



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Corso di Laurea
SCIENZE BIOLOGICHE

DINAMICA DELL'EVOLUZIONE DEI CROMOSOMI SESSUALI DEI
VERTEBRATI: DALLE UGUALI DIMENSIONI AI GIGANTE E NANI

DYNAMICS OF VERTEBRATE SEX CHROMOSOME EVOLUTION:
FROM EQUAL SIZE TO GIANTS AND DWARFS

Tesi di Laurea di:
Marcucci Lucia

Lucia Marcucci

Docente Referente
Chiar.ma Prof.ssa Giorgia Gioacchini

Giorgia Gioacchini

Sessione AUTUNNALE

Anno Accademico 2022-2023



- SESSO: Il complesso dei caratteri anatomici, morfologici, fisiologici (e negli organismi umani anche psicologici) che determinano e distinguono tra gli individui di una stessa specie, animale o vegetale, i maschi dalle femmine e viceversa.
- L'esistenza di sessi diversi diventa fondamentale nel processo della RIPRODUZIONE SESSUALE, in cui si forma una progenie in seguito all'unione di gameti che provengono da individui geneticamente diversi.
- Per cui devono esistere dei meccanismi per determinare il SESSO nei vari organismi

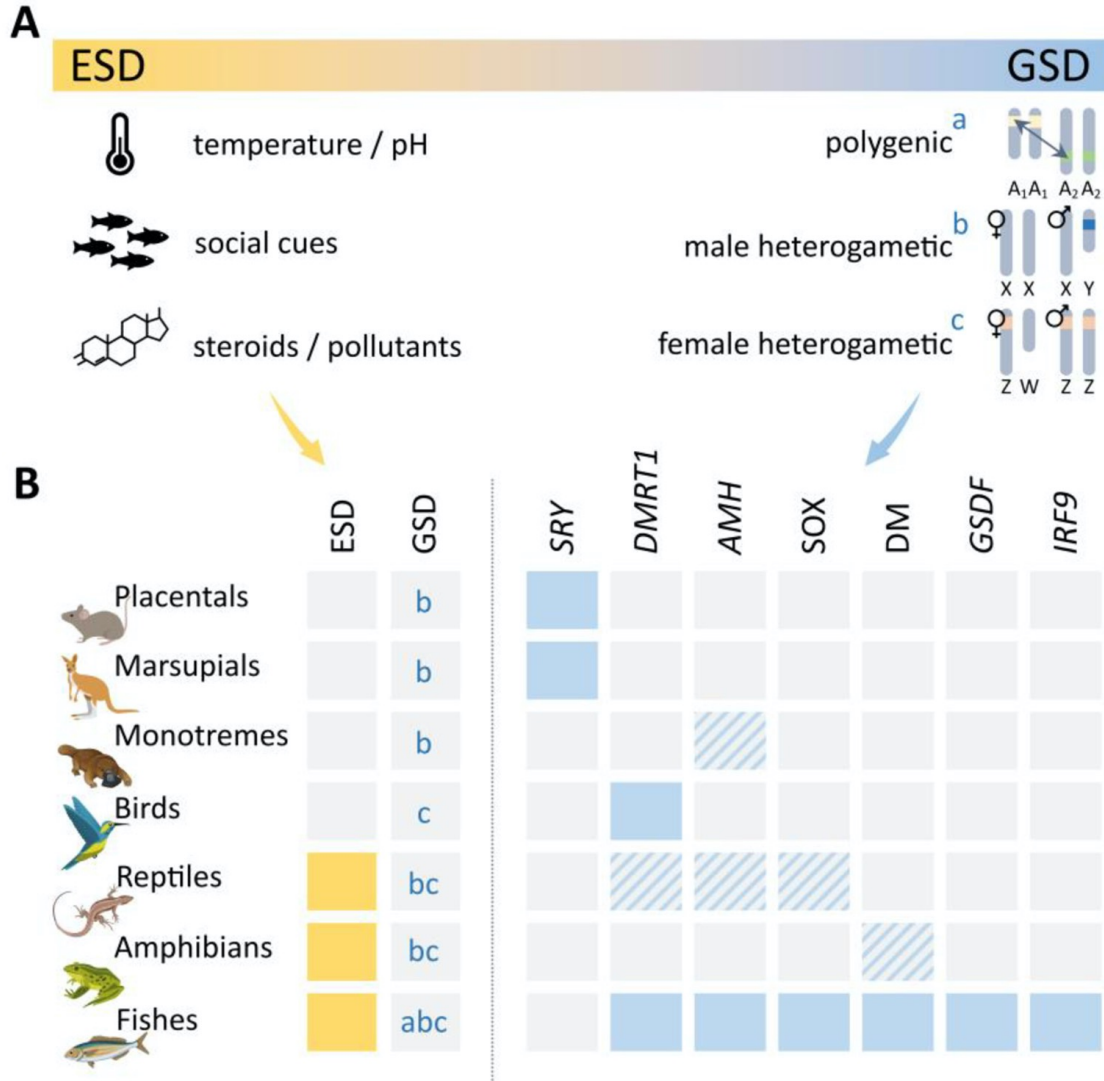
MASCHIO O FEMMINA?

DETERMINAZIONE AMBIENTALE DEL SESSO

- Nella determinazione ambientale del sesso c'è un fattore ambientale, come temperatura, ore di luce o di buio, ph, che influenza l'espressione di determinati geni, che poi portano allo sviluppo di un maschio o di una femmina.
- Si divide in:
 - METAGAMICA O PROGAMICA
 - EFFETTO SOGLIA O EFFETTO GRADUALE

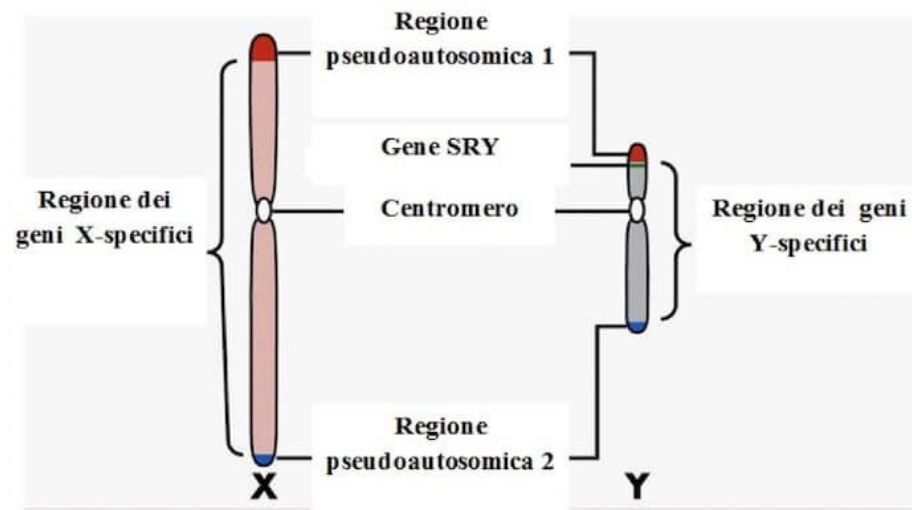
DETERMINAZIONE GENETICA

- Nella determinazione genetica del sesso intervengono i cromosomi sessuali, che sono dei cromosomi in cui compare un gene che è importante nella determinazione del sesso e che può avere un effetto di gene dominante o dosaggio dipendente.
- Esistono due principali sistemi di cromosomi sessuali:
 - Il sistema XX/XY
 - Il sistema ZW/ZZ



- Questa immagine mostra quali meccanismi di determinazione del sesso intervengono nei vari gruppi dei vertebrati.
- Possiamo notare che la determinazione ambientale del sesso la ritroviamo solo nei rettili, anfibi e pesci, ma questi possono anche avere una determinazione genetica, con i relativi cromosomi sessuali.
- Sono anche indicati alcuni dei geni ritenuti responsabili della determinazione del sesso, ad esempio nel caso dei mammiferi è il gene SRY.

COME SI ORIGINANO I CROMOSOMI SESSUALI?



- Il modello classico presuppone che i cromosomi sessuali abbiano origine da una coppia di autosomi, in cui a un certo punto dell'evoluzione compare il gene che determina il sesso. L'emergere di questo gene innesca la differenziazione dei cromosomi protosessuali, che accumulano geni legati al sesso. In concomitanza con l'accumulo di questi geni avviene la soppressione della ricombinazione tra X e Y o Z e W. Questo porta alla divergenza e all'eteromorfismo dei cromosomi sessuali. Questi processi lasciano solo alcune regioni ricombinanti tra i due cromosomi le PAR.

- Durante lo sviluppo dei cromosomi sessuali quello che avviene è che si accumulano cambiamenti deleteri sui cromosomi Y e W e questo è tollerato perché X e Z forniscono corrispondenti copie intatte dei geni, che sono sufficienti per le funzioni genetiche. Una volta che un gene ha perso la sua funzione sul cromosoma Y o W questo degenera e la sua sequenza di DNA scomparirà in un processo definito cricchetto di Muller. Il suo spazio può essere sostituito da elementi trasponibili o pezzi di autosomi ma a lungo termine questo costringerà Y o W a ridurre le dimensioni come si può osservare nei mammiferi e negli uccelli. La progressiva perdita di geni nel cromosoma Y o W introduce degli squilibri nel dosaggio genico tra i sessi, nel senso che il sesso omogametico avrà due copie di un gene, mentre quello eterogametico solo una. Per compensare a questa disparità, nel sesso omogametico si svilupperanno dei meccanismi di compensazione del dosaggio genico.
- Per quanto riguarda i cromosomi sessuali dei vertebrati si può osservare una notevole plasticità, infatti si passa da cromosomi eteromorfi, con Y puntiformi ed eterocromatiniche, a casi in cui X e Y sono omeomorfi, a casi ancora più eccezionali in cui rappresentano i cromosomi più grandi dell'intero cariotipo.





Y nei MAMMIFERI:

per quanto riguarda i mammiferi i cromosomi sessuali sono altamente eteromorfi, il cromosoma Y è piccolo e eterocromatinico. Alcune eccezioni le troviamo nei roditori



W negli UCCELLI:

Il cromosoma W negli uccelli, come nei mammiferi, è generalmente di piccole dimensioni e altamente eterocromatinico. Ci sono differenze tra uccelli paleognati e neognati



Y e W nei RETTILI:

In questo gruppo è presente una grande varietà di cromosomi sessuali, da Y o W di grandi dimensioni perché hanno accumulato sequenze di DNA ripetitivo a casi in cui sono microcromosomi.



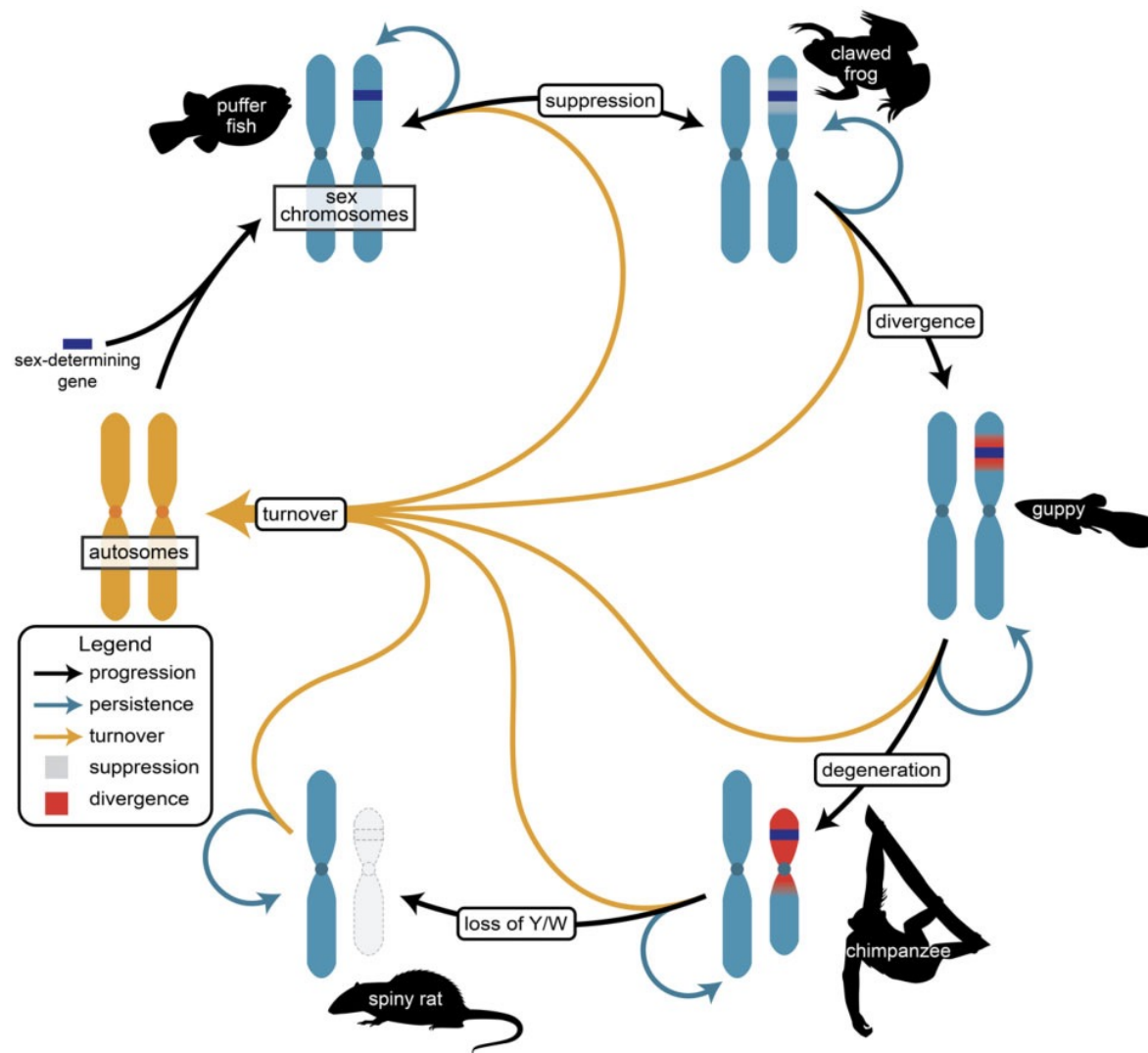
Y e W negli ANFIBI:

nella maggioranza dei casi i cromosomi sessuali sono omeomorfi, anche qui però abbiamo qualche caso più particolare



Y e W nei PESCI:

Nella maggior parte dei casi i pesci possiedono cromosomi sessuali omeomorfi e questo si riscontra nel fatto che ci sono individui con sesso invertito che sono vitali e fertili, esistono infatti anche maschi XX (Medaka). Abbiamo però anche casi in cui Y o W rappresentano i cromosomi più grandi di tutto il cariotipo



COME E' POSSIBILE CHE CI SIANO CROMOSOMI ETEROMORFI ED ALTRI INVECE OMEOMORFI?

◦ Teoria del turnover: questa teoria si basa sul fatto che, a un certo punto, compaia il gene che determina il sesso su una nuova coppia di autosomi, così che il processo di differenziazione in cromosomi sessuali ricominci da capo.

◦ Per cui i casi in cui si trovano cromosomi omeomorfi può essere spiegato come il fatto che questi sono cromosomi giovani, in cui il processo di decadimento non è durato abbastanza da renderli eteromorfi.

◦ Si può affermare, che soprattutto per quanto riguarda pesci, anfibi e rettili, l'evoluzione dei cromosomi sessuali più che lineare è ciclica

TURNOVER NEI MAMMIFERI: il caso studio del ratto spinoso Amami

I mammiferi che hanno perso il cromosoma Y sono molto importanti per gli studi sul processo di turnover dei cromosomi sessuali, tra questi troviamo il ratto spinoso Amami in cui sia i maschi che le femmine hanno un unico cromosoma X (X0/X0).



Tramite sequenziamento del genoma hanno trovato che l'unica differenza nei due sessi è la duplicazione maschio-specifica di un'unità di 17 kb che è situata 403 kb a monte di SOX9 su un autosoma (cromosoma 3). Questa duplicazione va a sostituire SRY definendo così un nuovo cromosoma Y nel ratto spinoso.



Con l'identificazione del cromosoma 3 come sede del nuovo elemento che determina il sesso, sarà ora possibile indagare i primi cambiamenti – genetici ed epigenetici – che differenziano i neo cromosomi X e Y.



GRAZIE PER
L'ATTENZIONE!

DINAMICA DELL'EVOLUZIONE DEI CROMOSOMI SESSUALI DEI VERTEBRATI: Dalle uguali dimensioni ai gigante e ai nani.

Per parlare di cromosomi sessuali bisogna fare un breve excursus sul SESSO. Per sesso si intende il complesso dei caratteri anatomici, morfologici, fisiologici (e negli organismi umani anche psicologici) che determinano e distinguono tra gli individui di una stessa specie, animale o vegetale, i maschi dalle femmine e viceversa. L'esistenza di sessi diversi è fondamentale per il processo della riproduzione sessuale. La caratteristica essenziale della riproduzione sessuale è la formazione della progenie dall'unione di gameti che provengono da due individui geneticamente diversi. Per questo motivo rispetto alla riproduzione asessuale, dove basta un solo genitore per produrre progenie, che è tutta identica, sono dei cloni, nella riproduzione sessuale nascono individui tutti diversi, sia l'uno dall'altro, che dai genitori, grazie alla ricombinazione genetica. A questo punto devono esserci dei meccanismi che consentono di determinare lo sviluppo di un maschio o di una femmina. Esistono diversi meccanismi per la determinazione del sesso, i più comuni sono la determinazione ambientale e genetica. In entrambi i casi c'è comunque un gene che determina il sesso, però nel caso della determinazione ambientale, sarà un fattore ambientale che influenzerà l'espressione di determinati geni, che porteranno poi allo sviluppo di un maschio o di una femmina. Se il fattore ambientale interviene dopo la fecondazione, quindi dopo che i due gameti si sono incontrati e hanno dato origine a uno zigote, si parla di determinazione ambientale metagamica, quando il fattore ambientale va ad agire prima della fecondazione, determinazione ambientale progamica. Inoltre se si parla di determinazione ambientale del sesso c'è un'altra distinzione da fare che è effetto graduale o effetto soglia. Nel caso dell'effetto graduale, a bassi valori di un determinato parametro, come ad esempio il pH, avrò una bassa percentuale di avere individui femminili, poi mano a mano che il valore del parametro aumenta, aumenta anche la probabilità che sarà una femmina, in maniera graduale. Mentre nel caso dell'effetto soglia, fino a un certo valore del parametro avrò tutti maschi, da quel valore in poi tutte femmine. La temperatura è un parametro che ha un effetto soglia, mentre un fattore con effetto graduale sono le ore di luce e di notte. Questi meccanismi di determinazione sessuale ambientale ci permettono di avere un rapporto maschi o femmina 1:1, in condizioni normali, sia se abbiamo un controllo graduale che un effetto soglia. Questo rapporto cambia se le condizioni ambientali diventano sfavorevoli. Si parla di determinazione genetica del sesso quando invece il sesso dipende dalla comparsa di uno o più geni che sono responsabili. Questi geni si trovano su dei cromosomi particolari, chiamati cromosomi sessuali. Esistono due principali sistemi di cromosomi sessuali: il sistema XX/XY, in cui il maschio è detto sesso eterogametico, perchè produce due gameti diversi, uno con il cromosoma X e uno con Y, e la femmina è il sesso omogametico, perchè produce due gameti uguali. Esiste anche un sistema inverso, in cui il sesso eterogametico è quello femminile, il sistema ZW/ZZ, in cui le femmine produrranno due gameti diversi, uno con Z e uno W, mentre il maschio, produce due gameti uguali Z. La determinazione del sesso in questi sistemi può dipendere dalla presenza di un gene dominante (se ho questo gene avrò un sesso, se non lo avrò ne avrò un altro) oppure può essere dosaggio dipendente (dipende da quante copie di quel gene ho, non è una presenza/assenza). E' noto che un insieme limitato di geni agisce come interruttore generale: SRY per i mammiferi, SOX3 in alcuni pesci, DMRT1 negli uccelli.

Come si originano i cromosomi sessuali?

Il modello classico presuppone che i cromosomi sessuali derivino da una coppia di autosomi che a un certo punto acquisiscono un locus principale, che determina il sesso. L'emergere di questo nuovo gene innesca la differenziazione dei cromosomi protosessuali, che accumulano geni legati al sesso. In concomitanza con l'accumulo di questi geni avviene la soppressione della ricombinazione tra X e Y o Z e W. Questo porta alla divergenza e all'eteromorfismo dei cromosomi sessuali.

Questi processi lasciano solo alcune regioni ricombinanti tra i due cromosomi sessuali, le PAR. Inoltre questi processi fanno sì che si accumulino cambiamenti deleteri sui cromosomi Y o W e questo è tollerato perché X e Z forniscono corrispondenti copie intatte dei geni, che sono sufficienti per le funzioni genetiche. Una volta che un gene ha perso la sua funzione sul cromosoma Y o W questo degenera e la sua sequenza di DNA scomparirà in un processo definito cricchetto di Muller. Il suo spazio può essere sostituito da elementi trasponibili o pezzi di autosomi ma a lungo termine questo costringerà Y o W a ridurre le dimensioni come si può osservare nei mammiferi e negli uccelli. La progressiva perdita di geni nel cromosoma Y o W introduce degli squilibri nel dosaggio genico tra i sessi, nel senso che il sesso omogametico avrà due copie di un gene, mentre quello eterogametico solo una. Per compensare a questa disparità, nel sesso omogametico si svilupperanno dei meccanismi di compensazione del dosaggio genico. Per quanto riguarda i cromosomi sessuali dei vertebrati si può osservare una notevole plasticità, infatti si passa da cromosomi eteromorfi, con Y puntiformi ed eterocromatiniche, a casi in cui X e Y sono omeomorfi, a casi ancora più eccezionali in cui i cromosomi sessuali sono i cromosomi più grandi dell'intero cariotipo.

Ecco quindi alcuni casi di come ci può essere eterogeneità dei cromosomi sessuali.

Y NEI MAMMIFERI

Per quanto riguarda i mammiferi i cromosomi sessuali sono altamente eteromorfi. Il cromosoma Y generalmente è piccolo e per lo più eterocromatinico. Ci sono delle eccezioni soprattutto nei roditori: si passa dai cromosomi X e Y molto grandi, a causa dell'accumulo di eterocromatina di alcuni criceti al caso del ratto spinoso in cui il cromosoma Y è scomparso. Un altro caso particolare è quello del roditore argentino in cui la Y appare completamente eucromatinica e delle stesse dimensioni della X. In sintesi i cromosomi Y dei mammiferi mostrano una certa eterogeneità.

W NEGLI UCCELLI

Il cromosoma W negli uccelli, come nei mammiferi, è generalmente di piccole dimensioni e altamente eterocromatinico. Per quanto riguarda gli uccelli bisogna fare una distinzione tra uccelli neognati e paleognati. I cromosomi W e Z nei paleognati sono omeomorfi ed eucromatinici e questa corrisponde a una situazione ancestrale, mentre i neognati hanno il cromosoma W più piccolo di Z, anche se ci sono alcune eccezioni (falchi, aquile). Un altro caso interessante è quello degli Accipitridae che hanno un numero di cromosomi diploide ridotto, questo probabilmente perché si è verificato un processo di fusione tra micro e macro cromosomi.

Y e W NEI RETTILI

A differenza dei mammiferi e degli uccelli, nei rettili osserviamo una maggiore variabilità per quel che riguarda i meccanismi di determinazione del sesso, infatti abbiamo sia casi di determinazione genotipica del sesso, che determinazione dipendente dalla temperatura. Per quanto riguarda i cromosomi sessuali nei serpenti abbiamo casi in cui sono omeomorfi e altri in cui sono eteromorfi.

Nel caso delle lucertole si osservano transizioni tra i sistemi XY e ZW, infatti nella famiglia dei Gekkonidae, abbiamo specie aventi eterogametia sia maschile che femminile e i cromosomi sessuali nelle lucertole possono essere sia omeomorfi che eteromorfi. Inoltre si osservano anche casi in cui è avvenuta una degenerazione dei cromosomi Y o W.

In molti casi i cromosomi W e Y dei rettili sono più grandi di Z e X, come si può osservare nel gecko dalla coda rapa. Per quanto riguarda le tartarughe, sebbene sia la temperatura che determina il sesso nella maggior parte dei casi, sono note alcune specie con cromosomi sessuali eteromorfi (tartaruga nera palustre, tartaruga orientale dal collo lungo). In conclusione i rettili mostrano una grande varietà di diversi cromosomi sessuali e in alcune specie si è osservato un ingrandimento dei cromosomi Y o W mediante l'accumulo di sequenze ripetitive di DNA.

Y e W NEGLI ANFIBI

Nella stragrande maggioranza degli anfibi il sesso è determinato genotipicamente e possiedono cromosomi sessuali omeomorfi. Tuttavia in alcuni casi come la rana toro africana o nelle salamandre i cromosomi sono simili a quelli degli uccelli e dei mammiferi, con Y piccolo ed eterocromatinico.

Y e W NEI PESCI

I pesci mostrano il più ampio spettro di sistemi di determinazione del sesso di tutti i vertebrati, che vanno da diversi tipi di determinazione ambientale a una varietà di sistemi cromosomici di determinazione del sesso. Nella maggior parte dei casi i pesci possiedono cromosomi sessuali omeomorfi e questo si riscontra nel fatto che ci sono individui con sesso invertito che sono vitali e fertili. Ad esempio in Medaka si possono ottenere maschi XX, quando gli embrioni sono incubati a temperature più elevate. Troviamo casi di cromosomi eteromorfi nelle specie di pesci tropicali. Addirittura si verifica un fenomeno raro in cui la Y ha piccole dimensioni, ma perché il cromosoma X ha accumulato molta eterocromatina. Inoltre in molte specie invece, il cromosoma Y o W può essere il più grande di tutto il cariotipo.

Come è possibile che ci siano cromosomi eteromorfi ed altri omeomorfi? Una teoria per spiegare queste differenze è quella del turnover secondo la quale, a un certo punto un nuovo gene che determina il sesso compare in una nuova coppia di autosomi e quindi ricomincia il processo di differenziazione dei cromosomi sessuali. Per cui i casi in cui si trovano cromosomi omeomorfi può essere spiegato come il fatto che questi sono cromosomi giovani, in cui il processo di decadimento non è durato abbastanza da renderli eteromorfi. Per cui si può asserire che l'evoluzione dei cromosomi sessuali più che lineare è ciclica, nel caso di anfibi, rettili e pesci.

TURNOVER NEI MAMMIFERI: È risaputo che i mammiferi hanno un sistema cromosomico XY estremamente stabile in cui Y si è quasi del tutto degradato. Nei mammiferi un gene molto importante per la determinazione del sesso è SRY, che a sua volta controlla l'espressione di SOX9 che è un gene molto importante per la differenziazione in senso maschile delle gonadi. Infatti in esperimenti su topi XX in cui veniva fatto esprimere il gene SOX9 si verificava un'inversione da femmina a maschio, proprio a sottolineare questa importanza. I mammiferi eccezionali che hanno recentemente perso il cromosoma Y sono di valore unico per gli studi sul processo di turnover dei cromosomi sessuali nei mammiferi. Sono stati eseguiti degli studi sul ratto spinoso Amami, *Tokudaia osimensis*, in cui i maschi e femmine hanno un singolo cromosoma X (X0/X0). Tramite il sequenziamento del genoma, l'unica differenza tra maschio e femmina che è stata trovata, è una duplicazione maschio-specifica di un'unità di 17 kb che è situata 403 kb a monte di SOX9 su un autosoma. È stato osservato che la regione duplicata poteva interagire con SOX9 e che conteneva un elemento omologo all'enhancer 14 murino (Enh 14), che è un enhancer di SOX9, che è ridondante nei topi. Inoltre è stato osservato che questo Enh14 del ratto spinoso può funzionare come enhancer anche nel topo e che se veniva sostituito nelle gonadi embrionali di topo XX questo causava un aumento dell'espressione di SOX9 e una diminuzione dell'espressione di Foxl2. È stato quindi proposto che questa duplicazione maschio-specifica dell'enhancer di SOX9 va a sostituire la funzione di SRY, definendo così un nuovo cromosoma Y nel ratto spinoso. Fino ad oggi se negli altri vertebrati erano stati trovati segni di turnover dei cromosomi sessuali, nel caso dei mammiferi invece non si era mai osservato. Grazie a questi studi è stato evidenziato un cambiamento nel genoma, che è responsabile della sovraregolazione di SOX9 in assenza di SRY, e che quindi rappresenta il nuovo determinante del sesso nel ratto spinoso. Questa nuova sequenza che determina il sesso definisce nuovi cromosomi sessuali, che sono ancora nei primi stadi evolutivi, mostrano un cambiamento minimo rispetto all'autosoma originale, ovvero il cromosoma 3. Quindi questi risultati forniscono una prova diretta del turnover dei cromosomi sessuali nei mammiferi, in cui la regione che determina il sesso è stata spostata in un autosoma. Con l'identificazione del cromosoma 3 come sede del nuovo elemento che determina il sesso, sarà ora possibile indagare i primi cambiamenti – genetici ed epigenetici – che differenziano i neo cromosomi X e Y.

BIBLIOGRAFIA e SITOGRAFIA

- Manfred Schartl, Michael Schmid, Indrajit Nanda, *Dynamics of vertebrate sex chromosome evolution: from equal size to giants and dwarfs*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2015
- Benjamin L.S. Furman, David C.H. Metzger, Iulia Darolti, Alison E. Wright, Benjamin A. Sandkam, Pedro Almeida, Jacelyn J. Shu, and Judith E. Mank, *Sex Chromosome Evolution: So Many Exceptions to the Rules*, *Genome Biol. Evol.* 12(6):750–7, 2020
- Miho Terao, Yuya Ogawa, Shuji Takada, Rei Kajitani, Miki Okuno, Yuta Mochimaru, Kentaro Matsuoka, Atsushi Toyoda, Tomohiro Kono, Takamichi Jogahara, Shusei Mizushima, and Asato Kuroiwa, *Turnover of mammal sex chromosomes in the Sry-deficient Amami spiny rat is due to male-specific upregulation of Sox9*, *PNAS* vol. 119 no. 49 e2211574119, 2022
- Luana Ramos, Agostinho Antunes, *Decoding sex: Elucidating sex determination and how high-quality genome assemblies are untangling the evolutionary dynamics of sex chromosomes*, ELVESIER, 2022
- <https://www.treccani.it/vocabolario/sexso/>