

چکیده/ فرضیه تکامل کروموزوم‌های جنسی از یک جفت کروموزوم اتوزوم در گذشته‌های بسیار دور، امروزه بر اساس شواهد و مدارک، توسط بسیاری از دانشمندان تایید شده است. بر اساس آخرین یافته‌ها، کروموزوم‌های جنسی پستانداران حدود ۱۶۶ میلیون سال پیش از یک جفت کروموزوم اتوزومی منشا گرفته‌اند. در حالی که کروموزوم X از لحاظ اندازه، نوع و ترتیب شرن در پستانداران بسیار حفاظت شده است، کروموزوم Y با تغییرات زیاد، بیش از ۱۰۰۰ ژن خود را طی تکامل از دست داده و بسیار کوتاه شده است. بر اساس برآوردها، ۳/۵ تا ۶ ژن به ازای هر یک میلیون سال از کروموزوم Y محو شده‌اند. توقف تدریجی نوترکیبی در مراحل مختلف تکامل که با یک وارونگی کروموزومی آغاز شد، یکی از دلایل تحلیل رفتن کروموزوم Y عنوان شده است. نرخ بالای موتاسیون به علت ساختار خاص کروموزوم Y و محل زندگی آن (بیضه)، تجمع عناصر متحرک و ناکارآمدی انتخاب در مناطق غیرنوترکیب کروموزوم Y برای جایگزینی یا حذف موتاسیون‌های نریان آور، عوامل تحلیل رفتن تدریجی کروموزوم Y هستند. توالی‌های تکراری، توالی‌های پالیندرمیک، هتروکروماتینه شدن و افزایش تعداد نسخ، ویژگی‌های مهم کروموزوم Y هستند. پیش‌بینی شده است که در آینده دور، ممکن است با حذف کامل کروموزوم Y، سیستم تعیین جنسیت جدیدی به وجود آید. در دو گروه از موش‌های صحرایی ژاپنی و موش کور کروموزوم Y به طور کامل از بین رفته و سیستم تعیین جنسیت جدیدی به وجود آمده است، که البته هنوز شناسایی نشده است.

واژگان کلیدی: تکامل؛ کروموزوم‌های جنسی؛ پستانداران؛ حذف تدریجی کروموزوم Y

جنسی نظیر تک‌آلی بودن، غیرفعال شدن یکی از کروموزوم‌ها در ابتدای تشکیل رویان (۵ و ۶)، بیان نامتعادل ژن‌های کروموزوم X در دو جنس^۱ (۷)، حفاظت کروموزوم X از نظر نوع و ترتیب ژن‌ها (۸ و ۹) و تغییرات زیاد کروموزوم Y (۲ و ۹ و ۱۰)، توجه بسیاری از پژوهشگران را جلب کرده است. همچنین، با مطالعه تکامل کروموزوم‌های جنسی، اطلاعات زیادی در مورد نیروهای اعمال شده بر کل ژنوم به دست می‌آید (۱۱ و ۱۲).

فرضیه تکامل کروموزوم‌های جنسی از یک جفت کروموزوم اتوزوم در گذشته‌های بسیار دور، اولین بار توسط مولر (۱۹۱۴) مطرح شد و

مقدمه

کروموزوم‌های جنسی از جنبه‌های مختلفی نظیر سازمان، محتوای ژنی و بیان ژن با اتوزوم‌ها تفاوت دارند (۱، ۲، ۳، ۴ و ۵). تنوع زیاد سانی و کارهای تعیین جنسیت (۴) و ویژگی‌های منحصر به فرد کروموزوم‌های

* محمد دادپسند، PhD

دانشکده کشاورزی، بخش علوم دامی، دانشگاه شیراز
پست الکترونیک: dadpasand@shirazu.ac.ir
تاریخ دریافت: ۹۱/۰۶/۲۵ • تاریخ پذیرش: ۹۱/۰۶/۱۳

1. Sex-biased gene expression

$X_1X_2Y/X_1X_2X_3X_4$ و یا XX/XY (۳۱) یا $Z_1Z_2W/Z_1Z_2Z_3Z_4$ (۳۰) به وجود آمده‌اند. (۳۳ و ۳۲)

محتوای ژنی کروموزوم‌های جنسی انسان

توالی کامل کروموزوم X با ۹۹/۹۹ درصد صحت مشخص شد (۳۴). بر این اساس کروموزوم X انسان از ۱۵۵ میلیون جفت بائر تشکیل شده است. در حالی که کروموزوم Y بسیار کوتاه‌تر و طول آن حدود ۶۰ میلیون جفت باز است (۲۰). ۱۰۹۸ ژن بر روی کروموزوم X شناسایی شده است که ۹۹ ژن پروتئین‌هایی را کد می‌کنند که در بیضه و انواع مختلفی از نومورها بیان می‌شوند. اخیراً ۱۰۹۸ ژن کروموزوم X انسان، تنها ۵۴ ژن، همولگ فانکشنال بر روی کروموزوم Y دارند. خارج از محدوده همولگ نیز ۲۵ ژن دیگر بر روی کروموزوم Y شناسایی شده است. کروموزوم X و Y به ترتیب حدود ۵ و ۲ درصد از ژنوم هاپلوئید انسان را تشکیل می‌دهند. (۲۰ و ۳۴). چگالی ژنی در کروموزوم X پایین‌تر از اتوزوم‌هاست. در حالی که در کروموزوم‌های اتوزومی ۱۲ ژن در هر میلیون جفت باز وجود دارد، در کروموزوم X به ازای هر یک میلیون جفت باز، ۷ ژن وجود دارد (۳۵).

اگرچه تعداد زیادی از ژن‌های مرتبط با جنسیت و باروری نر و ماده بر روی کروموزوم X قرار دارند (۳۶) اما بسیاری دیگر از ژن‌های کروموزوم X، ارتباطی با تعیین جنسیت ندارند. اغلب آن‌ها وظایف حفظ و نگهداری^۱ و اختصاصی در هر دو جنس دارند. بیش از ۲۰۰ نوع از عقب‌ماندگی‌های ذهنی، به ژن‌های کروموزوم X مربوطند. تاکنون ۱۳۶ عارضه سندرمی و ۶۶ عارضه غیرسندرمی وابسته به X شناخته شده‌اند؛ این نشان می‌دهد که عده زیادی از ژن‌های مربوط به تکامل سیستم عصبی و عملکرد مغز، بر روی کروموزوم X تجمع یافته‌اند (۳۷). ۳۸ و ۳۹). در حالی که در مگس سرکه، کروموزوم X از ژن‌های مربوط به زینگی تخلیه شده است (۴۰)، تعداد زیادی از ژن‌های مرتبط با اسپرماتوزن در کروموزوم X قرار دارند (۴۱ و ۴۲).

بسیاری از عقب‌ماندگی‌های ذهنی با اشکالات اندام‌های تناسلی، صفات ثانویه جنسی و ناباروری همراه هستند. که با اطلاع از ژن‌های کروموزوم X دلیل آن روشن است. علت زیاد بودن ژن‌های مربوط به اسپرماتوزن و زینگی در کروموزوم X دقیقاً مشخص نیست؛ اما

امروزه بر اساس اطلاعات موجود، دانشمندان بسیاری بر آن اتفاق نظر دارند (۱۴، ۱۵، ۱۶، ۱۷، ۱۸، ۱۹). با اینکه کروموزوم‌های X و Y هر دو از یک اتوزوم مشابه منشا گرفته‌اند، کروموزوم Y با تغییرات بسیار زیاد، طی دوران طولانی تکامل، تمایز بسیاری پیدا کرده است؛ طوری که اندازه آن بسیار کوچکتر شده و به جز عده محدودی از ژن‌های مربوط به زینگی و حفظ صفات مردانه، سایر ژن‌های آن از بین رفته یا غیرفعال شده‌اند (۹ و ۲۰). در برخی موش‌های صحرایی کروموزوم Y به طور کامل از بین رفته است (۲۱).

سیستم‌های تعیین جنسیت

با آن که انتظار می‌رود، تعیین جنسیت که برای بقا موجودات حیاتی است، در مهره‌داران حفاظت شده باشد، اما برخلاف چنین تصویری، سیستم تعیین جنسیت، ژن‌های تعیین جنسیت و کروموزوم‌های جنسی مهره‌داران حتی در گونه‌های نزدیک به هم، بسیار متفاوتند (۴، ۲۲ و ۲۳). بسیاری از خزندگان و برخی ماهی‌ها، کروموزوم جنسی ندارند و جنسیت بر اساس دمای انکوباسیون تخم تعیین می‌شود. در برخی موجودات نیز دوگانه است؛ یعنی علاوه بر کروموزوم‌های جنسی، دما نیز در تعیین جنسیت نقش دارد (۱۹ و ۲۴). برخی از قورباغه‌های ژاپنی XX/XY و بقیه ZZ/ZW هستند (۲۵). پستانداران تخمگذار^۲ نظیر پلاتی پوس ($2n=52$)، ۵ کروموزوم X و ۵ کروموزوم Y با اندازه و ژن‌های متفاوت دارند^۳ (۲۶). در یکی دیگر از پستانداران تخمگذار یعنی اکیدنه، ماده‌ها ($2n=64$) ۵ جفت کروموزوم X و نرها ۵ کروموزوم X و ۴ کروموزوم Y^۴ دارند (۲۷ و ۲۸).

بعضی موجودات کروموزوم‌های جنسی بسیار ریز (میکروکروموزوم برخی لاک‌پشت‌های دریایی) دارند (۲۹) و در برخی دیگر مثل پستانداران و پرندگان، کروموزوم‌های جنسی به صورت ماکروکروموزوم است. برخی کروموزوم‌های جنسی مانند سیستم XY پستانداران و ZW پرندگان بسیار حفاظت شده است (۲۲ و ۲۳).

در سیستم‌های استاندارد کروموزوم‌های جنسی نیز تنوع بسیار زیادی وجود دارد. به طور مثال، در برخی جوندگان و ماهی‌ها، کروموزوم‌های جنسی جدیدی با تغییرات ساختاری کروموزوم‌ها نظیر جابجایی و اتصال کروموزوم‌های اتوزوم ایجاد شده‌اند و سیستم‌هایی نظیر

2. Monotrem

۳. کروموزوم X_۱ با ۱۰۶ مگاباز بزرگترین و X_۲ با ۱۹ مگاباز کوچکترین آنها هستند. ۴۸ مگاباز کوچکترین کروموزوم Y هستند. Y_۱ کوچکترین آنهاست که به علت کم بودن میزان DNA با فلوسیتومتری قابل اندازه‌گیری نبود.

۴. در اکیدنه، کروموزوم بسیار کوچک Y_۲ وجود ندارد.

۵. در *Salinomyces delicatus* نوعی موش با کاربوتیپ $18=2n$ در ماده‌ها

6. Houskeeping genes

اختصاصی ایجاد نرینگی و اسپرماتوژنز دارند (۲۰ و ۴۸). کروموزوم X و Y همولگ هم نیستند؛ اما قطعه کوچکی از آنها که در دو انتها وجود دارد، همولگ هم هستند که ناحیه شبه اتوزومی^{۱۱} نام دارد. سایر قسمت‌های کروموزوم‌های X و Y کاملاً با هم متفاوتند. PAR₁ شامل ۲/۶ میلیون جفت باز است و در بازوی کوتاه کروموزوم‌های X و Y انسان و میمون‌های بزرگ‌جثه وجود دارد و برای سیناپس کروموزوم‌های جنسی، حین تقسیم میوز ضروری است. PAR₂ در بازوی بلند وجود دارد و از ۳۲۰ هزار جفت باز تشکیل شده است و در تقسیم میوز و باروری مردان و سیناپس کروموزوم‌ها چندان ضروری نیست، اما PAR₁ در اسپرماتوژنز انسان و موش نقش حیاتی دارد (۴۹). PAR₁ در انسان شامل حداقل ۲۴ ژن است. ناحیه شبه اتوزومی در پستانداران خرندۀزا وجود ندارد. شواهد محکم نشان داده‌اند که این ناحیه ۸۰ تا ۱۳۰ میلیون سال پیش با یک جابجایی بزرگ از یک کروموزوم اتوزوم به کروموزوم جنسی اولیه^{۱۸} تکامل یافته است (۳۴ و ۵۰).

کروموزوم X از لحاظ اندازه، نوع و ترتیب ژن بین پستانداران جفت‌دار بسیار حفاظت شده است. این مطلب نخستین بار توسط اونو^{۱۹} مطرح شد و به قانون اونو معروف است (۵۱) و امروزه بسیاری از محققان بر آن اتفاق نظر دارند (۸، ۵۲، ۵۳). نقشه‌یابی ژنی در انسان و گونه‌های مختلف حیوانات اهلی و غیراهلی نشان داد که ژن‌های کروموزوم X و حتی ترتیب آنها در پستانداران مختلف، یکسان است (۸). بر خلاف کروموزوم X، کروموزوم Y بسیار متغیر و از لحاظ اندازه، تعداد و نوع ژن بین گونه‌ها بسیار متفاوت است. بخش هتروکروماتین کروموزوم نیز بین گونه‌ها بسیار متغیر است. به طور مثال، در گوسفند بسیار کوچک و در فیل بسیار بزرگ است (۵۴). توالی‌های تکراری حتی بین گونه‌های بسیار نزدیک به هم نظیر گوسفند و گاو، حفاظت شده نیستند (۹ و ۵۵).

تکامل کروموزوم‌های X و Y

کروموزوم‌های جنسی Y پستانداران و W پرندگان، متغیرترین بخش ژنوم مهره‌داران هستند و نسبت به سایر کروموزوم‌ها، طی دوران تکامل، تغییرات بسیار زیادی داشته‌اند. (۴۷ و ۵۷). حتی در گونه‌ای از قورباغه‌های ژاپنی^{۲۰} در جمعیت‌های مختلف، دو نوع کروموزوم

پیشنهاد شد که اتوزوم اولیه‌ای که منشا کروموزوم X بود، تعداد زیادی از ژن‌های مربوط به جنسیت و تولید مثل داشته است (۴۱ و ۴۳). ژن‌های مربوط به مغز در بخش باستانی کروموزوم X قرار دارند و کروموزوم X پستانداران با اتصال بلوک‌های کروموزومی که بیشترین ژن‌های مرتبط به مغز را داشتند، تشکیل شده است (۴۳ و ۴۴). این بلوک‌ها هاپلوטיפ‌هایی روی کروموزوم X تشکیل دادند که تحت انتخاب شدید قرار گرفتند و هر دو جنس نر و ماده از آن بهره‌مند شدند (۴۳). تبادل کروموزوم X بین نر و ماده توسعه مغز را تسهیل کرده است. بسیاری از ژن‌هایی مربوط به جنسیت و تولید مثل کروموزوم X در عقب‌ماندگی‌های ذهنی هم دخالت دارند. از این استنباط می‌شود که ژن‌های مشابهی برای تکامل مغز، بیضه و جفت برای گونه‌نرایی تکامل یافته‌اند. یک دلیل دیگر آن انتخاب جنسی^{۱۷} عنوان شده است؛ بدین نحو که طی دوران تکامل، نرهای با هوش‌تر و قوی‌تر در رقابت با نرهای کم‌هوش‌تر و توان باروری کمتر، سهم بیشتری در ایجاد نسل جدید داشته‌اند (۴۱ و ۴۵).

به علت فراوانی توالی‌های تکراری در کروموزوم Y، توالی‌یابی با روش شات‌گان^{۱۶} امکان‌پذیر نبود. در عوض، توالی‌یابی بخش یوکروماتین کروموزوم Y انسان (حدود ۲۴ میلیون جفت باز) با استفاده از کروموزوم‌های مصنوعی باکتریایی^{۱۷} انجام شد (۲۰). مدت کوتاهی پس از آن، کروموزوم Y گونه‌های دیگر نظیر اسب (۴۴) و شمپانزه (۴۷) نیز توالی‌یابی شدند. با نقشه‌یابی مقایسه‌ای، اطلاعات زیادی در مورد تکامل کروموزوم‌ها به دست آمد. به غیر از ناحیه شبه اتوزومی، بیش از ۹۵ درصد از کروموزوم Y شامل ۲۳ میلیون جفت باز از بخش یوکروماتین، اختصاصی جنس نر است که قسمت اعظم آن از توالی ساده تکراری تشکیل شده است. در بخش یوکروماتین کروموزوم Y انسان، ۱۵۶ واحد نسخه‌برداری^{۱۰} وجود دارد که بیشتر آنها ژن کاذب یا کپی تکراری هستند. توالی‌های تکراری، توالی‌های پالیندرمیک^{۱۱}، هتروکروماتینه شدن و افزایش تعداد نسخ^{۱۲} ویژگی‌های مهم کروموزوم Y هستند. به طور مثال، ژن^{۱۳} TPSY۳۵ بار،^{۱۴} RBMY۶ بار و DAZ^{۱۵} ۴ بار تکرار شده‌اند (۲۰). در واقع در انسان به جز SRY^{۱۶} تقریباً سایر ژن‌هایی که به طور اختصاصی در بیضه بیان می‌شوند، چندنسخه‌ای هستند. بر خلاف کروموزوم X، اغلب ژن‌های کروموزوم Y وظایف

7. Sexual selection

8. Shotgun Sequencing

9. Bacterial artificial chromosome=BAC

10. Transcribed unit

11. Palindromic

12. Copy number

13. Testis-specific protein

14. RNA-binding motif y

15. Deleted in azoospermia

۱۶. ژن SRY=Sex region of Y ژن مهم‌ترین ژن تعیین جنسیت در پستانداران جفت‌دار و زنده‌زا است که در سال ۱۹۹۰ شناسایی شد (۵۴). این ژن در واقع سرده‌ی گروهی از ژن‌های دخیل در تعیین نرینگی است که با فعال کردن زنجیره‌ی ژن‌های موثر، باعث تمایز کتادهای اولیه به اندام‌های تناسلی نر، ترشح آندروژن‌ها و هورمون ضد لوله‌های مولر می‌شود

17. Pseudoautosomal

18. Proto-XY

19. Ohno

20. Rana rugosa

بازوی کوتاه کروموزوم X را تشکیل می‌دهد. ناحیه حفاظت شده در بازوی بلند و ناحیه پری‌سانتریک وجود دارد. بسیاری از ژن‌های آن شامل پدیده غیرفعال‌سازی^{۲۷} نمی‌شوند. نقشه‌یابی مقایسه‌ای ژن‌های مشترک X و Y در پستانداران زنده‌زا نشان داد که این ناحیه علاوه بر کروموزوم X به Y هم اضافه شده است. بنابراین، کروموزوم Y هم دارای یک قطعه حفاظت شده در همه پستانداران و یک قطعه الحاقی (بخش زیادی از آن) است که ۸۰ تا ۱۳۰ میلیون سال پیش اثر الحاقی یک کروموزوم اتوزوم به کروموزوم Y پستانداران جفت‌دار اضافه شده است (۶۴).

از قسمت باستانی و اولیه کروموزوم Y بخش کمی باقی مانده است (۹ و ۴۴). الحاق قطعه‌ای اثر اتوزوم‌ها به کروموزوم Y در گونه‌های مختلف مگس سرکه نیز رخ داده است (۶۵ و ۶۶). در پرندگان نیز نشان داده شد که کروموزوم‌های جنسی Z و W پرندگان، از یک جفت کروموزوم اتوزوم (احتمالاً ۶۰ تا ۱۰۰ میلیون سال پیش) منشأ گرفته‌اند (۱۴). در مورد کروموزوم‌های Z و W مارها نیز تحلیل مشابهی ارائه شده است (۱۷).

حفاظت کروموزوم X در پستانداران جفت‌دار بدین معنی نیست که این کروموزوم تغییراتی نداشته است. محتوای ژنی خاص و جهت‌داری کروموزوم X، بروز فرآیندهای تکاملی آن را به خوبی نشان می‌دهد (۱۶)؛ اما پس از تغییرات اولیه، تغییرات بعدی آن نسبت به کروموزوم Y بسیار کمتر بوده است. از دست رفتن ژنها و اکتساب ژن از کروموزوم‌های دیگر به دفعات اتفاق افتاده است اما بیشتر آنها به اوایل تکامل آن مربوط می‌شود (۱۸). بر خلاف پستانداران جفت‌دار، بین پستانداران کیسه‌دار، اختلاف زیادی اثر لحاظ مورفولوژی، اندازه و الگوی باندی کروموزوم X حتی بین گونه‌هایی که کاربوتیپ یکسان دارند مشاهده می‌شود (۶۸)^{۲۸}. جابجایی و پیوند بین اتوزوم و کروموزوم‌های جنسی در کیسه‌داران بسیار معمول است (۶۹).

عمر کروموزوم Y پستانداران ۱۷۰ تا ۳۱۰ میلیون سال برآورد می‌شود. بر اساس شواهدی نظیر نبود ژن Sry در پرندگان و خزندگان، قدمت ژن Sry کمتر از ۳۱۰ میلیون سال و بر اساس وجود آن در پستانداران جفت‌دار و زنده‌زا، حداقل ۱۳۰ میلیون سال تخمین زده شد. نقشه‌یابی مقایسه‌ای، نشان داد که کروموزوم‌های جنسی پلاتی‌پوس همولوژی

جنسی مجزا یعنی XX/XY و ZZ/ZW وجود دارد و سیستم تعیین جنسیت دو بار و به طور مستقل از ZW به XY و دوباره به ZW تغییر پیدا کرده است (۲۵ و ۸۶). البته، در هر دو سیستم، کروموزوم‌های W و Y با آن که هر دو از کروموزوم V منشأ گرفته بودند، به طور مستقل از هم تحلیل رفته‌اند (۵۹). تغییر سیستم‌های تعیین جنسیت بخصوص در خزندگان و قورباغه‌ها بارها اتفاق افتاده است (۲۴). البته، به عنوان استثنا، کروموزوم W در شترمرغ استرالیایی^{۲۱} و مارهای پیتون کمر و بیش دست نخورده باقی مانده است (۹). با اطلاعات به دست آمده از ژنوم پستانداران تخمگذار نظیر پلاتی‌پوس، دانشمندان معتقدند که کروموزوم‌های جنسی پستانداران ۱۴۸ تا ۱۶۶ میلیون سال پیش از ZZ/ZW به XX/XY تغییر یافته است (۴۳). با وجودی که کروموزوم‌های جنسی در دودمان‌های مختلف به طور مستقل و به دفعات تکامل یافته‌اند (۴۵، ۵۵ و ۵۹) ویژگی‌های مشترکی دارند که خود نمایانگر نوعی همگرایی تکاملی است (۱۱).

با نقشه‌یابی مقایسه‌ای سه گروه مختلف اثر پستانداران، شامل پستانداران جفت‌دار^{۲۳}، تخمگذار و زنده‌زا^{۲۳} اطلاعات زیادی در مورد تکامل کروموزوم‌های جنسی به دست آمد. بر اساس اطلاعات به دست آمده از فسیل‌ها و داده‌های مولکولی، پستانداران تخمگذار حدود ۱۶۶ میلیون سال پیش از دو گروه دیگر تمایز یافتند. پستانداران جفت‌دار و زنده‌زا نیز حدود ۱۴۸ میلیون سال پیش اثر یکدیگر انشقاق یافتند (۵۹). به لحاظ اهمیت تکاملی، بعد اثر تکمیل شرنوم انسان و چند پستاندار معروف، ژنوم اپوزوم دم کوتاه^{۲۴} یک پستاندار زنده‌نرا (۶۱) و از پستانداران تخمگذار، ژنوم پلاتی‌پوس^{۲۵} به طور کامل تعیین شده است (۶۰ و ۶۲).

رنگ‌آمیزی کروموزوم‌ها و نقشه‌یابی مقایسه‌ای شرن‌ها بین سه گروه مهم پستانداران، نشان داد که کروموزوم‌های جنسی از دو قسمت مجزا (باستانی و الحاقی) تشکیل شده‌اند (۹، ۴۵ و ۶۳). بخش اعظم کروموزوم X باستانی است. این قطعه بین همه پستانداران محافظت شده (قطعه باستانی کروموزوم^{۲۶}) است و حداقل ۱۷۰ میلیون سال قدمت دارد (۹ و ۴۵). بخش دیگر کروموزوم X در پستانداران جفت‌دار وجود دارد، اما در دیگر پستانداران اتوزومی است و باید بعد از انشقاق آنها از پستانداران زنده‌زا، اضافه شده باشد. این قطعه الحاقی بیشتر

21. Emu

24. Short-tailed opossum=*Mondelphis domestica*

27. X-inactivation

22. Placental mammals or Eutherian

25. *Ornithorhynchus anatinus*

23. Marsupials

26. XCR=X-conserved region

۲۸. این در حالی است که تعداد محدود کروموزوم‌ها (n=۱۴) در کانگوروی استرالیایی *Australiodelphia* و n=۲۲ در کانگوروی آمریکایی *Ameridelphia* نشانه‌ای از پایین بودن تغییرات کاربوتیپی بین کیسه‌داران است. شواهد حاکی است که تغییرات کروموزوم‌های جنسی نسبت به اتوزوم‌ها بسیار بالاست.

اختصاصی نرینگی به توقف نوترکیبی و هتروکروماتینه شدن در این منطقه و توقف نوترکیبی به تحلیل پیش‌رونده کروموزوم Y منجر شده است (۱، ۳، ۱۶ و ۷۱). زیرا پس از توقف کراسینگ اور، انتخاب دیگر علیه یک ژن انجام نمی‌شد بلکه باید علیه کل قطعه اختصاصی نرینگی که شامل عده زیادی اثر ژن‌های حیاتی برای تولیدمثل بودند، انجام می‌شد (۱۱). توقف نوترکیبی برای هر کروموزومی زیان‌آور است. چون نمی‌تواند قطعه‌های معیوب را جایگزین کند و به سرعت تحلیل می‌رود (۷۱، ۷۲ و ۷۳).

کروموزوم Y نسبت به سایر کروموزوم‌ها، بیشتر در معرض موتاسیون، حذف و دخول است. چون ساختار تکراری کروموزوم Y، احتمال حذف کروموزومی و سایر تغییرات کروموزومی را افزایش می‌دهد (Graves, ۲۰۰۶). این قضیه در مورد انسان ۴/۸ برابر برآورد شده است (۷۳). کروموزوم Y تمام عمر خود را در بیضه که محیط پرخطر و نامنی برای کروموزوم‌هاست، طی می‌کند. اسپرم یک محیط اکسیداتیو و فاقد آنزیم‌های مرمت‌کننده است. موتاسیون در بیضه بسیار بیشتر از تخمدان است (۹).

رانش ژنی در تغییرات ژنتیکی جمعیت‌های کوچک تاثیر چشمگیری دارد. این مسئله در مورد کروموزوم Y صدق می‌کند، چون اندازه موثر جمعیت در مورد کروموزوم Y، کروموزوم X و اتوزوم هاست (۳ و ۱۰). هر فرد دو کپی از هر اتوزوم دارد، اما نصف جمعیت کروموزوم Y دارند. در مجموع نرخ بالای موتاسیون و ناکارآمدی انتخاب در یک منطقه غیرنوترکیب، دو عامل مهم در غیرفعال شدن و تحلیل کروموزوم Y دخالت دارند. بخشی از حذف کروموزوم Y به علت تجمع عناصر متحرک^{۳۱} بوده است (۷۴).

سرعت تحلیل کروموزوم Y

سرعت تحلیل اثر تقسیم تعداد ژن‌های اثر دست رفته بر زمان آغاز این پدیده (حدود ۳۰۰ میلیون سال پیش) محاسبه می‌شود، که بر این اساس میزان حذف ژن‌های کروموزوم Y، ۳/۳ ژن به ازای هر یک میلیون سال است (۹). اما بر اساس یافته‌های جدید به دست آمده از ژنوم پلاتی‌پوس، که زمان تکامل کروموزوم Y را ۱۶۶ میلیون سال پیش نشان داده است (۱۸)، این تعداد حدود ۶ ژن به ازای هر یک میلیون سال، برآورد می‌شود. با سروند ذکر شده، کروموزوم Y انسان ۵ تا ۱۰ میلیون سال آینده، از بین خواهد رفت (۱۵ و ۷۵). سرعت کوچک شدن

بسیاری با پرندگان دارد (۲۸)؛ اما، بین کروموزوم‌های جنسی پلاتی‌پوس و دو گروه دیگر پستانداران (جفت‌دار و زنده‌زا) شباهتی وجود ندارد. این یافته‌ها نشان می‌دهد که کروموزوم‌های جنسی پستانداران (جفت‌دار و زنده‌زا) پس از انشقاق از پستانداران تخمگذار، یعنی فقط ۱۶۶ میلیون سال، پیش از یک جفت کروموزوم اتوزوم تکامل یافته‌اند؛ بنابراین، کروموزوم‌های جنسی پستانداران، بیش از ۱۴۵ میلیون سال از آنچه قبلاً تصور می‌شد (۳۱۰ میلیون سال)، جوان‌تر است (۱۸، ۲۳).

تحلیل رفتن کروموزوم Y

بر خلاف تغییرات کم کروموزوم X، کروموزوم Y از لحاظ اندازه و ژن به شدت تحلیل رفته است؛ به نحوی که بیش از ۱۰۰۰ ژن از آن حذف شده‌اند و طول آن به حدود یک سوم میزان اولیه کاهش یافته است (۹). قسمت اعظم قطعه باستانی آن از بین رفته و بیشتر بخش فعال کنونی از بخش الحاقی تشکیل شده است. بر اساس شواهد، در عمل چیزی از قطعه اولیه کروموزوم Y باقی نمانده و قسمت الحاقی به سرعت تحلیل می‌رود (۹). در اثر عوامل مختلف، بسیاری از ژن‌های کروموزوم Y به سرعت محو شدند. بسیاری از ژن‌های فعال نیز به ژن کاذب تبدیل شدند. وجود کپی‌های تکراری از برخی ژن‌های کروموزوم Y، احتمالاً به علت حفظ آنها در برابر نیروهای غیرفعال‌کننده ژن‌ها است (۲۰، ۴۵ و ۶۳). در پستانداران تخمگذار نظیر پلاتی‌پوس که پنج کروموزوم Y دارند، کروموزوم Y حدود ۵۰ مگاباثر و کروموزوم Y۵ حدود ۶۵ مگاباثر از DNA خود را از دست داده‌اند (۷۰). تحلیل پیش‌رونده کروموزوم Y به تک آلی شدن ژن‌ها در جنس هتروگامیتیک (نر) منجر شده است که همزمان به پدید آمدن رویداد مهم دیگری در جنس ماده به نام جبران دوز^{۳۲} یا غیرفعال شدن یکی از کروموزوم‌های جنسی پستانداران در ابتدای تشکیل رویان منجر شده است (۵).

عوامل حذف کروموزوم Y

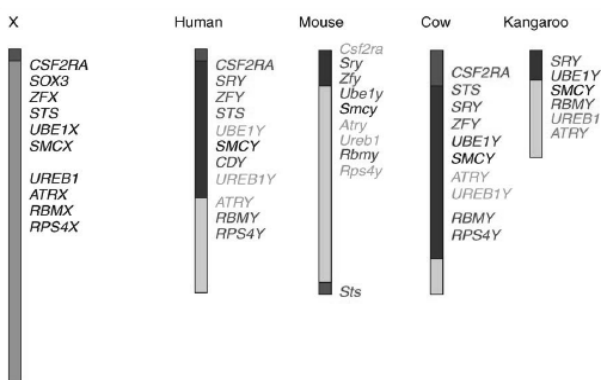
به عقیده دانشمندان، توقف تدریجی کراسینگ اور، مهم‌ترین دلیل کوچک شدن کروموزوم Y بوده است. پیشنهاد شده است که خرمانی که یک آلل بر روی یکی از کروموزوم‌های اتوزوم^{۳۳} نقش تعیین‌کننده نرینگی پیدا کرد، ژن‌های دیگری که برای مزیت ایجاد می‌کردند، اطراف ژنگاه تعیین جنسیت تجمع پیدا کردند و یک بلوک اختصاصی نرینگی بر روی کروموزوم Y ایجاد شد (۹ و ۱۶). انتخاب برای این بسته

29. Dosage compensation

30. Proto-Y

31. Transposable elements

متفاوت است (۹، ۴۵، ۷۶ و ۷۹). تحلیل رفتن کروموزوم Y بین پستانداران مختلف مستقل از هم انجام گرفته است (۵۷). ژن‌هایی نظیر UBE1Y که در اسپرماتوژنز گونه‌هایی مثل موش و گاو بسیار حیاتی‌اند، در Y در انسان، موش، گاو و اسب با ژن‌های کروموزوم X نشان می‌دهد که سری‌های متفاوتی از ژن‌ها اثر اتوزوم‌های باستانی ملحق شده به کروموزوم Y، در برخی گونه‌ها باقی ماندند و در گونه‌های دیگر نظیر پریمات‌ها از بین رفته‌اند (۴۵). در حالی که ژنوم انسان و شمپانزه حدود یک درصد با هم تفاوت دارند، تفاوت آنها در کروموزوم Y بیش از ۳۰ درصد است (۷۹). این بدین معنی است که کروموزوم Y در هر دو گونه با سرعت بیشتری در حال تغییر است.



شکل ۲: تمایز کروموزوم Y در گونه‌های مختلف؛ ژن‌هایی که کم رنگ ترند در گونه مربوطه حذف شده‌اند (۴۵)

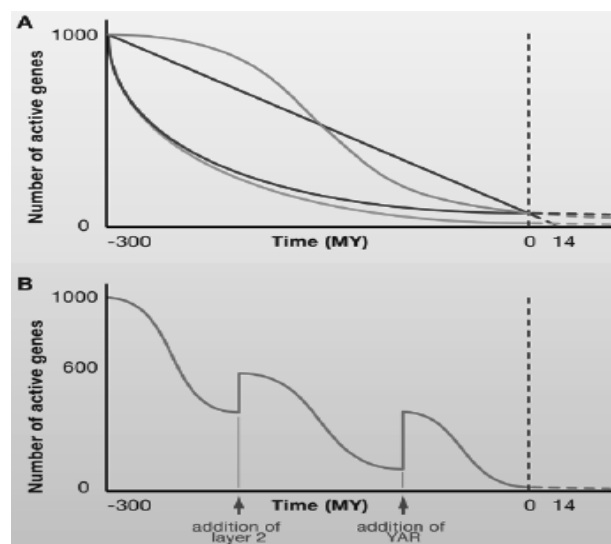
حذف کروموزوم Y و انقراض نرها

آیا از بین رفتن کروموزوم Y و ژن Sry به انقراض جنس نر منجر خواهد شد؟ به عقیده دانشمندان این قضیه اتفاق نمی‌افتد (۹). چون انقراض نرها به انقراض گونه منجر می‌شود. بسیاری از ژن‌ها وقتی فعالند که حتماً از پدر به ارث رسیده باشند (۸۰). بنابراین، جنس نر برای ادامه حیات گونه ضروری است. راه‌های زیادی وجود دارد که سیستم تعیین جنسیت جدیدی طی فرآیندهای بعدی تکامل پدید آید، بدون این که تغییر محسوسی در کوتاه مدت مشاهده شود. یک احتمال دیگر این است که ژن Sry به محل امن‌تری بر روی اتوزوم‌ها منتقل شود (۹). دو گروه از چونندگان شامل نوعی موش کور^{۳۴} و موش صحرائی ژاپنی^{۳۵} کروموزوم Y، ژن Sry و ZFY ندارند (۸۱، ۸۲، ۸۳ و ۸۵). ابتدا تصویری

در پستانداران مختلف، متفاوت و به طور مثال، در شمپانزه و موش سریع‌تر از انسان بوده است. سرعت حذف به اندازه جمعیت، فاصله نسل، ساختار جمعیت و سیستم آمیزش بستگی دارد (۹ و ۷۶). فرضیه دیگر این است که پس از ۲۴۰ تا ۳۲۰ میلیون سال تحلیل رفتن، تعداد بسیار کمی از ژن‌های کروموزوم Y باقی مانده‌اند و روند تحلیل رفتن متوقف می‌شود (۴۸)؛ اما نشان داده شد که نسبت به کروموزوم X، انتخاب مثبت در مورد ژن‌های کروموزوم Y، کارایی پایینی دارد (۷۷)؛ بنابراین، روند کاهش کروموزوم Y و حذف ژن‌های آن ادامه خواهد یافت. سرعت کوچک شدن کروموزوم Y در گروه‌های مختلف، متفاوت است، اما علت دقیق آن هنوز مشخص نشده است (۴۵). به مرور قطعاتی از کروموزوم Y حذف شدند، اما به دفعات مختلف، اثر کروموزوم‌های اتوزومی بخش‌هایی بدن اضافه شد (نگاره ۲).

از سوی دیگر، برخی معتقدند که کروموزوم Y اثر بین نمی‌رود. طبق این نظریه، کروموزوم Y از صدها میلیون سال پیش تاکنون اثر بین نرفته است. بیشتر ژن‌های کروموزوم Y انسان نشانه‌هایی اثر انتخاب تصفیه‌گر^{۳۳} نشان داده‌اند. در طول تاریخ حداقل ۸ ژن که در بیشتر آنها تعداد نسخ بعدها افزایش یافته است به کروموزوم Y اضافه شده است. از شش میلیون سال پیش تاکنون کروموزوم Y انسان اثری نداشته است (۷۸).

علاوه بر اندازه کروموزوم Y، محتوای ژنی آن در پستانداران مختلف، حتی بین گونه‌های بسیار نزدیک به هم نظیر انسان و شمپانزه بسیار



شکل ۱: روند حذف و اضافه شدن ژن‌های کروموزوم Y (۹)

32. Purifying selection 33. Maternally imprinted genes
34. mole vole (Ellobis) 35. Japanese Spinus country rat (Tokudaia)

ممکن است ژن‌های مربوط به نرینگی یک جا به کروموزوم X یا یک اتوزوم منتقل شده باشند. به نظر می‌رسد در *Rynkyu spiny rat* این طور شده باشد، چون Sry و چند ژن دیگر بر روی کروموزوم X پیدا شدند (۸۴). در هر صورت، در گونه‌های ذکر شده، سیستم تعیین جنسیت جدیدی بی‌نیاز از کروموزوم Y و ژن Sry، شکل گرفته است.

می‌شد که عامل تمایز بیضه به محل دیگری در ژنوم موش کور منتقل شده است؛ اما در غربالگری DNA اثری از Sry دیده نشد. این قضیه حاکی از آن است که سیستم جدیدی جایگزین Sry شده است (۲۱). در *E. Lutescens* هر دو جنس XO هستند. در *E. tancrei* هر دو جنس XX هستند، اما یکی از Xها غیرفعال است. *E. Fuscocapillus* کروموزوم Y طبیعی دارد (۱۵).

References / منابع

- Dadpasand M. Characteristics and evolution of mammalian sex chromosomes. 11th Iranian Genetics Congress, May 22-24, 2010, Tehran, Iran, 01-019.
- Dadpasand M. Factors affecting degeneration of mammalian Y chromosome. 11th Iranian Genetics Congress, May 22-24, 2010, Tehran, Iran, P3-001.
- Ellegren H. Sex-chromosome evolution: recent progress and the influence of male and female heterogamety. *Nat Rev Gen* 2011;12: 157-166.
- Wilson MA, Makova KD. Genomic analysis of sex chromosome evolution. *Annu Rev Genom Hum Genet* 2009;10: 333-354.
- Livernois AM, Graves JAM, Waters PD. The origin and evolution of vertebrate sex chromosomes and dosage compensation. *Heredity* 2012;108: 50-58.
- Mank GE. The W, X, Y and Z of sex-chromosome dosage compensation. *Trend Genetics* 2009;25(5): 226-233.
- Zhang Y, Sturgill D, Parisi K, et al. Constraint and turnover in sex-biased gene expression in the genus *Drosophila*. *Nature* 2007, 450: 233-237.
- Delgado CLR, Waters PD, Gilbert C, et al. Physical mapping of the elephant X chromosome conservation of gene order over 105 million years. *Chromosome Res*, 2009;17: 917-26.
- Graves JAM. Sex chromosome specialization and degeneration in mammals. *Cell* 2006;124: 901-914.
- Graves JAM. Weird animal genomes and the evolution of sex and sex chromosomes. *Annu Rev Genet* 2008;42: 565-586.
- Bachtrog D, Kirkpatrick M, Mank JE, et al. Are all sex chromosomes created equal? *Trends Genet* 2011;27(9): 350-357.
- Mank EJ. Small but mighty: the evolutionary dynamics of W and Y sex chromosomes. *Chromosome Res* 2012;20(1): 21-33.
- Muller HJ. A gene for the fourth chromosome of *Drosophila*. *J Exp Zool* 1914;17: 325-336.
- Fridolfsson, AK, Cheng H, Copeland NG, et al. Evolution of the avian sex chromosomes from an ancestral pair of autosomes. *Proc Nat Acad Sci USA* 1998;95: 8147-8152.
- Graves JAM. The rise and fall of SRY. *Trends in Genetics* 2002;18(5): 259-264.
- Graves JAM. Sex chromosome evolution and the expression of sex-specific genes in the placenta. *Placenta* 31 Suppl 2010;24: S27-S32.
- Matsubara K, Tarui H, Toriba M, et al. Evidence for different origin of sex chromosomes in snakes, birds, and mammals and step-wise differentiation of snake sex chromosomes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103: 18190-18195.
- Veyrunes, F, Waters PD, Miethke P, et al. Bird-like sex chromosomes of platypus imply recent origin of mammal sex chromosomes. *Genome Res* 2008; 18: 965-973.
- Graves JAM, Peichel C. Are homologies in vertebrate sex determination due to shared ancestry or to limited options? *Gen Biol* 2010; 11: 205.
- Skaletsky H, Kuroda-Kawaguchi T, Minx P, et al. The male-specific region of the human Y chromosome is a mosaic of discrete sequence classes. *Nature* 2003; 423: 825-837.
- Kuroiwa A, Ishiguchi Y, Yamada F, et al. The process of a Y-loss event in an XO/XO mammal, the Ryukyo spiny rat. *Chromosoma* 2010;119: 519-526.
- Barske LA, Capel B. Blurring the edges in vertebrate sex determination. *Curr Opin Genet Dev* 2008;18: 499-505.
- Waters PD, Graves JAM. Monotreme sex chromosomes – implications for the evolution of amniote sex chromosomes. *Reprod. Fert. Develop* 2009; 21: 943-951.
- Sarre SD, Ezaz T, Georges A, Transitions between sex-determining systems in reptiles and amphibians. *Annu Rev Genom Hum Genet* 2011;12: 391-406.
- Ogata M, Hasegawa Y, Ohtani, H, et al. The ZZ/ZW sex-determining mechanism originated twice and independently during evolution of the frog, *Rana rugosa*. *Heredity* 2008;100: 92-99.
- Ferguson-Smith MA, Rens W. The unique sex chromosome

- system in platypus and echidna. *Russian J Genet* 2010;46: 1314-1319.
27. Rens WP, O'Brien CM, Grützner F. The multiple sex chromosomes of platypus and echidna are not completely identical and several share homology with the avian Z. *Genome Biol* 2007; 8: R243.1-R243.21.
 28. Murtagh CE, Sharman GB. Monotreme chromosomes: an introductory review. *Australian Journal of Zoology* 2009;57: 149-155.
 29. Ezaz T, Valenzuela N, Grützner F, et al. An XX/XY sex micro-chromosome system in a freshwater turtle, *Chelodina longicollis* (Testudines: Chelidae) with genetic sex determination. *Chromosome Res* 2006;14(2): 139-50.
 30. Oliveira RRD, Feldberg E, Anjos MBD, Zunon J. Occurrence of multiple sexual chromosomes (Z1Z1Z2Z2/Z1Z2W1W2) in catfishes of the genus *Ancistrus* (Siluriformes: Loricariidae) from the Amazon basin. *Genetica* 2008;134: 243-249
 31. Lanzone C, Rodriguez D, Cuello P, et al. XY1Y2 chromosome system in *Salinomys delicatus* (Rodentia, Cricetidae). *Genetics* 2011 Sep;139(9): 1143-7.
 32. Ueno A, Takai A. Multiple sex chromosome system of X1X1X2X2/X1X2Y type in lutjanid fish, *Lutjanus quinque-lineatus* (Perciformes). *Genetica* 2008;132: 35-41.
 33. Halac'ka K, Veteš'nik L, Lusk S, et al. The X1X1X2X2/X1X2Y multiple sex chromosome system in the Zingel zingel (Pisces: Perciformes) from the Morava river (Czech Republic) *Cariologica* 2007;60(3): 222-225.
 34. Ross MT, Grafham DV, Coffey AJ, et al. The DNA sequence of the human X chromosome. *Nature* 2005;434: 325-337.
 35. Bellott DW, Skaletsky H, Pyntikova T, et al. Convergent evolution of chicken Z and human X chromosomes by expansion and gene acquisition. *Nature* 2010;466: 612-616.
 36. Saifi GM, Chandra HS. An apparent excess of sex- and reproduction-related genes on the human X chromosome. *Proc Biol Sci* 1999;266: 203-209.
 37. Delbridge, ML, McMillan DA, Doherty RJ, et al. Origin and evolution of candidate mental retardation genes on the human X chromosome (MRX). *BMC Genomics* 2008;9: 65.
 38. Nguyen DK, Disteché CM. High expression of the mammalian X chromosome in brain. *Brain Res* 2006;1126: 40-43.
 39. Lisik, MZ, Sieron AL. X-linked mental retardation. *Med Sci Monit* 2008;14(11): RA 221-229.
 40. Sturgill D, Zhang Y, Parisi M, Oliver B. Demasculinization of X chromosomes in the drosophila genus. *Nature* 2007;450: 238-241.
 41. Wang PJ, Mccarrey JR, Yang F, Page DC. An abundance of X-linked genes expressed in spermatogonia. *Nat Genet* 2001;27: 422-426.
 42. Stouffs K, Tournaye H, Liebaers, I, Lissens W. Male infertility and the involvement of the X chromosome. *Human Reproduction Update* 2009;15(6): 623-637.
 43. Zechner U, Hameister H. Sex chromosomes in vertebrates XX/XY against ZZ/ZW. *Sex Dev* 2011;5: 266-271.
 44. Zechner U, Wilda M, Kehrer-Sawatzki H, et al. A high density of X-linked genes for general cognitive ability: a run-away process shaping human evolution? *Trends Genet* 2001;17: 697-701.
 45. Graves JA, Koina E, Sankovic N. How the gene content of human sex chromosomes evolved. *Curr Opin Genet Develop.* 2006;16(3): 219-224.
 46. Raudstepp T, Santani A, Wallner B, et al. A detailed physical map of the horse Y chromosome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 June 22; 101(25): 9321-9326.
 47. Kuroki Y, Toyoda A, Noguchi H, et al. Comparative analysis of chimpanzee and human Y chromosomes unveils complex evolutionary pathway. *Nat Genet* 2006;38: 158-167.
 48. Lahn B, Page DC. Functional coherence of the human Y chromosome. *Science* 1997;278: 675-680.
 49. Mangs AH, Morris BJ. The Human Pseudoautosomal Region (PAR): Origin, Function and Future. *Current Genomics* 2007;8: 129-136.
 50. Park SH, Shin YK, Suh YH, et al. Rapid divergency of rodent cd99 orthologs: Implications for the evolution of the pseudoautosomal region. *Gene* 2005;353(2): 177-188.
 51. Ohno S. Sex Chromosomes and Sex Linked Genes. Sex chromosomes and sex-linked genes. By S. Ohno. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York. 192 pp. 1967
 52. Murphy WJ, Davis B, David VA, et al. A 1.5-Mb resolution radiation hybrid map of the cat genome and comparative analysis with the canine and human genomes. *Genomics* 2007;89: 189-196.
 53. Raudsepp T, Lee EJ, Kata SR, et al. Exceptional conservation of horse-human gene order on X chromosome revealed by high-resolution radiation hybrid mapping. *Proc Nat Acad Sci USA* 2004;101: 2386-2391.
 54. Houck ML, Kumamoto AT, Gallagher Jr DS, Benirschke K. Comparative cytogenetics of the African elephant (*Loxodonta africana*) and Asiatic elephant (*Elephas maximus*). *Cytogenet Cell Genet.* 2001;93: 249-252.
 55. Waters PD, Wallis MC, Marshal Graves JA. Mammalian sex-origin and evolution of the Y chromosome and Sry. *Semin Cell Dev Biol.* 2007 Jun;18(3): 389-400.
 56. Sinclair AH, Berta P, Palmer MS et al. A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homol-

- ogy to a conserved DNA-binding motif. *Nature* 1990;346: 240–244.
57. Hughes JF, Skaletsky H, Pyntikova T, et al. Conservation of Y-linked genes during human evolution revealed by comparative sequencing in chimpanzee. *Nature* 2005;437: 100-103.
 58. Miura I. An evolutionary witness: the frog *Rana tugosa* change of heterogametic sex from XY male to ZW female. *Sex Dev* 2007;1: 323-331.
 59. Miura I, Ohtani H, Ogata M. Independent degeneration of W and Y sex chromosomes in frog *Rana rugosa*. *Chromosome Res.* 2012;20: 47-55.
 60. Warren WC, Hillier LW, Marshall Graves JA, et al. Genome analysis of the platypus reveals unique signatures of evolution. *Nature* 2008;453(7192), 175–83.
 61. Mikkelsen TS, Wakefield MJ, Aken B, et al. Genome of the marsupial *Monodelphis domestica* reveals innovation in non-coding sequences. *Nature* 2007;447(7141): 167–77.
 62. O'Brien SJ. The Platypus Genome Unraveled. *Cell* 2008;133: 953-955.
 63. Graves JA. The origin and function of the mammalian Y chromosome and Y-borne genes- an evolving understanding. *Bioessays* 1995;17: 311–320.
 64. Waters P, Duffy B, Frost CJ, et al. The human Y chromosome derives largely from a single autosomal region added 80–130 million years ago. *Cytogenet Cell Genet* 2001;92: 74–9.
 65. Steinemann M, Steinemann S. Enigma of Y chromosome degeneration: neo-Y and neo-X chromosomes of *Drosophila miranda* a model for sex chromosome evolution. *Genetica*. 1998;102-103: 409-420.
 66. Bernardo Carvalho A, Koerich LB, Clark AG. Origin and evolution of Y chromosomes: *Drosophila* tales. *Trends Genet.* 2009;25(6): 270-277.
 67. Potrzebowski L, Vinckenbosch N, Kaessmann H. The emergence of new genes on the young therian X. *Trends Genet.* 2010;26: 1–4.
 68. Rofe R, Hayman D. G-banding evidence for a conserved complement in marsupialia. *Cytogenet Cell Genet.* 1985;39: 40-50.
 69. Toder R, O'Neill RJ, Weinberg J, et al. Comparative chromosome painting between two marsupials: origins of an XX/XY1Y2 sex chromosome system. *Mamm Genome.* 1997;418-422.
 70. Deakin JE, Graves JA, Rens W. The evolution of Marsupial and Monotreme chromosomes. *Cytogen Gen Res* 2012;DOI: 10.1159/000339433.
 71. Charlesworth D, Charelsworth B, Marais G. Steps in the evolution of heterogametic sex chromosomes *Heredity* 2005;95: 118-128.
 72. Graves JA. The degenerate Y chromosome-can conversion save it? *Reprod Fertil Dev* 2004;16: 527-534.
 73. Lindblad-Toh K, Wade CM, Mikkelsen, TS, et al. Genome sequence, comparative analysis and haplotype structure of the domestic dog. *Nature* 2005;438: 803–819.
 74. Peichel CL, Ross JA, Matson CK, et al. The master sex-determination locus in threespine sticklebacks is on a nascent Y chromosome. *Curr Biol* 2004;14: 1416-1424.
 75. Aitken RJ, Marshal Graves JA. The future of sex. *Nature* 2002;415(6875): 963.
 76. Goto HL, Peng Makova KD. Evolution of X-degenerate Y chromosome genes in greater apes: conservation of gene content in human and gorilla, but not chimpanzee. *J Mol Evol* 2009;68: 134-144.
 77. Gerrard DT, Filatov DA. Positive and negative selection on mammalian Y chromosome *Mol Biol Evol* 2005;22(6): 1423-1432.
 78. Griffin DK. Is the Y chromosome disappearing? Both sides of the argument. *Chromosome Res* 2012;20: 35-45.
 79. Hughes JF, Skaletsky H, Pyntikova T, et al. Chimpanzee and human Y chromosomes are remarkably divergent in structure and gene content *Naure* 2010; 463: 536-539.
 80. Hore TA, Rapkins RW, Graves JA. Construction and evolution of imprinted loci in mammals. *Trends Genet.* 2007;23(9): 440-448.
 81. Just W, Rau W, Akhverdian M, et al. 1995. Sex determination in *Ellobius lutescens* and *E. tancrei* in the absence of the Y chromosome and the Sry gene *Nat Genet* 1995; 11: 117-118.
 82. Soullier S, Hanni C, Catzeflis F, et al. Male sex determination in the spiny rat *Tokudaia osimensis* (Rodentia: Muridae) is not Sry dependent. *Mamm Genome* 1998;9: 590-592.
 83. Sutou S, Mitsui Y, Tsuchiya K. Sex determination without the Y chromosome in two Japanese rodents *Tokudaia osimensis osimensis* and *Tokudaia osimensis* spp. *Mamm Genome* 2001;12: 17-21.
 84. Arakawa Y, Nishida-Umehara C, Matsuda Y, et al. X-chromosomal localization of mammalian Y-linked genes in two XO species of the Ryukyu spiny rat. *Cytogenet Genome Res.* 2002;99: 303–309.
 85. Just W, Baumstark A, Süß A, et al. *Ellobius lutescens*: Sex determination and sex chromosome. *Sex Dev* 2007;1(4): 211–221.