor to tandem repeats in the human genome. *Comp. Funct. Genomics.* 2012;2012:947089. <https://doi.org/10.1155/2012/947089>.

Aitkin R.J., Graves J.A.M. (2002). Human spermatozoa: the future of sex. *Nature* 415: 963. <https://doi.org/10.1038415963a>

Bachtrog D., Kirkpatrick M., Mank J.E., McDaniel S.F., Pires J.C., Rice W., Valenzuela N. (2011). Are all sex chromosomes created equal? *Trends. Genet.* 27(9): 350-7. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2011.05.005>.

Bachtrog D., Mank J.E., Peichel C.L., Kirkpatrick M., Otto S.P., et al. (2014). Sex Determination: Why So Many Ways of Doing It? *PLoS. Biol.* 12(7): e1001899. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001899>

Baker S., Belote. J. M. (1983). Sex determination and dosage compensation in *Drosophila melanogaster* *Ann. Rev. Genet.* 77: 345-393. <https://doi.org/10.1146/annurev.ge.17.120183.002021>

Barr M. L., Bertram E. G. (1949). A morphological distinction between neurones of the male and female, and the behaviour of the nucleolar satellite during accelerated nucleoprotein synthesis. *Nature* 163(4148): 676. <https://doi.org/10.1038/163676a0>

Beçak, W., Beçak, M.L., Nazareth, H.R.S. et al. (1964). Close karyological kinship between the reptilian suborder serpentes and the class aves. *Chromosoma* 15: 606–617 <https://doi.org/10.1007/BF00319994>

Bellott, D., Hughes, J., Skaletsky, H. et al. (2014). Mammalian Y chromosomes retain widely expressed dosage-sensitive regulators. *Nature* 508: 494–499 <https://doi.org/10.1038/nature13206>

Bull J. (1980). Sex determination in reptiles. *Q. Rev. Biol.* 55: 3–21.

Bull J. J., (1983). *Evolution of Sex Determining Mechanisms*. Benjamin/Cummings, Menlo Park, CA

Bowen S.T. (1965). The genetics of *Artemia salina*, V. Crossing-over between the X and Y chromosomes. *Genetics* 52: 695– 710. <https://doi.org/10.1093/genetics/52.3.695>

Cedar H., Bergman Y. (2009). Linking DNA methylation and histone modification: patterns and paradigms. *Nat. Rev. Genet.* 10(5): 295-304. <https://doi.org/10.1038/nrg2540>.

Charlesworth B. (1978). Model for evolution of Y chromosomes and dosage compensation. *Proc. Natl. Acad. Sci .U S A.* 75(11): 5618-22. <https://doi.org/10.1073/pnas.75.11.5618>.

Charlesworth, B., Charlesworth, D. (1978). A Model for the Evolution of Dioecy and Gynodioecy. *Am. nat.* 112(988): 975–997.

Charlesworth D., Charlesworth B.(1980). Sex differences in fitness and selection for centric fusions between sex-chromosomes and autosomes. *Genet. Res.* 35(2): 205-14 <https://doi.org/10.1017/s0016672300014051>.

Chen S., Zhang G., Shao C., Huang Q., Liu G., Zhang P., Song W., An N., Chalopin D., et al. (2014). Whole-genome sequence of a flatfish provides insights into ZW sex chromosome evolution and adaptation to a benthic lifestyle. *Nat. Genet.* 46(3): 253-60. <https://doi.org/10.1038/ng.2890>.

Cossard G.G., Pannell J.R. (2021). Enhanced leaky sex expression is an adaptive plastic response to pollen limitation in the dioecious plant *Mercurialis annua*. *J. Evol. Biol.* 34(2): 416–422 <https://doi.org/10.1111/jeb.13720>

Darolti I., Wright A.E., Sandkam B.A., Morris J., Bloch N.I., Farré M., Fuller R.C., Bourne G.R., Larkin D.M., Breden F., Mank J.E. (2019). Extreme heterogeneity in sex chromosome differentiation and dosage compensation in livebearers. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 116(38): 19031-19036. <https://doi.org/10.1073/pnas.1905298116>.

Dobzhansky T. (1956). The X-chromosome in the larval salivary glands of hybrids *Drosophila insularis* × *Drosophila tropicalis*. *Chromosoma* 8: 691–698. <https://doi.org/10.1007/BF01259527>

Ellegren H. (2011). Sex-chromosome evolution: recent progress and the influence of male and female heterogamety. *Nat. Rev. Genet.* 12: 157–166 <https://doi.org/10.1038/nrg2948>

Fisher R.A. (1931). The evolution of dominance. *Biol. Rev.* 6: 345– 368. <https://doi.org/10.1111/j.1469-185X.1931.tb01030.x>

Furman B.L.S, Metzger D.C.H., Darolti I., Wright A.E., Sandkam B.A., Almeida P., Shu J.J., Mank J.E., (2020). Sex Chromosome Evolution: So Many Exceptions to the Rules. *Genome Biol. Evol.* 12(6): 750-763. <https://doi.org/10.1093/gbe/evaa081>.

Gorelick R. (2003). Evolution of dioecy and sex chromosomes via methylation driving Muller's ratchet. *Biol. J. Linn. Soc.* 80(2): 353–368 <https://doi.org/10.1046/j.1095-8312.2003.00244.x>

Göth A., Booth D.T. (2005). Temperature-dependent sex ratio in a bird. *Biol. Lett.* 22:1(1): 31-3. <https://doi.org/10.1098/rsbl.2004.0247>.

Grognet P., Bidard F., Kuchly C., Tong LC., Coppin E., Benkhali JA., Couloux A., Wincker P., Debuchy R., Silar P. (2014). Maintaining two mating types: structure of the mating type locus and its role in heterokaryosis in *Podospora anserina*. *Genetics* 197(1): 421-32. <https://doi.org/10.1534/genetics.113.159988>.

Holleley CE., O'Meally D., Sarre SD., Marshall Graves JA., Ezaz T., Matsubara K., Azad B., Zhang X., Georges A. (2015). Sex reversal triggers the rapid transition from genetic to temperature-dependent sex. *Nature* 523(7558): 79-82. <https://doi.org/10.1038/nature14574>.

Itoh Y., Melamed E., Yang X., Kampf K., Wang S., Yehya N., Van Nas A., Replogle K., Band MR., et al (2007). Dosage compensation is less effective in birds than in mammals. *J. Biol.* 6(1): 2. <https://doi.org/10.1186/jbiol153>.

- Koller P.C., Darlington C.D. (1934). The genetical and mechanical properties of the sex-chromosomes I. *Rattus norvegicus*, male. *J. Genet.* 29: 159–173.
- Konings A. (2007). *Malawi Cichlids in their Natural Habitat*. 4. Cichlid Press; El Paso, TX: pp. 19–20.
- Lahn B.T., Page D.C. (1999). Four evolutionary strata on the human X chromosome. *Science* 286(5441): 964–967 <https://doi.org/10.1126/science.286.5441.964>.
- Lande R., Seehausen O., van Alphen J.J.M. (2001). Mechanisms of rapid sympatric speciation by sexreversal and sexual selection in cichlid fish. *Genetica* 112: 435–443
- Leder E.H., Cano J.M., Leinonen T., O'Hara R.B., Nikinmaa M., Primmer C.R., Merilä J. (2010). Female-biased expression on the X chromosome as a key step in sex chromosome evolution in threespine sticklebacks. *Mol. Biol. Evol.* 27(7): 1495–503. <https://doi.org/10.1093/molbev/msq031>.
- Liew, W. C., Bartfai, R., Lim, Z., Sreenivasan, R., Siegfried, K. R., & Orban, L. (2012). Polygenic sex determination system in zebrafish. *PloS. One.*, 7(4): e34397. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034397>
- Maine E.M., Salz H.K., Cline T.W., Schedl P. (1985). The Sex-lethal gene of *Drosophila*: DNA alterations associated with sex-specific lethal mutations. *Cell* 43: 521–529.
- Malone J.H., Cho D.Y., Mattiuzzo N.R., Artieri C.G., Jiang L., Dale R.K., Smith H.E., McDaniel J., Munro S., Salit M., Andrews J., Przytycka TM., Oliver B. (2012). Mediation of *Drosophila* autosomal dosage effects and compensation by network interactions. *Genome Biol.* 13(4): 28. <https://doi.org/10.1186/gb-2012-13-4-r28>.
- Mank J.E., Hosken D.J., Wedell N. (2011). Some inconvenient truths about sex chromosome dosage compensation and the potential role of sexual conflict. *Evolution* 65(8): 2133–44. <https://doi.org/10.1111/j.1558-5646.2011.01316.x>.
- Meisel, R. P., (2020). Evolution of Sex Determination and Sex Chromosomes: A Novel Alternative Paradigm. *BioEssays.* 42(9): e1900212. <https://doi.org/10.1002/bies.201900212>

- Meisel, R.P. (2021). Ecology and the Evolution of Sex Chromosomes. *J. Evol. Biol.* <https://doi.org/10.32942/osf.io/p3s7e>
- Meisel, R. P., Gonzales, C. A., & Luu, H. (2017). The house fly Y Chromosome is young and minimally differentiated from its ancient X Chromosome partner. *Genome. Research.* 27(8): 1417–1426. <https://doi.org/10.1101/gr.215509.116>
- Miura, I. (2007). An Evolutionary Witness: the Frog *Rana rugosa* Underwent Change of Heterogametic Sex from XY Male to ZW Female. *Sex. Dev.* 1(6): 323–331.
- Muller H.J. (1947): Evidence of the precision of genetic adaptation. *Harvey. Lect.* 43:165 – 229.
- Na J.K, Wang J, Ming R. (2014). Accumulation of interspersed and sex-specific repeats in the non-recombining region of papaya sex chromosomes. *BMC. Genomics* 15(1):335. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-15-335>.
- Ohno S. (1967). *Sex chromosomes and sex-linked genes*. New York:Springer.
- Pannell J.R. (2002). The evolution and maintenance of androdioecy. *Annu. Rev. Ecol. Evol. Syst.* 33: 397–425.
- Rhind N.R., Miller L.M., Kopczynski J.B., Meyer B.J. (1995). *Xol-1* acts as an early switch in the *C. elegans* male/hermaphrodite decision. *Cell* 80: 71–82.
- Rice W. R. (1984). Sex Chromosomes and the Evolution of Sexual Dimorphism. *Evolution* 38(4): 735–742. <https://doi.org/10.2307/2408385>
- Rice W. R. (1987). The Accumulation of Sexually Antagonistic Genes as a Selective Agent Promoting the Evolution of Reduced Recombination between Primitive Sex Chromosomes. *Evolution* 41(4): 911–914. <https://doi.org/10.2307/2408899>
- Roberts R.B., Ser J.R., Kocher T.D. (2009). Sexual conflict resolved by invasion of a novel sex determiner in Lake Malawi cichlid fishes. *Science* 13;326(5955): 998-1001. <https://doi.org/10.1126/science.1174705>.
- Rupp S.M., Webster T.H., Olney K.C., Hutchins E.D., Kusumi K., Wilson Sayres M.A. (2017). Evolution of Dosage Compensation in *Anolis carolinensis*, a Reptile with XX/XY Chromosomal Sex Determination. *Genome. Biol. Evol.* 9(1): 231-240. <https://doi.org/10.1093/gbe/evw263>.

- Sarre S.D., Georges A., Quinn A. (2004). The ends of a continuum: genetic and temperature-dependent sex determination in reptiles. *Bioessays*. (6):639-45. <https://doi.org/10.1002/bies.20050>.
- Ser J.R., Roberts R.B., Kocher T.D. (2010). Multiple interacting loci control sex determination in lake Malawi cichlid fish. *Evolution* 1;64(2): 486-501. <https://doi.org/10.1111/j.1558-5646.2009.00871.x>.
- Sharma, A., Heinze, S. D., Wu, Y., Kohlbrenner, T., Morilla, I., Brunner, C., Bopp, D. (2017). Male sex in houseflies is determined by *Mdmd*, a paralog of the generic splice factor gene CWC22. *Science* 356(6338): 642–645. <https://doi.org/10.1126/science.aam5498>
- Sinclair A.H., Berta P., Palmer M.S., Hawkins J.R., Griffiths B.L., Smith M.J., Foster J.W., Frischauf A.M., Lovell-Badge R., Goodfellow P.N. (1990). A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. *Nature* 346(6281): 240-4. <https://doi.org/10.1038/346240a0>.
- Sinervo B., Méndez-de-la-Cruz F., Miles D.B., Heulin B., Bastiaans E., Villagrán-Santa Cruz M., Lara-Resendiz R., Martínez-Méndez N., Calderón-Espinosa M.L., et al. (2010). Erosion of lizard diversity by climate change and altered thermal niches. *Science* 328(5980): 894-9. <https://doi.org/10.1126/science.1184695>.
- Smith C.A., Roeszler KN., Ohnesorg T., Cummins DM., Farlie PG, et al. (2009). The avian Z-linked gene DMRT1 is required for male sex determination in the chicken. *Nature* 461: 26
- Smith G., Chen YR., Blissard GW., Briscoe AD. (2014). Complete dosage compensation and sex-biased gene expression in the moth *Manduca sexta*. *Genome Biol. Evol.* 6(3): 526-37. <https://doi.org/10.1093/gbe/evu035>
- Steinemann M, Steinemann S. (1998). Enigma of Y chromosome degeneration: neo-Y and neo-X chromosomes of *Drosophila miranda* a model for sex chromosome evolution. *Genetica*. 102-103(1-6): 409-20.
- Stevens N.E. (1905). Studies in spermatogenesis with especial reference to the accessory chromosome. Carnegie Institute of Washington, Publication no. 36: 1– 32.

Sun, Y., Svedberg, J., Hiltunen, M. et al. (2017). Large-scale suppression of recombination predates genomic rearrangements in *Neurospora tetrasperma* . Nat. Commun. 8: 1140 <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01317-6>

Valenzuela, N., Lance, V. (2004). Temperature-dependent sex determination in vertebrates. Smithsonian Books Washington, DC.

Vicoso, B., & Bachtrog, D. (2013). Reversal of an ancient sex chromosome to an autosome in *Drosophila* . Nature 499(7458): 332–335. <https://doi.org/10.1038/nature12235>

Vicoso B., Kaiser VB., Bachtrog D. (2014). Sex-biased gene expression at homomorphic sex chromosomes in emus and its implication for sex chromosome evolution. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 110(16): 6453-8. <https://doi.org/10.1073/pnas.1217027110>.

Vicoso B., Emerson JJ., Zektser Y., Mahajan S., Bachtrog D. (2013). Comparative sex chromosome genomics in snakes: differentiation, evolutionary strata, and lack of global dosage compensation. PLoS. Biol. 11(8): e1001643. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001643>.

Yoshimoto, S., Okada, E., Umemoto, H., Tamura, K., Uno, Y., Nishida-Umehara, C., Matsuda, Y., Takamatsu, N., Shiba, T., Ito, M. (2008). A W-linked DM-domain gene, DM-W, participates in primary ovary development in *Xenopus laevis*. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 105(7): 2469–2474. <https://doi.org/10.1073/pnas.0712244105>

11. Životopis

Rođena sam u Zagrebu, 28.11.2000. godine. Nakon završetka osnovne škole 2015. godine upisujem Prvu gimnaziju Zagreb. Tijekom srednjoškolskog obrazovanja sudjelovala sam na Državnom natjecanju iz logike. Međutim pri upisu na fakultet prevladava zanimanje za prirodoslovne znanosti te 2019. godine upisujem Prirodoslovno-matematički fakultet u Zagrebu, smjer Molekularna biologija. Tijekom studiranja volontirala sam na Noći muzeja 2020. godine u Prirodoslovnom muzeju u Zagrebu.