

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Speciální chemicko-biologické obory
Studijní obor: Molekulární biologie a biochemie organismů



Barbora Mlnářiková

Robertsonovy translokace a jejich úloha v evoluci karyotypu
Robertsonian translocations and their involvement into genome evolution

Bakalářská práce

Školitel:

Mgr. Martin Forman

Praha, 2020

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 04.06.2020

.....

Barbora Mlnářiková

Poděkování

Upřímně děkuji mému školiteli Mgr. Martinu Formanovi za cenné a užitečné rady při vedení mé bakalářské práce. Dále děkuji za vřelý přístup celému osazenstvu laboratoře cytogenetiky pavoukoců (PřF UK) zejména Ivalú Ávile a Filipu Pajpachovi za poskytnutí nepublikovaných dat. Poděkování patří i mé rodině za podporu během studia.

Abstrakt:

Chromozomové aberace jsou důležité pro lidskou patologii i evoluci organismů. Robertsonovy translokace neboli centrické fúze patří mezi nejčastější chromozomové aberace u savců. Nejprostudovanějším modelem pro jejich studium je myš domácí *Mus musculus*. Standardní karyotyp myši je složen ze 40 akrocentrických chromozomů, ale ve volné přírodě se vyskytuje více než stovka populací, které jsou charakteristické různou kombinací metacentrických chromozomů vzniklých centrickou fúzí. Pro formování metacentrických chromozomů bylo navrženo několik schémat zohledňujících sekvenční stavbu centromery a krátkého raménka akrocentrických chromozomů u myši. Segregační odchylky, upřednostňující metacentrické chromozomy při samičí i samčí meióze jako například meiotický tah, mohou pozitivně ovlivňovat míru fixace metacentrických chromozomů v populaci. Centrické fúze se uplatňují i v evoluci jiných organismů. Cytogenetická data u pavouků poukazují na možnost působení podobných fenoménů jako v případě myši i u nejdiverzifikovanější skupiny pavouků Entelegynae. Pavouci vynikají neobvyklými systémy pohlavních chromozomů a centrické fúze zde hrají úlohu i při evoluci pohlavních chromozomů a formování neopohlavních chromozomů. Absence dat o repetitivní DNA a eventuálních specifických molekulární biologie meiotického dělení pavouků zatím neumožňuje posouzení analogií modelových situací u myši domácí pro tuto skupinu.

Klíčová slova: centromera, centrická fúze, genom, pohlavní chromozom, meiotický tah, *Mus*, Araneae

Abstract:

Chromosome aberrations play an important role in human pathogenesis as well as in evolution of many organisms. Robertsonian translocation or centric fusion are the most frequent chromosomal rearrangements in mammals. The most investigated model for their research is house mouse *Mus musculus*. The standard karyotype of a mouse consists from 40 acrocentric chromosomes, notably there are more than one hundred wild populations that are characterized by various combination of metacentrics, formed by centric fusion of different acrocentrics. Several models have been proposed for the formation of metacentrics, taking account of the sequential structure of their centromeres and short arms in mouse. Segregation distortion in favor of metacentrics is present in female and/or male meiosis, such as meiotic drive can positively affect the degree of fixation of metacentric chromosomes in certain population. Centric fusions have been also presented in evolution of other organisms. Cytogenetic data in spiders indicate the possibility of similar phenomena in the most diversified group of spiders, Entelegynae. Spiders are notable for their unusual sex chromosome systems. Centric fusions also play an important role in the evolution of sex chromosomes and the formation of neo-sex chromosome systems. So far, there is complete lack of data of repetitive DNA and possible specifics of the molecular biology of meiotic division in spiders. This fact, do not yet allow the assessment of analogies and testing of model situations in domestic mouse for spiders.

Key words: centromere, centromere fusion, genome, sex chromosome, meiotic drive, *Mus*, Araneae

Obsah:

1. Úvod.....	1
2. Chromozomové aberace	2
2.1. Základní klasifikace chromozomových aberací	2
2.2. Translokace	3
2.2.1. Typy translokací.....	3
2.2.2. Robertsonovy translokace	5
3. Klinický význam centrických fúzí.....	6
3.1. Mechanismy vzniku Robertsonových translokací u člověka.....	7
4. Úloha Robertsonových translokací v evoluci myši domácí	9
4.1. Úvod do diverzity.....	9
4.1.1. Stavba centromery a krátkého raménka u myši.....	10
4.1.2. Formování Robertsonových translokací u myši	11
5. Modely pro fixaci Robertsonovských chromozomů v evoluci.....	14
5.1. Role meiotického tahu při fixaci Robertsonových translokací.....	14
5.1.1. Fixace Robertsonovských chromozomů pomocí samičího meiotického tahu.....	14
5.1.1.1. Molekulární podstata samičího centromerického tahu	16
5.1.2. Fixace Robertsonovských chromozomů ve spermatogenezi	18
6. Pavouci a jejich potencial pro studium Robertsonových translokací	20
6.1. Klasifikace pavouků	20
6.2. Cytogenetika pavouků.....	21
6.2.1. Mesothelae a Mygalomorphae	21
6.2.2. Haplogynae.....	21
6.2.3. Entelegynae	22
6.3. Centrické fúze u Entelegynae.....	22
6.3.1. Autozomy	22
6.3.2. Pohlavní chromozomy.....	23
7. Závěr.....	26
8. Literatura	27

Seznam použitých zkratk:

AII	anafáze druhého meiotického dělení	anaphase II
bp	páry bází	base pair
DNA	deoxyribonukleová kyselina	deoxyribonucleic acid
CDC42	GTPasa	cell division control protein 42 homolog
cen	centromera	centromere
CENP-A	centromerický protein A	centromere protein A
CENP-B	centromerický protein B	centromere protein B
CENP-E	centromerický protein E	centromere-associated protein E
Dia	diakineze	diakinesis
FN	počet chromozomových ramen v somatické buňce daného druhu	fundamental number
HOR	uspořádání alpha satelitů do vysoce repetitivních struktur	high-order repeat
HEC1	kinetochorový protein	major microtubule binding protein at kinetochores)
L1.26	alpha satelit	alpha satellite
L1.84	alpha satelit	alpha satellite
MII	metafáze druhého meiotického dělení	metaphase II
Majsat	majoritní satelitní DNA	major satellite DNA
Minsat	minoritní satelitní DNA	minor satellite DNA
NOR	organizátor jadérka	nucleolus organizer region
obr.	obrázek	figure
Pach	pachytene	pachytene
pTRA-2	alpha satelit	alpha satellite
pTRS-47	satelitní DNA	satellite DNA
Rap1P	kvasinkový telomerický protein	yeast telomere-binding protein
RAN	GTPasa	Ras-related nuclear protein
Rb	Robertsonova/Robertsonovský	Robertsonian
rDNA	Ribozomální DNA	ribosomal DNA
RIM	reprodukčně izolační bariéra	reproductive isolation mechanism
RT	Robertsonova translokace	Robertsonian translocation
satDNA	satelitní DNA	satellite DNA
tel	telomera	telomere
tL1	repetitivní DNA	truncated L1
TLCsat	repetitivní DNA	telocentric satellite
TP	telomerický protein	telomere-binding protein

WARTs celoramenná výměna
Ymin repetitivní DNA

whole-arm reciprocal translocation
repetitive DNA

1. Úvod

Chromozomové přestavby jsou klíčovým evolučním mechanismem. Jednou z nejdůležitějších přestaveb je Robertsonova translokace (RT). RT označuje fúzi dvou akrocentrických chromozomů v oblasti centromery za vzniku dvouramenného produktu. Pod pojmem RT v širším pojetí se rozumí i rozpad metacentrického chromozomu na dva akrocentrické produkty. Vzhledem k nižší frekvenci rozpadů budou předmětem této práce zejména fúze. Při RT se mění počet chromozomů, ale tzv. „fundamental number“ (FN) udávající počet chromozomových ramen zůstává neměnné (Ruvinsky & Graves, 2004). Jako balancovaná přestavba RT nijak zásadně neovlivňuje genetickou informaci ve smyslu dóze, ale podílí se dramaticky na změně v organizaci genomu.

RT byla poprvé popsána americkým biologem Williamem Reesem Brebnerem Robertsonem a následně byla po něm i pojmenována. Tento jev popsal na rovnokřídlém hmyzu z čeledi Acrididae, Locustidae a Gryllidae, kde pozoroval fúzi chromozomů (Robertson, 1916).

RT jsou široce rozšířeným typem přestaveb uplatňujícím se v lidských patologiích a evoluci. Tento typ přestavby je jednou z hlavních sil pohánějící chromozomální evoluci u savců (Holmquist & Dancis, 1979) a je hojně rozšířen u populárního laboratorního modelu *Mus musculus*, kde jsou jeho mechanismy nejlépe prostudovány.

Při formování RT je důležitá centromera, která se nachází v primární konstrikcii chromozomu. Má esenciální roli v párování sesterských chromatid, v rozchodu chromozomu při dělení (Rattner et al., 1988) a spojení chromozomů s mikrotubuly (Rieder & Borisy, 1981). Hraje důležitou roli v buněčném cyklu buňky při mitotickém a meiotickém dělení. Centromera se skládá z repetitivních sekvencí, které jsou podstatné při formování translokací. Z hlediska evoluce je pak důležité nejen pochopení mechanismů usnadňujících vznik RT, ale i možných mechanismů usnadňujících fixaci RT v jednotlivých populacích.

RT se v evoluci uplatňují nejen u savců, ale prakticky u všech organismů. Včetně bezobratlých, jejichž cytogenetika je výrazně méně prostudována než cytogenetika obratlovců nebo vyšších rostlin. Jedná se například i o pavouky (Araneae), jejichž karyotyp obsahuje unikátní systémy pohlavních chromozomů (Král, 2007; Maddison & Leduc-Robert, 2013) a kde by studium RT mohlo přispět i k lepšímu pochopení evoluce pohlavních chromozomů. Vzhledem ke komplexitě tématu a širokému rozšíření RT v evoluci organismů byli v bakalářské práci vytyčeny následující cíle:

1. podat základní přehled o roli centrických fúzí v evoluci živočichů a lidských patologiích,
2. podat přehled o mechanismech vzniku a fixace RT u nejlépe prostudovaného organismu myši domácí,
3. podat přehled o uplatnění RT v karyotypové evoluci pavouků, navrhnout možné směry a posoudit limity výzkumu RT této skupiny.

2. Chromozomové aberace

Evoluce organismů je silně ovlivňována chromozomovými aberacemi, které jsou také klinicky významné. Chromozomové aberace můžeme rozdělit na nerovnovážné (nebalancované) a rovnovážné (balancované). V prvním případě se změní množství genetické informace (zmnožením nebo ztrátou). V druhém případě dojde jen k přesunutí genetické informace a ne ke změně množství. Dále se může chromozomových aberací účastnit jenom jeden chromozom, v tom případě mluvíme o intrachromozomové aberaci nebo se zúčastní dva a více chromozomů v případě interchromozomové aberace. Chromozomové aberace se mohou týkat celých chromozomů nebo jenom jednotlivých chromatid. Jednochromatidové aberace však nemají obvykle evoluční význam podobně jako formace nestabilních produktů. Mezi chromozomové aberace s evolučním významem se řadí delece, duplikace, inverze a různé typy translokací.

2.1. Základní klasifikace chromozomových aberací

Delece řadíme mezi nerovnovážné strukturální změny. Dochází zde ke ztrátě genetické informace buď v terminální části (terminální delece, deficiencie), nebo uvnitř chromozomu (interkalární delece). Intragenové mutace jsou jen malé delece uvnitř jednoho genu, které v některých případech mohou být sluchitelné se životem a cytogeneticky se nemanifestují. Při multigenových delecích se ztratí jeden nebo více celých genů a nejsou sluchitelné se životem u homozygotů. Delece mohou způsobovat mnoho syndromů například syndrom Cri-du-Chat, kdy rozsah delece v oblasti 5p15.2. určuje i fenotyp jedince (Overhauser et al., 1994; Wu et al., 2005). Delece také může postihnout dominantní alelu, v tom případě se projeví pseudodominance recesivních alel, což je spojeno s mnoha onemocněními jako ektrodaktylie (Naveed et al., 2006). Z evolučního hlediska jsou delece kódujících oblastí tolerovány zejména u polyploidů, protože ztracená sekvence je stále přítomna v záložní kopii. Frakcionalizace genomu je proces, kdy se z genomu odstraňují duplikace způsobené polyploidizací (Langham et al., 2004).

Duplikace jsou další nebalancované přestavby. Určitý segment chromozomu se nachází ve více jak jedné kopii. Mohou být duplikace tandemové (duplikované části se nacházejí hned za sebou), inzerční (duplikovaná část se inzertuje jinam) nebo volné duplikace (duplikace se vykytuje volně). Duplikace je velice důležitý proces v evoluci organismů a je jeho hlavní hnací silou. Při duplikaci se jeden gen stává přebytečným a mohou se tedy zde hromadit dříve nedovolené mutace za vzniku nového genu (Ohno, 1971). Zduplikovaný úsek se může stát pseudogenem nebo může získat novou funkci (Walsh, 1995). Duplikace mohou nastat po nepravidelném crossing-overu nebo vmezeření nukleotidů díky mutaci. K duplikacím genů či celých genomů docházelo mnohokrát během evoluce (Nei, 1969).

Při inverzi dochází k převrácení části chromozomu. Může být paracentrická, kdy proces nezahrnuje centromeru a týká se jenom jednoho ramene chromozomu, nebo pericentrická, kdy se účastní i centromera a mění se tak morfologie chromozomu. Inverze mají sice menší klinický dopad, ale hrají důležitou roli v procesu speciace. U heterozygotů pro inverze dochází v meióze často po rekombinaci

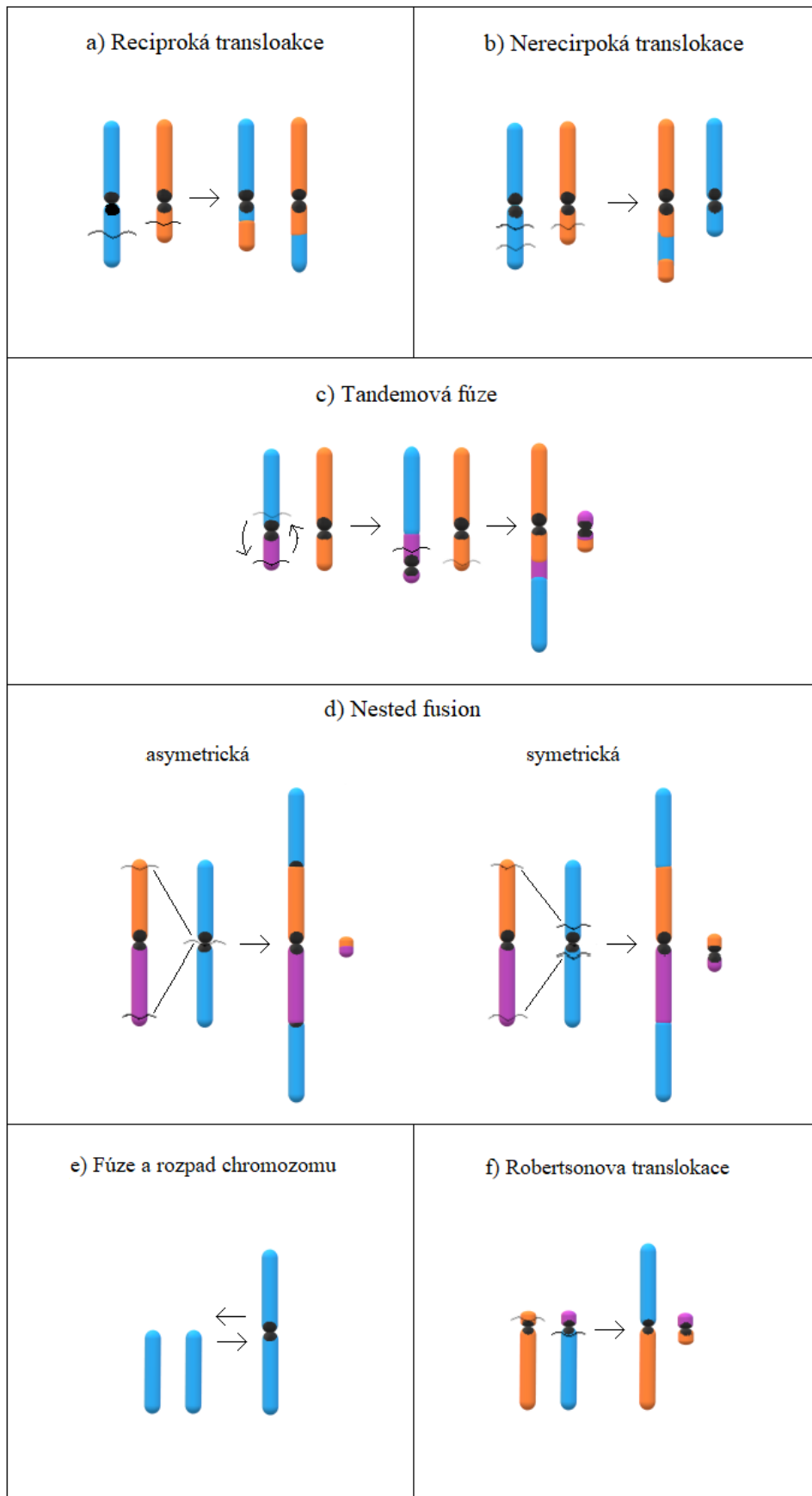
k tvorbě nebalancovaných gamet, proto jsou inverze účinným reprodukčně izolačním mechanismem (RIM) (Noor et al., 2001). Inverze jsou také spojeny s onemocněními. Např. u hemofilie je cca 50 % případů spojeno s inverzí na chromozomu X, nejčastěji v oblasti intronu 22 genu pro faktor VIII (Deutz-Terlouw et al., 1995). Další symptomy jako polydaktylie, pes equinovarus, mikrotie, hluchota, asymetrie obličeje, kardiomyopatie a mnoho dalších způsobuje inverze na chromozomu 9, která je nejčastějším klinicky manifestovaným typem inverze. Tyto inverze nejspíše mohou vznikat de novo (Jeong et al., 2010).

2.2. Translokace

2.2.1. Typy translokací

Translokace znamená přesun části nebo i celého chromozomu na jiný chromozom. Reciproká translokace nastává výměnou mezi dvěma nehomologickými chromozomy (Obr. 1a). Když dochází k reciproké translokaci na koncích chromozomů, jsou potřebné jen dva zlomy. Když k ní dojde uprostřed chromozomů, jsou nutné 4 zlomy, a poté dojde k výměně fragmentů. Při nereciproké translokaci se část jednoho chromozomu odstraní a vloží se do chromozomu jiného (Obr. 1b). U člověka se uvádí, že k vzniku reciproké translokace nejčastěji dochází v spermatogenezi u otců (až 96 %). Každých 10 let věku otce se šance vzniku translokace zdvojnásobuje (Thomas et al., 2010). Během meiózy I dochází k tvorbě kvadrupletu. Může docházet k segregaci střídavě, kdy translokované chromozomy (donor i akceptor) migrují spolu do jednoho z primárních spermatocytů za vzniku normálních a balancovaných gamet v poměru 1:1. Při segregaci přilehlých chromozomů 1. typu translokovaný a jeho nehomologní chromozom migrují do stejného spermatocytu (homologické centromery jdou do různých dceřiných buněk). Při segregaci 2. typu se translokovaný chromozom dostává spolu s homologním chromozomem do spermatocytu (homologické centromery segregují do stejné buňky). Další model segregace chromozomu je 3:1, kdy je výsledkem zygota s dvojitými monozomiemi nebo trizomiemi. Segregace 4:0, při které jsou produkovány aneuploidní gamety (u člověka s $n = 21$ nebo 25), je vzácná (Morel et al., 2004; Nishikawa et al., 2008). Důsledkem nereciproké translokace mohou být duplikace a delece v potomstvu. Např. delece 1q42.3, která způsobuje mikrocephalii, hypospadii, mentální retardaci a abnormality končetin, je primárně způsobena translokací u jednoho z rodičů (Wiley et al., 1995).

Pokud se namísto části chromozomu translokují celý chromozom, hovoříme o tzv. fúzích. Jedním typem je tandemová fúze neboli end-to-end fusion (Obr. 1c). U akrocentrických chromozomů dojde ke zlomu v blízkosti centromery jednoho chromozomu a v koncové oblasti q raménka druhého chromozomu a následné fúzi. U dvouramenných chromozomů (metacentrických, submetacentrických) nastává fúze po pericentrické inverzi za vzniku akrocentrického chromozomu nebo po inaktivaci/ztrátě jedné z centromer jednoho z chromozomů. Tento speciální mechanismus se široce uplatňuje jak u rostlin, např. *Stenopetalum* a *Ballantinia* (*Brassicaceae*) (Mandáková et al., 2010), tak i u živočichů, např. jelínci rodu *Muntiacus* (Yang et al., 1997).

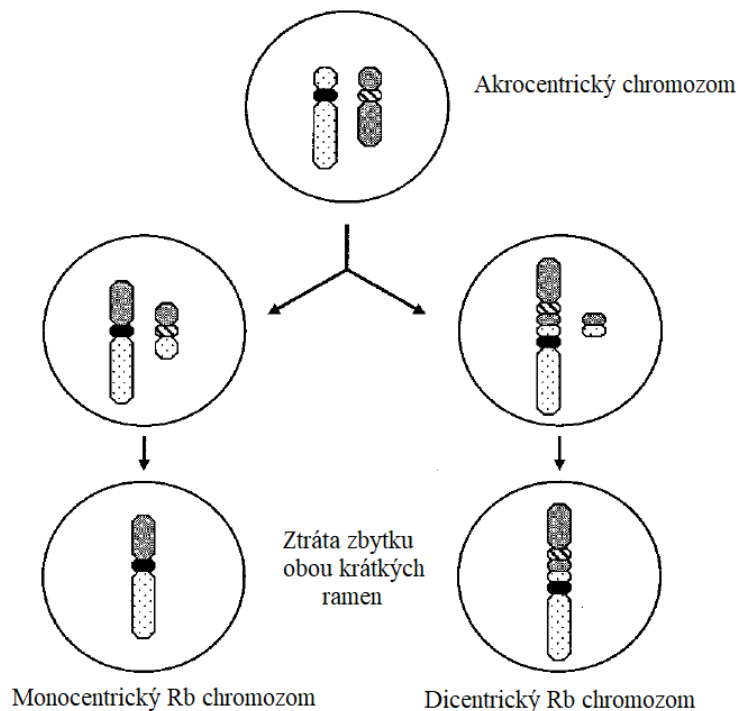


Obr. 1: Typy translokací a) reciproká translokace, b) nereciproká translokace, c) tandemová translokace, d) nested fusion, e) fúze a rozpad chromozomu, f) Robertsonova translokace (upraveno podle Schubert & Lysak, (2011)).

Nested fusion je speciální typ fúze, kdy se chromozom inzertuje do centromerické oblasti jiného chromozomu (Obr. 1d). Při asymetrické fúzi se chromozom inzertuje přímo do centromery a při formování nové centromery je malý acentrický úsek ztracen. Při symetrické nested fusion předpokládá zlomy v pericentromerické oblasti obou ramének a po inzerci vzniknou dva monocentrické produkty, přičemž malý produkt je ztracen při meióze (Schubert & Lysak, 2011; Vogel et al., 2010).

2.2.2. Robertsonovy translokace

Speciálním typem translokací je Robertsonova translokace (RT). RT neboli centrická fúze je fúze dvou akrocentrických chromozomů, kdy vznikne jeden chromozom metacentrický (submetacentrický) (Obr. 1f). Tyto Robertsonovské (Rb) chromozomy mohou být monocentrické v případě, že jeden ze zlomů nastane v krátkém raménku jednoho chromozomu a druhý zlom nastane v dlouhém raménku druhého chromozomu. Dicentrický chromozom vznikne po zlomech v krátkých raménkách na obou chromozomech (Obr. 2). V případě dicentrického chromozomu by nastával problém v anafázi buněčného dělení, proto je jedna z centromer inaktivována (Kim & Shaffer, 2002). Po formování RT u lidských chromozomů se metacentrické produkty ukázaly být ve většině dicentrické (Therman et al., 1989). Heterozygoti pro RT mohou mít sníženou fertilitu, přičemž s vyšším počtem Rb heterozygocity se fertilita snižuje (Eaker et al., 2001).



Obr. 2: Formování Robertsonovy translokace pomocí zlomů. Šrafované a plně oblasti představují centromery. Tečkované oblasti představují chromozomová ramena. Rb chromozomy se liší v závislosti na místě zlomu. Zbytky obou krátkých ramének jsou ztraceni v následujícím buněčném dělení (Kim & Shaffer, 2002).

Fúze chromozomů mohou být i reverzibilní. Po fúzi může opět dojít k rozpadu chromozomů a navýšení tak jejich počtu (Obr. 1e) tzv. fyze. Oproti fúzím jsou méně časté, neboť je nutná opětovná stabilizace volných konců telomerami. To dokládá práce Schubert et al. (1995), kde u rostliny bobu obecného (*Vicia faba*) meristematické buňky tvořily mozaiku 14ti chromozomů nebo 13ti včetně jednoho Rb chromozomu. Metacentrický Rb chromozom, měl telomerické sekvence lokalizované v primární konstrikci. Bylo prokázáno, že některé buňky se 14ti chromozomy vznikly rozpadem metacentrického Rb chromozomu za vzniku dvou akrocentrických chromozomů s telomerickými sekvencemi na obou koncích.

U jednoduchých heterozygotů metacentrický chromozom v profázi musí párovat s dvěma akrocentrickými chromozomy a to vede k tvorbě trivalentu (Searle, 1993). U komplexních heterozygotů dochází k tvorbě složitějších struktur. Jedná se o kvadrivalenty nebo složitější multivalenty ve formě různě dlouhých řetězců nebo kruhů (Johannisson & Winking, 1994). Během anafáze prvního meiotického dělení může docházet k defektům jako zpožděná nebo neúplná synapse nebo interakci s jinými chromozomy (Eaker et al., 2001).

3. Klinický význam centrických fúzí

Lidský karyotyp je složen z 23 párů chromozomů. Podle velikostních a morfologických kritérií se rozdělují do 7 skupin A-G, A: 1,2,3; B: 4,5; C: 6,7,8,9,10,11,12,X; D: 13,14,15; E: 16,17,18; F: 19,20; G: 21,22,Y (Caspersson et al., 1970). Akrocentrické chromozomy u lidí se řadí do skupiny D a G.

RT, coby balancované přestavby, se výrazněji fenotypově nemanifestují, mohou však vést k tvorbě nebalancovaných gamet a mít tak vliv na sníženou fertilitu jejich nositelů. Pacienti s D/D a G/G translokací mají nižší frekvenci nebalancovaných gamet než nositelé s translokací D/G. Při D/D a G/G translokaci vznikne větší resp. menší metacentrický chromozom a při D/G translokaci vznikne submetacentrický chromozom, který se na konci meiózy prvního heterotypického dělení chová více chaoticky, a proto vzniká více nebalancovaných gamet než ve dvou předchozích případech (Wang et al., 2017). Za tyto odchylky v segregaci zodpovídá pravděpodobně rychlost tvorby heterosynapsí mezi translokovanými chromozomy a tzv. sexuálním váčkem, heterobivalentem pohlavních chromozomů (Machev et al., 2005).

RT patří mezi nejčastější chromozomové aberace u lidí, postihuje 1/1000 novorozenců (Therman et al., 1989). Nejčastěji dochází u lidí k translokacím t(13q,14q) a t(14q,21q). Konkrétně u dospělých 59,4 % pro t(13q,14q) a 14,7 % pro t(14q,21q), zbylých 13 typů translokací tvoří 26 %. U dětí je frekvence podobná, 54 % pro t(13q,14q) a 15 % pro t(14q,21q) (Zhao et al., 2015).

Pokud RT zahrne chromozom 21 nebo 13, může dojít k vyššímu riziku vzniku Downova respektive Patauova syndromu. Např. Downův syndrom může nastat v pěti případech: a) díky trizomii volného chromozomu 21, b) RT chromozomu 21 s nehomologním chromozomem ze skupiny D nebo G, c) izochromozomem 21q21q, d) mozaicismem a e) částečnou trizomií chromozomu 21 (Dagna

Bricarelli et al., 1990). Parciální trizomie chromozomu 21 může nastat díky duplikaci části dlouhého raménka chromozomu 21. Rozsah duplikace určuje i míru manifestace příznaků Downova syndromu (Lyle et al., 2009).

3,7 % případů Downova syndromu je spojeno s RT chromozomu 21 (Mutton et al., 1996). Potomci rodičů s t(14q,21q) mohou mít normální karyotyp, balancovaný karyotyp s translokací t(14,21) nebo nebalancovaný vedoucí k trizomii 21, která způsobuje Downův syndrom. Další teoreticky možné abnormality, tj. trizomie 14 a monozomie 21 nebo 14, nejsou slučitelné se životem a vedou k aborci zárodku (Lewis, 1976). Wang et al. (2017) při analyzování nositelů RT potvrdil, že heterozygoti produkují 70,4-85,2 % balancovaných nebo normálních gamet.

U většiny případů translokací t(21q,21q) se jedná o izochromozomy, kdy došlo k nesprávnému rozdělení centromery nebo k U-typu výměně mezi sesterskými chromatidami. U pravých translokací se jedná o maternální původ (Shaffer et al., 1993). V tomto případě mohou vznikat jen gamety nulizomické pro 21 nebo s translokovaným chromozomem 21. Po oplození s normální gametou s jedním chromozomem 21, budou potomci vždy postiženi Downovým syndromem. Druhá možnost kombinace, tj. monozomie chromozomu 21, je letální.

Další autozomální trizomie akrocentrického chromozomu slučitelná se životem je trizomie chromozomu 13 (Patauův syndrom) (Wu et al., 2013). Jedná se o třetí nejčastější autozomální trizomii u lidí. Pro jedince s touto trizomií jsou typické rozštěpy rtu a patra, mikrocephalie, polydaktylie a srdeční vady vedoucí k úmrtosti v časném dětství (Pazarbaşı et al., 2008). Také Patauův syndrom může nastat díky RT (Hook, 1980).

Aneuploidie akrocentrických chromozomů 14, 15 a 22 vždy končí potratem. U nositelů translokací t(14q14q), t(15q15q) a t(22q22q) dochází k potratům resp. k neplodnosti. RT také způsobuje neplodnost a to nejčastěji u mužů. Ta je způsobena zejména mikroleleci v pericentromerické oblasti chromozomu 14 blízko centromery (Cheung et al., 1990).

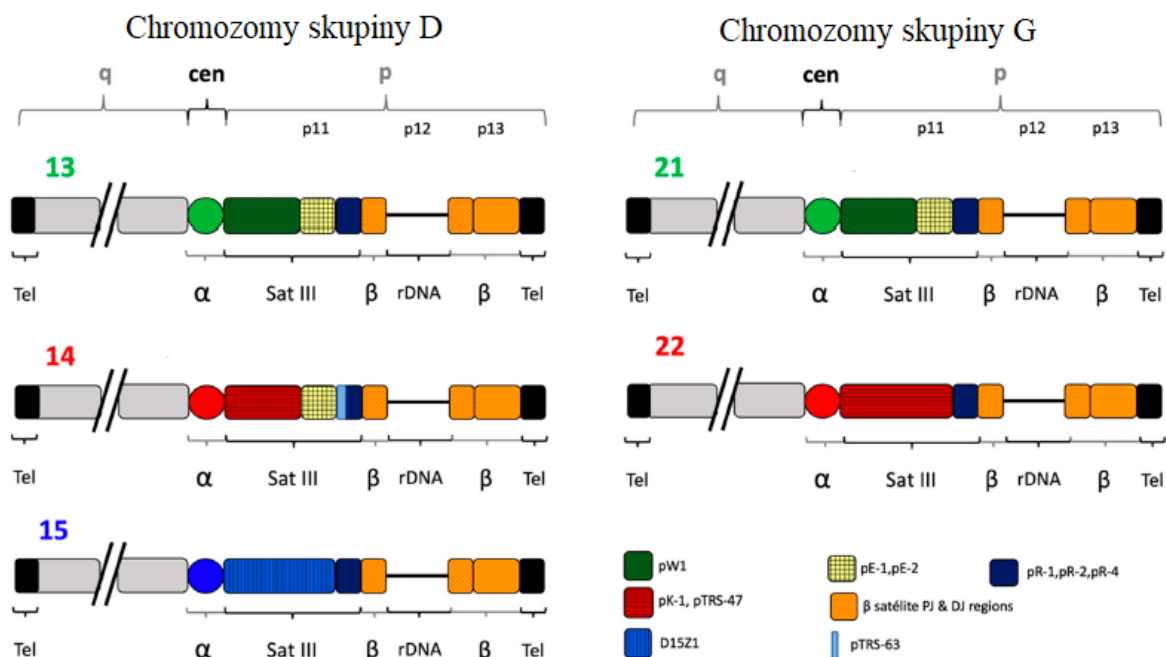
3.1. Mechanismy vzniku Robertsonových translokací u člověka

Centromera hraje důležitou roli v buněčném cyklu buňky a při buněčném dělení. U většiny eukaryot se centromera skládá z repetitivních sekvencí (Wolfe et al., 1985). Mezi ně patří alpha satelitní DNA (satDNA), která se v centromeře opakuje způsobem „head-to-tail“. Její monomerní jednotka má délku průměrně 170 bp (Manuelidis, 1978). Další důležité satelity v centromeře jsou beta-satelity (tandemově se opakující monomery o velikosti 68 bp), satelit I (AT bohatý úsek, monomer 25-48 bp), satelit II (monomer 5 bp), satelit III (monomer 5 bp) (Prosser et al., 1986; Waye & Willard, 1989). Centromera se ovšem neskládá jenom z alpha satDNA a občas je přerušena náhodnou sekvencí (Choo et al., 1987). Krátké (p) raménko akrocentrického chromozomu je tvořené heterochromatinem. Dále p raménko kóduje ribozomální geny organizované v NOR (Antonarakis, 2016).

Alpha satelity byly rozděleny do dvou skupin. Jednu skupinu tvoří monomerní alpha satelity tvořené jednoduchými repetitivními jednotkami. Druhou skupinou jsou alpha satelity, které jsou

uspořádány do HOR (high-order repeat structure). HOR jsou tvořeny z více opakování základních jednotek a tvoří větší opakovací jednotku. HOR satelity jsou přítomny v centromerách všech lidských chromozomů a nejspíše hrají důležitější roli pro správnou funkci centromery než monomerní alpha satelity (Alexandrov et al., 2001). HOR se mohou skládat ze dvou monomerů např. na chromozomu 1 (Carine et al., 1989) nebo až z 34 monomerů např. na chromozomu Y (Tyler-Smith & Brown, 1987). V některých případech se homologie mezi bloky HOR může blížit až k 99 % (Roizès, 2006). V práci Alexandrov et al. (1993) byla definována HOR jednotka, která se nachází na chromozomech 13, 14, 15, 21, 22 a Y. Kromě chromozomu Y se HOR vyskytují na všech chromozomech s jinými alphoidními rodinami.

Obecné schéma lidských akrocentrických chromozomů je na Obr. 3. Při RT může dojít k zlomům v mnoha místech. Například v heterochromatinu v centromere nebo ve stonku chromozomu a k následné fúzi může dojít různými kombinacemi těchto zlomů. Žádné esenciální geny ovšem nejsou ztraceny, nositelé této translokace mají normální fenotyp (Cheung et al., 1990). Časté jsou zlomy v rodině satelitů III, konkrétně repetitivní sekvence pTRS-47 se podílí na vzniku nejčastějších translokací t(13,14) a t(14,21) (Sullivan et al., 1996).



Obr. 3: Schéma stavby krátkého raménka lidských akrocentrických chromozomů (Ramos et al., 2019, upraveno).

Sekvence mikro satelitů mohou zodpovídat za rozdílnou frekvenci různých typů RT v lidské populaci. Ve studii Choo et al. (1988) se zabývají tím, zda alpha satelity napomáhají vytváření RT. Alpha satelit pTRA-2 je dlouhý 3 900 bp a nachází se na všech akrocentrických chromozomech. Při in situ hybridizaci byly nejvíce označeny chromozomy 13,14 a 21. Chromozomy 15 a 22 byly označeny méně, a také bylo možno vidět signály po celém chromozomu. Průměrně jen 1,4 % pTRA-2 se nachází

na ostatních neakrocentrických chromozomech. Tyto výsledky naznačují, že v úsecích pTRA-2 může docházet k rekombinaci mezi akrocentrickými chromozomy a to nejvíce mezi chromozomy 13 a 14, 14 a 21. Tuto teorii podporuje i Devilee et al. (1986), kde jsou popsány dvě repetitivní alfoidní DNA. L1.26 jsou charakteristické pro chromozomy 13 a 21 a L1.84 pro chromozom 18. Homologie mezi chromozomy 13 a 21 činí 75 %. To naznačuje, že u chromozomu 18 by k vzájemné rekombinaci s ostatními chromozomy docházet nemělo. Naopak mezi chromozomy 13 a 21 je homologie v centromere díky alpha satelitu a může docházet k rekombinaci. Choo et al. (1989) prováděli in situ hybridizaci klonů několika alpha satelitů. Chromozomy 13,14 a 21 jich mají více společných, zato na chromozomech 15 a 22 jsou satelity rozdílné. Navíc alpha satelit na chromozomu 14 je v opačné orientaci než na 13 a 21, což potvrzuje empiricky zjištěnou převahu t(13,14) a t(14,21) 80 %.

4. Úloha Robertsonových translokací v evoluci myši domácí

RT bychom našli u mnoha zástupců z rostlinné i živočišné říše. Z rostlin to jsou jak nižší rostliny, např. mexické cykasy *Zemia paucijuga*, které vykazují vnitrodruhovou variabilitu (Moretti & Sabato, 1984), tak krytosemenné rostliny, např. orchideje z rodu *Cypripedium*, šáfrán (*Iridaceae*) a r. *Lycoris* (*Amaryllidaceae*) (Brighton, 1978; Karasawa, 1986; Kurita, 1989). U bezobratlých se centrické fúze podílejí na evoluci karyotypu mravenců, kde hrají důležitou roli při změnách genomu (Lorite & Palomeque, 2010). Právě z karyotypu mravenců byl odvozen model „minimum-interaction hypothesis“, který předpokládá, že u druhů s vyšším počtem chromozomů se snižuje pravděpodobnost chromozomových mutací včetně RT a genom je tedy stabilnější (Imai et al., 1986). U plazů dochází k translokacím například u druhu kajman brýlový (*Caiman crocodilus*) (King et al., 1986). Z ryb je pak můžeme nalézt např. u druhu *Parophidion vassali* z čeledi Ophidiidae (Vitturi & Catalano, 1988). Z hospodářského hlediska jsou sledované RT u dobytka, např. u skotu (Blazak & Eldridge, 1977). RT jsou široce rozšířeným fenoménem uplatňujícím se hojně mj. i u hlodavců včetně nejprobádanějšího modelového druhu *Mus musculus*.

4.1. Úvod do diverzity

Myš se rozděluje do tří hlavních poddruhů (geografických forem): *M. m. musculus* (východní Evropa a severní Asie), *M. m. domesticus* (západní Evropa, severní Amerika, jižní Amerika, Afrika, Oceánie) a *M. m. castaneus* (jižní a jihovýchodní Asie). Někteří autoři rozlišují i více poddruhů např. *M. m. bactrianus* (severozápad a centrální Asie), kde není přesně potvrzeno umístění na fylogenetickém stromu a *M. m. molossinus* (Japonsko), který je hybridem mezi *M. m. musculus* a *M. m. castaneus* (Lundrigan et al., 2002).

Ancestrální karyotyp *M. musculus* se skládá z 20 párů akrocentrických chromozomů (Hsu et al., 1967). Nicméně po formování RT dochází zejména u poddruhu *M. m. domesticus* k rozrůznění 2n (22-39) při zachování FN = 40 (Piálek et al., 2005). Bylo nalezeno 97 populací odlišujících se různou

kombinací ramen a počtu metacentrických chromozomů (Piálek et al., 2005). Oproti tomu u poddruhu *M. m. castaneus* byly nalezeny pouze dvě populace s metacentrickými chromozomy (Chakrabarti & Chakrabarti, 1977) a u *M. m. musculus* pouze jedna (Zima et al., 1990).

Teoreticky může u myši vzniknout 171 ($= 19 \cdot 18/2$) Rb autozomů s různou sestavou ramen, ale v posledním dostupném revue Piálek et al. (2005) bylo zaznamenáno jen 103 různých metacentricků. RT se účastní všech 19 autozomů, některé s menší frekvencí (chromozom 19), některé s větší (4,10,11) (Nachman & Searle, 1995).

Populace s novými variacemi Rb chromozomů mohou vznikat fúzemi akrocentriků, celoramennou výměnou (WARTs - whole-arm reciprocal translocation) nebo tzv. „zonal raiation“ (Hauffe & Piálek, 1997). „Zonal raiation“ nastává v hybridní zóně po křížení dvou chromozomálních ras za vzniku nové rasy (Searle, 1991). Mezi Rb chromozomy může docházet k WARTs. Tento proces může velice zrychlit evoluci Rb chromozomů a ve velice krátké době se objevují nové karyotypy a to rychleji než při tvorbě RT de novo (Capanna & Redi, 1995). Teoreticky může docházet ke třem typům WARTs: a) dva metacentrické chromozomy si vymění ramena (Winking, 1986), b) metacentrický chromozom translokuj jedno rameno na akrocentrický chromozom a z něj samotného se stane chromozom akrocentrický, c) 2 metacentrické a jeden akrocentrický chromozom si navzájem vymění ramena (Hauffe & Piálek, 1997). U populací v přírodě je pozorován jen první případ (Capanna & Redi, 1995). Vznik Rb variant posledním typem je méně pravděpodobné, protože by musely nastat tři zlomy a výměna tří ramen najednou.

Fylogenetické analýzy prokázaly opakované vzniky chromozomových ras se stejnými Rb chromozomy, které vznikly nezávisle v různých populacích (Britton-Davidian et al., 1989). Riginos & Nachman (1999) porovnávali populace s metacentrickým chromozomem, který vznikl fúzí chromozomů 15 a 5. Díky prostudování šesti mikrosatelitů ukázali, že populace myši s t(5,15) ze Španělska a Itálie vznikly nezávisle na sobě. Další dvě různé metacentrické populace, které mají t(5,15), nacházející se v Itálie ovšem měly stejný původ Rb chromozomu. Nezávislý i společný původ konkrétních variant Rb chromozomů jednotlivých populací je tedy možný.

4.1.1. Stavba centromery a krátkého raménka u myši

Tandemově repetitivní DNA je označována jako satelitní DNA a nachází se v oblasti centromery všech myších chromozomů kromě chromozomu Y. Cca 10 % genomu náleží právě satelitní DNA (Pardue & Gall, 1970).

Koncová oblast akrocentrického chromozomu je složena z 50-150 kb telomerické sekvence (Kipling & Cooke, 1990). Ta je ohraničena 1 780 bp tL1 (truncated L1), dále se nachází repetitivní sekvence TLCsat (TeloCentric satelite). Sekvence TLCsat je opakující se 146 bp dlouhý motiv, který se mohl pomocí transpozice vmezeřit do jednoho z chromozomů a dále se mohl translokovat na ostatní chromozomy. TLCsat se nachází na šesti myších chromozomech a homologie mezi jejich monomery se pohybuje okolo 82 %. Homologie mezi TLCsat a minoritní satelitní DNA naznačuje, že TLCsat mohlo

vzniknout odvozením z minoritní repetitivní DNA. Předpokládá se, že obě sekvence hrají roli v definování hranice mezi centromerou a telomerou (Kalitsis et al., 2006).

Pericentromerická oblast se skládá z repetitivních DNA rodin, a to bloků majoritní satelitní DNA (gamma satellite) a minoritní satelitní DNA. Monomerní jednotka majoritní satelitní DNA je dlouhá mezi 240-2 000 kb a tvoří blok o velikosti 6 Mbp (Vissel & Choo, 1989). Minoritní satelitní DNA byla poprvé popsána v práci Pietras et al. (1983) a stejně jako majoritní se nachází v centromerické oblasti a je AT bohatá. Od majoritní se liší například menší délkou monomerů. Majoritní satelit je ohraničen minoritní satelitní DNA, kdy minoritní DNA je blíže ke kinetochoru než majoritní (Joseph et al., 1989). Práce Narayanswami et al. (1992) ale odhalila, že rozptřeni minoritních a majoritních satelitů se může lišit druh od druhu. U *M. m. domesticus* minoritní satelitní DNA ohraničuje centromeru nebo je v její těsné blízkosti (Joseph et al., 1989). Nachází se jenom v určitých úsecích, oproti tomu u *M. spretus* jsou minoritní satelity rozptřené po celé centromere a nejsou koncentrovány na koncích centromery.

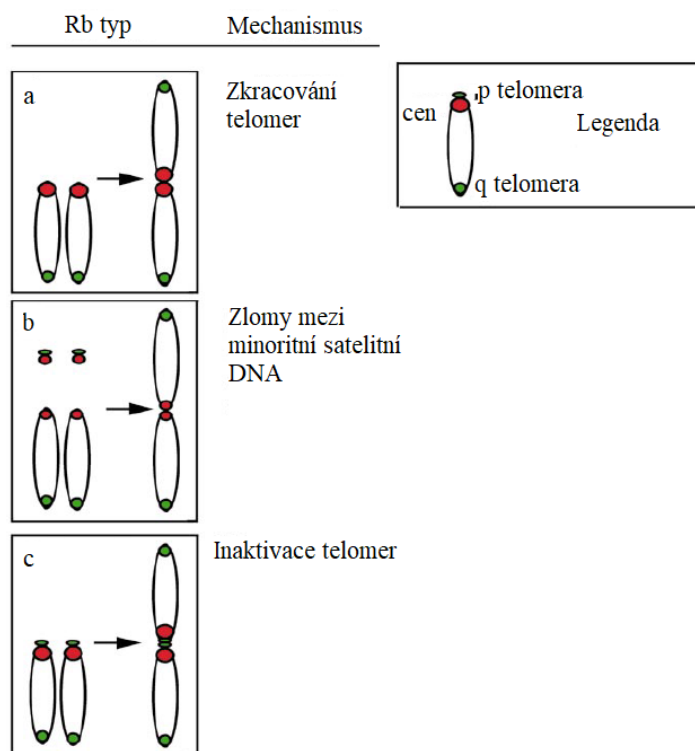
Ve studii Masumoto et al. (1989) u lidských buněk odhalili interakci mezi centromerickým proteinem CENP-B a alphoidní DNA. Na alphoidní DNA je rozeznáván 17 bp dlouhý motiv, který se nazývá CENP-B box. To nejspíše dokazuje, že samotná alphoidní DNA je tedy součástí kinetochoru a interakce s centromerickým antigenem CENP-B hraje důležitou roli ve formování centromery a kinetochoru. Tento mechanismus se uplatňuje i u rodu *Mus* (Wong & Rattner, 1988). Minoritní satelitní doména je místo, kde se primárně nachází CENP-A (Kalitsis et al., 2006).

4.1.2. Formování Robertsonových translokací u myši

Rb chromozomy mohou být vytvořeny třemi mechanismy (Obr. 4). U dvou mechanismů dochází ke ztrátě telomerických sekvencí, u posledního je pouze telomerická sekvence inaktivována. V prvním případě dochází ke zkracování telomerické sekvence. To má za následek formování Rb chromozomů se ztrátou telomerické sekvence (Obr.4a) (Blasco et al., 1997). V druhém případě dochází ke zlomům v pericentromerické oblasti chromozomu, kde dochází ke ztrátě celého p raménka (Obr. 4b) (Garagna et al., 1995). Poslední mechanismus (Obr. 4c) není doprovázen ztrátou telomerické sekvence, ale funkce telomery je inaktivována. Protein TP (telomere-binding protein) je hlavní faktor, který určuje funkci telomer. Jeho inaktivace může nejspíš nastat díky těsné blízkosti jiného proteinu, možná přímo centromerického proteinu. Protein Rap1p (kvasinkový TP) se nachází v mnoha intersticiálních oblastech a to naznačuje, že se může nacházet jinde na chromozomu a být inaktivován (Zakian, 1995). K inaktivaci může také dojít při dekonduzaci telomerické oblasti (Slijepcevic et al., 1997). U myších populací bylo pozorováno vytváření Rb chromozomů pouze pomocí druhého mechanismu (Garagna et al., 1995; Nanda et al., 1995).

K formování RT přispívá minoritní satelitní DNA na každém akrocentrickém chromozomu stejným dílem a to 10-30 kb a formují novou centromerickou oblast. Repetice jsou v orientaci „head-to-tail“, protože při detekci sekvence minoritního satelitu se u akrocentrických chromozomů vyskytuje

jenom jeden signál. U chromozomů vzniklých translokací se nachází dva signály, a to v kontralaterálním uspořádání (Garagna et al., 2001).



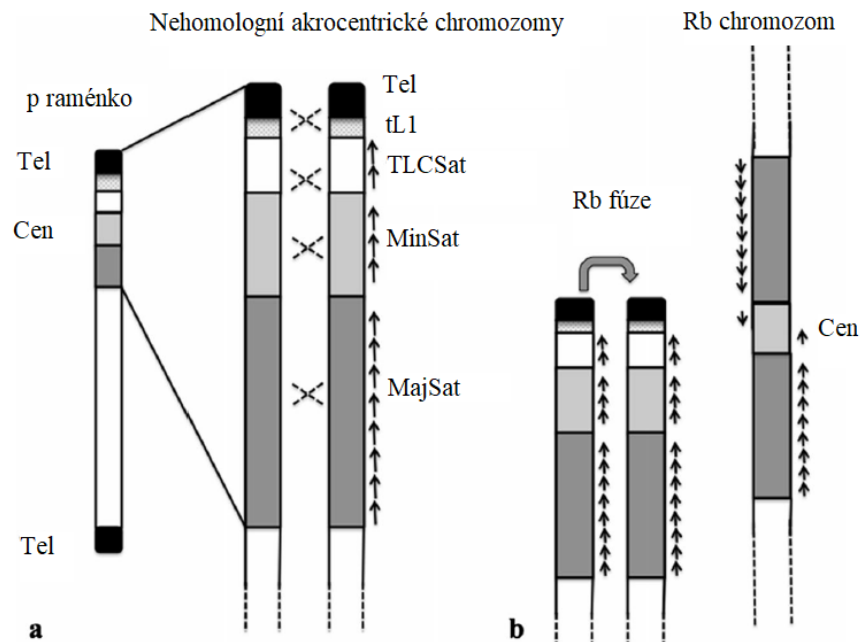
Obr. 4: Možné mechanismy vzniku Robertsonových translokací (Slijepcevic, 1998).

V práci Pietras et al. (1983) je podle jejich měření minoritní satDNA v akrocentrických chromozomech dlouhá 600 kb a podle měření Garagna et al. (1995) se jí v Rb metacentrických chromozomech nachází méně. Pomocí slot blot hybridizace Garagna et al. (1995) odhalili, že myši s $2n = 22$ mají jen 65 % telomerických sekvencí a jenom 15 % minoritní satDNA oproti ancestrálnímu stavu. Minoritní satDNA je vyžadována pro správnou funkci centromery a 50-67 kb je tedy dostatečné množství. U Rb chromozomů s menším množstvím minoritní satelitní DNA může docházet k poruchám segregace chromozomů (Brinkley, 1990). Rb chromozomy nemají menší množství majoritní satDNA než akrocentrické chromozomy kvůli zachování centromery (Garagna et al., 1993).

Zlomy, které vedou k formování metacentrických chromozomů, mohou nastat v různých částech pericentromerické oblasti (Obr. 5). Telomerická sekvence u myši je na p raménku akrocentrického chromozomu slabší než na dlouhém raménku (Nanda et al., 1995). Nedostatek vmezeřených telomerických sekvencí v metacentrických chromozomech podporuje hypotézu, že k RT dochází v subtelomerických či centromerických oblastech.

Mezi konci krátkých ramének akrocentrických chromozomů je až 99% homologie usnadňující WART a Rb fúze. Různé centromerické sekvence mají stejnou polaritu jako úsek mezi minoritní satelitní domény až konec krátkého raménka. Díky tomu může docházet k WART, ne ovšem k RT.

K RT dochází při nesprávném párování sekvencí TLCsat a minoritních satelitních DNA, která jsou v opačné orientaci (Kalitsis et al., 2006).



Obr. 5: Složení a organizace krátkého raménka akrocentrického chromozomu a centromerické oblasti metacentrického chromozomu po Rb fúzi: a) rekombinace (přerušované kříže) mezi sekvencemi „head-to-tail“ nehomologních chromozomů, b) dva akrocentrické chromozomy symetricky přispívají minoritní satelitní DNA k tvorbě metacentrického chromozomu. Oblasti nejsou nakresleny v měřítku (Garagna et al., 2014).

Interakce telomer v profázi prvního meiotického dělení mohou hrát roli ve výměně telomer mezi homologickými částmi (Bass, 2003). Synapse bivalentů začíná u telomer a pokračuje směrem k centromerám. Začátek párování v centromere nebyl pozorován (Davisson & Akeson, 1993). Zvláště u heterozygotů by toto mohlo usnadňovat formování RT u akrocentriků, homologních k Rb chromozomu, díky nesprávnému formování synaptonemálního komplexu v centromerické oblasti trivalentu (Wallace et al., 2002).

Chromozom Y se nikdy neúčastní RT (na rozdíl od chromozomu X) u všech poddruhů. P raménko chromozomu Y je delší než u autozomů, nacházejí se na něm geny, jejichž delece by mohla být pro plod letální, tudíž i kdyby RT Y chromozomu nastala, nezafixuje se (Garagna et al., 1993). Navíc podle studie Nanda et al. (1995) se na p raménku chromozomu Y nenachází žádná minoritní satDNA, také telomerický signál je intenzivnější než na p raménkách autozomů. Nejspíše díky tomu, že se neúčastní translokací a telomerická sekvence tak nebyla z p raménka Y chromozomu nikdy odstraněna (Nanda et al., 1995). Na chromozomu Y je specifická AT bohatá tandemově repetitivní oblast označovaná jako Ymin, která je jen vzdáleně homologická s minoritním satelitem na ostatních chromozomech (Pertile et al., 2009).

V evoluci dochází k amplifikaci a homogenizaci satelitní DNA. Crossing-over je jedna z hlavních sil, která hraje důležitou roli v homogenizaci satelitní DNA, které podléhají tzv. „concerted

evolution“. Molekulárně fylogenetické analýzy poukazují, že k homogenizaci došlo nejspíše na začátku evoluce *M. musculus*, dříve než začaly poddruhy divergovat (Dod et al., 1989). U různých populací myši s RT se předpokládá velmi rychlá evoluce Rb chromozomů mezi evropskými populacemi, ke které docházelo jenom nejspíše posledních 10 000 let. Do Evropy se nejspíše dostala s rozvojem osídlení během mladší doby kamenné (Bonhomme, 1989). Podle molekulárně fylogenetické analýzy Garagna et al. (1993) k ustanovení satelitních úseku DNA u *M. m. domesticus* z ancestrální myši satDNA do dnešní podoby nedošlo déle než před 3 000 – 9 000 lety, paralelně došlo k formování RT. Například ve Skotsku mezi populacemi s $2n = 40$ a $2n = 32$ došlo k divergenci během posledních 6 000 let (Nachman et al., 1994). Dlouhé akrocentrické chromozomy se spíše nevyskytují, ty preferenčně zfúzíjí do velkých metacentrických chromozomů (Wytttenbach et al., 1998).

5. Modely pro fixaci Robertsonových chromozomů v evoluci

5.1. Role meiotického tahu při fixaci Robertsonových translokací

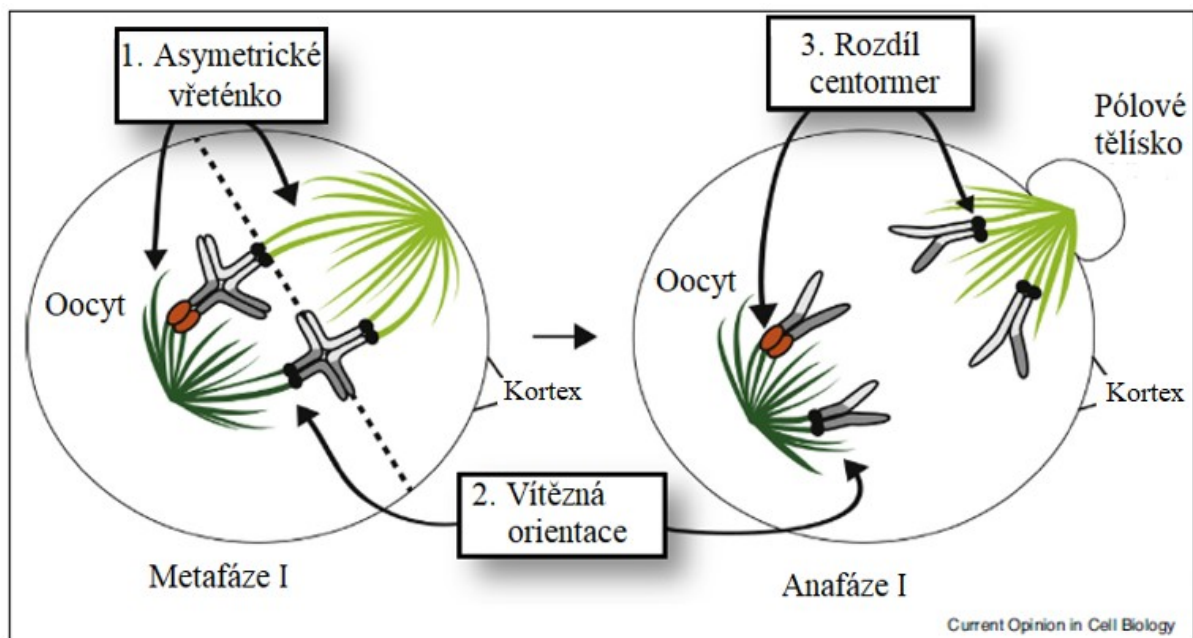
Změny karyotypu spojené se speciací musí být v populaci zafixovány, ale jejich fixace se stává s malou frekvencí (Mayr & White, 1978). Meiotický tah, genetický drift, imbreeding či selektivní výhoda mohou mít vliv na konečné fixování nové varianty genu. Fakt, že některé populace akumulují akrocentrické nebo metacentrické chromozomy, nemůže být vysvětlen např. genetickým driftem nebo imbreedingem, protože tyto mechanismy předpokládají náhodnou distribuci morfologických typů chromozomů. Naopak meiotický tah bývá spojován i s možností fixace Rb chromozomů (Pardo-Manuel de Villena & Sapienza, 2001a). Při meiotickém tahu se naruší první Mendelův zákon, protože nedochází k rovnoměrné segregaci mateřských a otcovských alel/chromozomů a jejich následné frekvenci v populaci (Charlesworth, 1988). I při malém účinku meiotického tahu je velká pravděpodobnost zvýšení fixace nové chromozomální varianty, která může dokonce vypadat jako přímá selekce (Hedrick, 1981).

Samičí meiotický tah nastává během prvního meiotického dělení, které je redukční, a homologické chromozomy se oddělí, ale sesterské chromatidy zůstávají pohromadě. Během samičí meiózy vzniká pouze jeden haploidní produkt, který právě díky meiotickému tahu může obsahovat preferovanější chromozom. Ostatní chromozomy jsou degradovány v pólových tělískách. U samčí meiózy vznikají čtyři haploidní produkty a žádná část genetické informace není ztracena. Proto se zde meiotický tah může uplatňovat jiným způsobem, např. eliminací gamet jak bylo popsáno u rejsků r. *Sorex* (Wytttenbach et al., 1998) nebo u klasického modelu r. *Drosophila* (Courret et al., 2019).

5.1.1. Fixace Robertsonových chromozomů pomocí samičího meiotického tahu

Tzv. centromerický tah se uplatňuje v redukčním dělení. Aby mohlo dojít k centromerickému tahu musí se splnit několik podmínek (Obr. 6). Meióza musí být asymetrická, např. formování oocyty a pólového tělíska. Centromery homologních chromozomů musí mít odlišný sklon k využití

asymetrického vřeténka. Posledním požadavkem je, aby centromery byly asymetrické. Určitý typ centromery je pak více preferovaný jedním z typů dělicího vřeténka a chromozom, který jej nese, preferenčně segreguje do pólového tělíska nebo do sekundárního oocytu (Kursel & Malik, 2018).



Obr. 6: Tři buněčné požadavky pro centromerický tah. 1. Meiotické vřeténko musí být asymetrické (tmavě a světle zelené mikrotubuly). 2. Musí existovat preferovaná orientace, která určuje, který chromozom bude segregován do vajíčka a který do pólového tělíska. V myších oocytech chromozomy umístěné směrem ke středu jádra oocytů skončí ve vajíčku, zatímco chromozomy umístěné poblíž kortex budou segregovány do pólového tělíska. 3. Centromery jsou rozdílné (hnědé a černé) (Kursel & Malik, 2018).

Meiotický tah upřednostňuje metacentrické chromozomy před akrocentrickými i při lidské oogenezi. V profázi I se akrocentrické chromozomy preferenčně segregují do pólových tělísek a zřizovaný metacentrický chromozom do primárního oocytu. Rb chromozomy u heterozygotních žen segregují nenáhodně a jsou upřednostňovány. Odchytky od segregace nejsou spojené s určitým Rb chromozomem (Pardo-Manuel de Villena & Sapienza, 2001b).

Distribuce jedno/dvouramenných chromozomů v karyotypech jednotlivých druhů savců neodpovídá náhodnému rozdělení, ale jednotlivé druhy mají převahu dvouramenných nebo jednoramenných chromozomů (Pardo-Manuel de Villena & Sapienza, 2001a). U samičí meiózy je nenáhodná segregace u balancovaných jedinců pro RT pozorována nejen u lidí, ale i u myši (Pardo-Manuel de Villena & Sapienza, 2001a) a stejný fenomén byl pozorován i u heterozygotů pro rozpad chromozomů u slepic (Dinkel et al., 1979). U jedinců s nebalancovaným karyotypem také probíhá nenáhodná segregace. U samic myši s pohlavními Rb chromozomy (metacentrický X0) vzniká více gamet s X než nulizomických gamet (LeMaire-Adkins & Hunt, 2000). U heterozygotů slepic pro rozpad chromozomu preferenčně vznikají gamety s částečnou nondisjunkcí. Nulizomické nebo dizomické

gamety vznikají v malém množství (Dinkel et al., 1979). Samičí meiotický tah se uplatňuje i v evoluci karyotypu plazů a dalších skupin (Pokorná et al., 2014).

5.1.1.1. Molekulární podstata samičího centromerického tahu

Ačkoliv empirická data poukazovala na roli meiotického tahu delší dobu, jeho molekulárně biologické mechanismy se začínají objasňovat až v posledních letech. Ve studii Chmátal et al. (2014) potvrdili na myším modelu premisu asymetrie centromery v situacích, kdy byla silnější centromera preferenčně segregována do vajíčka. Porovnávali množství proteinů HEC1 (major microtubule binding protein at kinetochores) a CENP-A (histonová varianta histonu H3 v centroměře) mezi metacentrickým Rb chromozomem a jeho akrocentrickými homology. U Rb chromozomů v akrocentrických kmenech bylo zjištěno méně HEC1 a CENP-A než u jejich akrocentrických homologů. Oproti tomu u metacentrických kmenů měly Rb chromozomy více HEC1 a CENP-A oproti akrocentrickým homologům. V obou případech tedy množství HEC1 a CENP-A určovalo sílu centromery, a tím preferovaný morfologický typ.

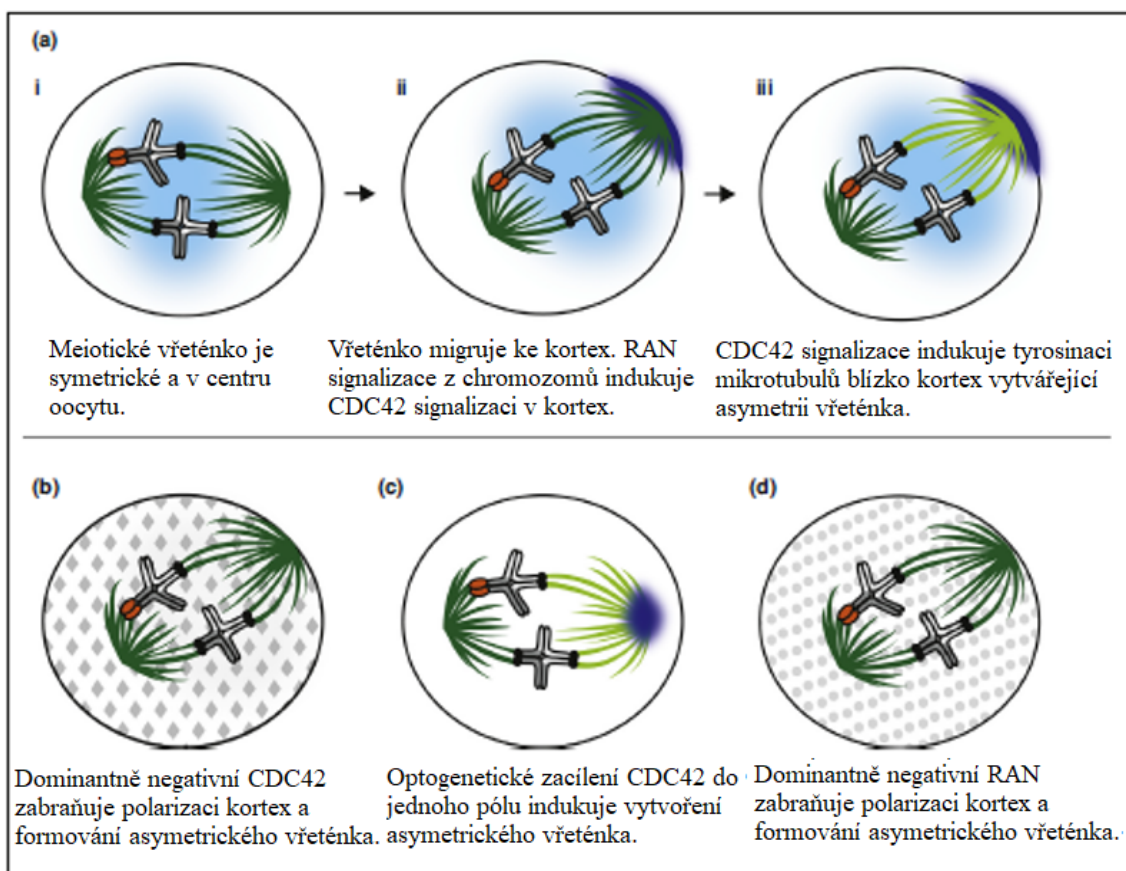
Ve studii Iwata-Otsubo et al. (2017) porovnávali sekvence centromer u dvou kmenů myši s různou silou centromery, lišící se 6-10x počtem kopií minoritní satelitní DNA. Ukázalo se, že více centromerické DNA může vázat více centromerických proteinů. Silnější centromery mají CENP-A expandován po celém úseku minoritní satelitní DNA, kinetochor tedy může být větší a preferován dělicím vřeténkem a být tak subjektem centromerického tahu. U kmene se slabší centromerou je méně minoritní satelitní DNA, a proto méně místa, kde se může CENP-A nacházet, proto je tu ve větší hustotě. A také se u slabších centromer může CENP-A nacházet v malé míře i u majoritní satelitní DNA. V oocytech hybridů byla slabší centromera orientována ke kortex a silnější do oocytu.

Pokud je u myši centromera akrocentrických chromozomů silná a dojde k fúzi, vzniklý metacentrický chromozom má centromeru slabší. Ovšem když vznikne metacentrický chromozom z akrocentriků se slabou centromerou, jeho centromera je silnější a přednostně segreguje do vajíčka. Síla centromery určuje segregaci v meióze I, a tím i směr evoluce morfologie karyotypu. U populací, které jsou akrocentrické, mají silnější centromeru právě akrocentrické chromozomy. U populací, které převážně obsahují metacentrické chromozomy, je meiotický tah směřován k přednostní segregaci metacentrických chromozomů do vajíčka (Chmátal et al., 2014).

Po vmezezení mobilního elementu do oblasti centromer a při nerovnoměrném crossing-overu může dojít k obnovení rovnosti centromer, a tím k supresi meiotického tahu. V případě CENP-A mutanti méně váží nově vmezeženou DNA, aby se vyrovnal poměr CENP-A na obou chromozomech. V druhém případě se po nerovnoměrném crossing-overu na jednom chromozomu nachází více monomerních jednotek, protože byly zduplikovány a na druhém naopak deletovány. Proto více CENP-A váže jeden chromozom a dochází k nerovnoměrné segregaci. Tomu se předejde, že mutanti pro CENP-A začnou vázat jenom určité monomerní jednotky, aby se segregace vyrovnala (Malik & Henikoff, 2001; Rosin & Mellone, 2017). Oproti tomu u samčí meiózy rozdíly v síle centromery mohou mít za následek

nondisjunkci a snížení fertility nebo dokonce sterilitu. CENP-A může způsobit supresi meiotického tahu, protože může nastat situace, že CENP-A bude mít silnější afinitu ke slabší centromeře (Malik, 2009).

Meiotická vřeténka se u myši oogeneze tvoří ve středu buňky, a poté se jedno začne pohybovat kolmo ke kortex a navazuje chromozomy segregující do pólového tělíska. Toto vřeténko je obohaceno alpha-tubulin tyrosinázou více než vřeténko primárního oocyty. GTPasa CDC42 je důležitá pro tuto polarizaci. Zacílením CDC42 k jednomu pólu dochází k alpha-tubulin tyrosinaci pólu, kde bude vznikat pólové tělíska. Když se exprimuje negativně dominantní CDC42, vřeténko se nepolarizovalo a nedocházelo k asymetrii. K aktivaci CDC24 dochází za přispěním RAN GTPas (Obr. 7) (Akeru et al., 2017).



Obr. 7: Asymetrie vřeténka. (a) (i) Meiotické vřeténko I je v počátku symetrické a nachází se ve středu oocyty. (ii) Vřeténko migruje ke kortex, kde gradient RAN-GTP (světle modrá) vychází z chromozomů a indukuje signalizaci CDC42 (tmavě modrá), čímž vytváří polaritu. (iii) Signalizace CDC42 z polarizovaného kortexu indukuje tyrosinaci tubulinu (světle zelené mikrotubuly) na straně vřeténka blíže ke kůře. Mikrotubuly vycházející z pólu orientované směrem ke středu oocyty zůstávají primárně detyrosinované (tmavě zelené mikrotubuly). (b) Expres dominantně negativního CDC42 (šedé diamanty) zabraňuje polarizaci kůry a asymetrické tyrosinaci vřeténka. (c) Optogenetické cílení aktivního CDC42 (tmavě modré) na jeden pól vyvolává asymetrickou tyrosinaci vřeténka ještě před migrací vřeténka ke kůře. (d) Dominantně negativní RAN (šedé kruhy) zabraňuje polarizaci kortex a nedochází k asymetrické tyrosinaci (Kursel & Malik, 2018).

Orientace centromer při prvním meiotickém dělení je důležitá. Ve výše zmíněné práci Akera et al. (2017) měla jedna z centromer silnější signál a v metafázi I byla natočena směrem k pólu vajíčka. Kortikální signály jsou produktem polarizace řízené chromozomy umístěné v blízkosti kůry. Silnější centromery mají větší pravděpodobnost, že se oddělí od mikrotubulů v blízkosti meiotického vřetenového pólu na kortikální straně pólu, protože jejich nižší stabilita je způsobena tyrosinací. Díky tomuto mají silnější centromery větší preferenci segregace do dalších generací. V oocytech hybridů pro Rb chromozomy potvrdili orientaci slabší centromery ke kortex i další autoři (Iwata-Otsubo et al., 2017).

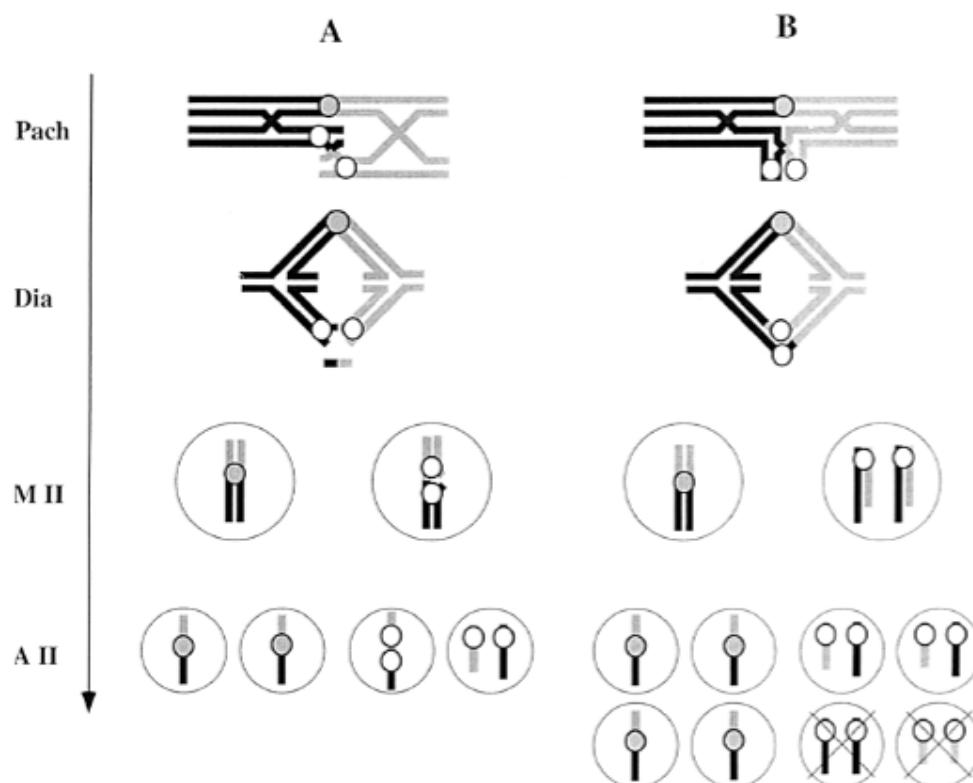
5.1.2. Fixace Robertsonovských chromozomů ve spermatogenezi

Meiotický tah se může uplatňovat i v samčí meióze např. pomocí eliminace gamet s nepreferovanými alelami (Hartl et al., 1967). V případě heterozygotů pro Rb chromozomy se tvoří čtyři haploidní buňky a žádná z nich není eliminována, přesto bylo popsáno vychýlení v prospěch Rb chromozomů v potomstvu. Ve studii Wyttenbach & Hausser (1996) to vysvětlují dvěma modely. V prvním se předpokládá, že při spermatogenezi při profázi I mají akrocentrické chromozomy velkou šanci, že se sloučí do metacentrického chromozomu. Druhý model předpokládá selekci spermií s metacentrickým chromozomem při oplození vajíčka s Rb chromozomem. Tato hypotéza nazývaná „choice-effect“ by snižovala heterozygocii pro RT v potomstvu. Tyto mechanismy mohou ve výsledku imitovat meiotický tah.

U rejsků *Sorex araneus* při samčí meióze u heterozygotů dochází ke dvěma případům (Obr. 8). V prvním se vytvoří dvě metacentrické gamety, jedna akrocentrická a jedna gameta s dicentrickým chromozomem. U dicentrických chromozomů může dojít k problému, ale může nastat případ, kdy se jedna centromera inaktivuje a vznikne z něj klasický metacentrický chromozom (Obr. 8A). Druhý model předpokládá rekombinaci v oblasti centromery akrocentrických chromozomů a vzniká vedlejší raménko. Při tomto posledním uspořádání může docházet k vytvoření disbalancovaných gamet. Při párování akrocentrických chromozomů v trivalentu může docházet k rekombinaci v pericentromerickém regionu. V případě B vznikne v anafázi II z akrocentrických chromozomů 50 % nebalancovaných gamet. Produkce životaschopných gamet se tedy sníží na 75 %. Tento mechanismus může být použit u obou pohlaví a i u mužské meiózy jsou preferovány metacentrické chromozomy (Obr. 8B) (Wyttenbach et al., 1998).

Pro samčí meiózu se ukázala preferenční segregace metacentrických chromozomů v 57,7 %. Metacentrický chromozom není vždy fixován v populaci. Když metacentrický chromozom dosáhne vysoké frekvence v populaci, není už tolik upřednostňován před akrocentrickými chromozomy, protože většina populace je metacentricky homologní. Ovšem pořád se vyskytuje malé procento heterozygotů, u kterých je snižena fertilita a produkce nebalancovaných gamet začíná hrát důležitější roli. Proto může fungovat selekce na supresi rekombinace pericentromerické oblasti, čímž se zabrání rekombinaci dvou

akrocentrických chromozomů a následnému vytvoření dicentrických chromozomů (Wytttenbach et al., 1998).



Obr. 8: Model vysvětlující nerovnoměrný přenos ve prospěch metacentrických chromozomů založený na rekombinaci mezi akrocentriky. (A) Rekombinace v pericentromerické oblasti dvou akrocentriků s metacentrickým chromozomem, MII - jeden dicentrický a jeden akrocentrický chromozom. (B) Rekombinace v pericentromerické oblasti dvou akrocentriků s metacentrickým chromozomem vykazujícím „konfiguraci bočních ramen“ (v tomto případě spermatocyty obsahující rekombinantní akrocentrické chromozomy produkují 50 % nevyvážených gamet) (Wytttenbach et al., 1998, upraveno).

Heterozygoti pro Rb chromozomy u myši vytváří aneuploidní gamety. 8,8 % spermatocytů bylo aneuploidních v porovnání s kontrolou 0,15 %. Docházelo také ke snížení formování chiasmata a k nehomolognímu párování. Až u 23 % spermatocytů se vyskytovaly chyby při meióze I. Eliminace aberantních zárodečných buněk byla nejvíce pozorována u heterozygotů po prodělání meiotického dělení u spermatocytů, kteří měli nějaké chromozomové aberace. Díky mechanismům kontrolního bodu dochází k buněčné smrti spermatocytů nebo zastavení, zpomalení meiózy se špatně párujícími chromozomy. Nicméně díky výskytu vysokého počtu aneuploidních buněk, kontrolní bod není zcela účinným inhibítorem meiotického dělení v buňkách s abnormalitami (Eaker et al., 2001).

Snížená fertilita byla prokázána u samců myši několikanásobných jednoduchých heterozygotů (2 a více metacentrických chromozomů, kteří párují s homologními akrocentrickými chromozomy v trivalentech). Může za to nepárování nebo zpožděné párování chromozomů při meiotickém dělení (Wallace et al., 2002).

Ve studii Harris et al. (1986) podle experimentálních dat bylo zjištěno, že Rb chromozomy u myší jsou preferenčně segregovány do potomstva v poměru 2:1, nejspíše kvůli tomu, aby se předcházelo nondisjunkci u heterozygotů. Může docházet k rozdílné frekvenci rekombinace mezi samicí a samcem. U samic dochází častěji k rekombinaci a to pak může vést k rozdílné poměru přenosu chromozomů mezi pohlavími (Dunn & Bennett, 1967). Rekombinace je přímo úměrná počtu chromozomových ramen, neboť centromera snižuje působení interference chiasmat (Pardo-Manuel De Villena & Sapienza, 2001).

6. Pavouci a jejich potencial pro studium Robertsonových translokací

6.1. Klasifikace pavouků

Pavouci (Araneae) patří do největšího kmene živočišné říše členovců (Arthropoda). Mimo své nezastupitelné role v terestrických ekosystémech jsou pavouci zajímavým modelem ke studiu evoluce karyotypu, zejména díky unikátním systémům pohlavních chromozomů (Araujo et al., 2012; Kořínková & Král, 2013). Je popsáno přes 48 000 druhů pavouků a 120 čeledí (World Spider Catalog, 2020). Důležitými klasifikačními znaky pavouků je poloha snovacích bradavek, postavení chelicer a stavba genitálního systému, na jejichž základě se dělí do čtyř hlavních skupin: Mesothelae, Mygalomorphae, Bazální Araneomorphae (dříve Haplogynae) a Entelegynní Araneomorphae (Álvarez-Padilla & Hormiga, 2011; Griswold et al., 2005). V těchto skupinách lze sledovat i odlišné trendy v dynamice karyotypové evoluce.

Sklípkoňši (Mesothelae) jsou reliktní skupinou primitivních pavouků zahrnující jedinou čeleď Liphistiidae rozšířenou výlučně ve východní Asii. Vyznačují se vnější segmentací zadečku. Název je odvozen podle umístění snovacích bradavek, protože tělní segmenty 12-18 se nacházejí za snovacími bradavkami, proto Meso-thele. Jedná se o monofyletickou skupinu evolučně nejbazálnějších pavouků, sesterskou kládu Opisthothelae, která zahrnuje sklípkaný (Mygalomorphae) a Araneomorphae (Wheeler et al., 2017; Xu et al., 2015).

Mygalomorphae často dorůstají do větších velikostí a mají velké silné chelicery orientované rovnoběžně. Mají redukované snovací bradavky na dva páry umístěné na posteriorní části těla (Coddington & Levi, 1991; Wheeler et al., 2017).

Araneomorphae („pravý“ pavouci) mají větší a více vyvinuté snovací bradavky, jejich apomorfii jsou plicní vaky redukované na jeden pár a protistojné (labidognátní) postavení chelicer. Na základě komplexity kopulačních orgánů se skupina tradičně dělila na dvě linie: Haplogynae a Entelegynae (Coddington, 1990; Platnick et al., 1991). U Haplogynae se jedná o parafyletickou skupinu. Entelegynae je evolučně nejvíce pokročilá a nejdiferenzovanější skupina pavouků čítající více než 80 % druhů. Tato skupina se vyznačuje oddělenými vývody pro kopulaci a pro fertilizaci u samičích pohlavních orgánů a komplexnější stavbou kopulačních orgánů (Coddington & Levi, 1991; Wheeler et al., 2017).

6.2. Cytogenetika pavouků

Celkový počet karyotypovaných druhů pavouků je 868 (Araujo et al., 2020). Ancestrálním pohlavním systémem u pavouků je X_1X_20 , který byl popsán u 77 % druhů (Araújo et al., 2005), a jehož původ zatím nebyl přesvědčivě objasněn. U samců se vyskytují pohlavní chromozomy X_1X_2 a u samic $X_1X_1X_2X_2$ (*Hackman, 1948; cit. dle Král, 2007). Symbol 0 naznačuje absenci chromozomu Y. Počet X chromozomů se může v evoluci měnit za vzniku $X0$ nebo $X_1X_2X_30$ (Araujo et al., 2012; Kořínková & Král, 2013).

Dlouho unikal pozornosti homomorfní, kryptický pár pohlavních chromozomů XY. Mohlo by se jednat o ancestrální pár pohlavních chromozomů, v tom případě by hrál zásadní roli v evoluci pohlavních chromozomů pavouků. Také jeho přítomnost u sklípanů i Entelegynních pavouků naznačuje, že se jedná o důležitou a konzervovanou součást pohlavního systému pavouků (Král, 2007; Král et al., 2011, 2013).

6.2.1. Mesothelae a Mygalomorphae

Díky vysokému počtu chromozomů například u obou bazálních skupin Mygalomorphae a Mesothelae je předpokládáno, že ancestrální karyotyp tvořilo větší množství chromozomů a během evoluce docházelo k jeho redukci pomocí různých typů fúzí (Suzuki, 1954). U skupiny Mesothelae zatím RT nebyly navrženy, ale jejich karyotypy jsou prostudované minimálně. Spíše se zde nacházejí větší počty ($2n = 80$), už v této skupině jsou vyvinuty pohlavní chromozomy (Prokopcová et al., 2018; Suzuki, 1954).

U skupiny Mygalomorphae se nachází velký rozsah $2n$. Počty chromozomů u samců se pohybují od $2n = 14$ u druhu *Atypus affinis*, Atypidae (Řezáč et al., 2006) do $2n = 128$ *Cyclocosmia siamensis*, Ctenizidae (Král et al., 2013). U této skupiny se nacházejí chromozomy akrocentrické, které mohou být substrátem pro RT, ale převažují metacentrické a submetacentrické (Král et al., 2011). Velká diverzita systémů pohlavních chromozomů u této skupiny zahrnuje různé počty X chromozomů od systému $X0$ až po složité systémy u rodu *Macrothele* s 13ti chromozomy X. U této skupiny také můžeme pozorovat nediferenciováný pár pohlavních chromozomů XY, v některých případech i dvě jeho kopie (Král et al., 2011, 2013). RT několika chromozomových párů jsou předpokládány v evoluci podčeledi Eumenophoriae (Theraphosidae). Díky často vyšším počtům chromozomů a větším evolučním vzdálenostem mezi prostudovanými druhy sklípanů je obtížné identifikovat další případy přítomnosti RT nebo je odlišit od kombinace jiných aberací. Také počet doposud karyotypovaných druhů je spíše nižší (Král et al., 2013).

6.2.2. Haplogynae

Různorodější karyotypy se nacházejí u Haplogynae (Kořínková & Král, 2013). Karyotypy Haplogynních pavouků jsou extrémně diverzifikované, rozsah $2n$ je od 5 (*Afrilobus sp.*, Orsolobidae) do 152 (*Caponia natalensis*, Caponiidae) (Král et al., 2019). Ancestrálním stavem jsou monocentrické

chromozomy, ale v nadčeledi Dysderoidea došlo ke vzniku holocentrických chromozomů, kde se kinetochor nachází po celé délce chromozomu a chybí primární konstriktce. Holocentrické chromozomy u pavouků nejspíše vznikly fúzí monocentrických chromozomů (Diaz et al., 2010; Král et al., 2019). K této fúzi došlo pravděpodobně po polyploidizaci (Král et al., 2019). U skupin s monocentrickými chromozomy je široce rozšířen pohlavní systém X_1X_2Y , původ chromozomu Y zůstává stále nejasný. U monocentrických Haplogynae jsou chromozomy převážně dvouramenné, méně často je karyotyp tvořen směsí akrocentrických a dvouramenných chromozomů, kde se předpokládají RT. Nejlépe je zmapovaná situace u třesavek Pholcidae (Ávila et al. in prep.).

6.2.3. Entelegynae

Karyotypy Entelegynních pavouků jsou méně diverzifikované i přes velkou diverzitu skupiny, která čítá přibližně 80 % známých druhů (Šťáhlavský et al., 2020). Entelegynní pavouci patří mezi nejvíce analyzovanou skupinu (Araujo et al., 2020). U této skupiny pavouků je drtivá převaha chromozomů akrocentrických (Suzuki, 1954). Počet chromozomů u samců se může pohybovat od $2n = 10$ u druhu *Uloborus danolius*, Uloboridae (Parida & Sharma, 1987) do $2n = 49$ u druhu *Araneus ventricosus*, Araneidae (Wang et al., 1993). Ancestrální karyotyp obsahuje 42, X_1X_20 akrocentrických chromozomů u samců, ale více než 80 % Entelegynních pavouků má karyotyp 21-30 chromozomů a i po redukcí chromozomů mají akrocentrické chromozomy (Král et al., 2006). To mohlo být způsobeno tandemovými fúzemi (Suzuki, 1954) nebo cyklem centrických fúzí a následných pericentromerických inverzí (White, 1973). Nejvíce rozšířený systém pohlavních chromozomů u Entelegynních pavouků je X_1X_20 , relativně často se vyskytuje i $X0$ a $X_1X_2X_30$ (Šťáhlavský et al., 2020), systémy $X_1X_2X_3X_40$ nebo nepohlavní systémy jsou spíše vzácnější.

6.3. Centrické fúze u Entelegynae

6.3.1. Autozomy

White (1973) se domníval, že u pavouků (tehdy byla dostupná data omezena téměř výlučně na Entelegynae) dochází k RT velmi málo, protože místa, kde dochází ke crossing-overu, jsou velice blízko centromery. Proximální chiasmata tedy zabraňují fúzím a k těmto přestavbám dochází především u druhů s distálními chiasmaty. U některých Entelegynních pavouků může docházet k centrickým fúzím obvykle podle fenoménu „všechno nebo nic“ (Rowell, 1990), kdy dochází k rychlému sledu RT vedoucímu k saturaci karyotypu Rb chromozomy. Toto pravidlo bylo postulováno na základě rozsáhlých studií u rodu *Delena* (viz. Kapitola 6.3.2.).

Král et al. (2011) u druhu *Argyroneta aquatica* pozoroval karyotyp $2n = 21, X0$, který vznikl centrickými fúzemi z ancestrálního karyotypu Entelegynních pavouků $2n = 42, X_1X_20$ (Král et al., 2006). Jedná se o jeden z příkladů centrických fúzí „všechno nebo nic“ (Rowell, 1990). Další případ byl popsán v čeledi Oxypoidae, který má velkou diverzitu $2n$. Nejvyšší $2n = 28$ je pravděpodobně ancestrální. Nejnižší diploidní číslo se nachází u jihoamerického druhu *Oxyopes salticus* ($2n \text{ ♂} = 11, X0$)

s metacentrickými autozomy. Také to je druhé nejnížší $2n$ u Entelgynních pavouků vůbec. Diverzita se nejspíše odvíjela prvotně od karyotypu $2n♂ = 26+X_1X_2$ se všemi chromozomy akrocentrickými. Mechanismus zodpovědný za redukcí diploidního čísla je nejčastěji tandemová fúze mezi autozomy a mezi chromozomem X_1 a X_2 (vznik X_0 systému). Centrické fúze se také podílejí na redukcí chromozomů (Stávale et al., 2011). Karyotyp *O. salticus* se nejspíše odvíjel od karyotypu $2n♂ = 20+X_1X_2$, který popsal Painter *(1914; cit. dle Stávale et al., 2011). Během evoluce se udály tyto tři hlavní události: 1) centrická fúze 8 autozomálních párů, kdy vznikly 4 páry metacentrických chromozomů, 2) centrická fúze mezi X_1 a X_2 chromozomem, 3) tandemová fúze mezi malým ancestrálním autozomovým párem s prvním derivovaným autozomálním párem (Stávale et al., 2011). Plně saturovaný karyotyp Rb chromozomy byl objeven i u Izraelské skákavky Satlicidae rodu *Menemerus illigeri* (Gorlova et al., 1997), přičemž ostatní zástupci rodu mají standardní akrocentrický karyotyp.

U pavouků z čeledi Křížákovitých je ancestrální karyotyp u samců $2n = 24, X_1X_20$ se všemi chromozomy akrocentrickými. Ale i u těchto pavouků se nacházejí redukované genomy podle pravidla „všechno nebo nic“. Druh *Cyclosa cf. fuliginata* má pouze 13 chromozomů, z toho pět metacentrických a poslední akrocentrický pár autozomů a metacentrický X. U druhu *Larinioides patagiatus* to je stejné, ovšem jeden jedinec obsahoval místo metacentrického chromozomu X dva akrocentrické chromozomy X. Karyotyp *Zygiella atrica* obsahuje u samců 14 chromozomů, z toho pět metacentrických páru, jeden subtelocentrický pár, pravděpodobně vzniklý inverzí nezfúzovaného akrocentrika a X_1X_20 . Stejně jako u druhu *L. patagiatus*, i zde se nacházejí některé cytotypy s 13 chromozomy, kdy pohlavní chromozomy zřúzovaly do jednoho metacentrického chromozomu X (Pajpach et al. in prep.). V obou rodech mají blízké příbuzné druhy akrocentrický karyotyp (vlastní pozorování). Křížáci mohou představovat vhodný modelový systém pro studium RT u pavouků díky opakovanému vzniku tohoto fenoménu u dvou druhů rozšířených ve střední Evropě.

Král et al. (2011) pozoroval u Entelgynních pavouků výskyt heterozygotů pro centrické fúze u některých jedinců *Pardosa morosa* (Lycosidae) a u jednoho jedince *Pax islamita* (Zodariidae). Heterozygoti pro RT byli pozorováni i u jiných skupin, např. Eresidae, Hersiliidae a Mimmetidae (Forman osobní sdělení). Ovšem tyto fúze se nefixují, jedná se pouze o izolované případy, kdy se u ostatních jedinců druhu fúze nevyskytovali. Z pohledu pravidla „všechno nebo nic“ to poukazuje na fakt, že RT mohou u Entelgynae sice spontánně a relativně vzácně vznikat, ale nefixují se. Výjimkou z pravidla „všechno nebo nic“ se zdá být čeleď Dycynidae. Karyotyp s dvouramennými chromozomy u Entelgynních pavouků jsou málo častí, ale výjimky jsou například právě některé druhy z čeledi Dictynidae, kde lze objevit i kombinaci akrocentriků a dvouramenných chromozomů (*Hackman, 1948; cit. dle Král, 1995). Jejich karyotyp vznikl centrickými fúzemi více pozvolně.

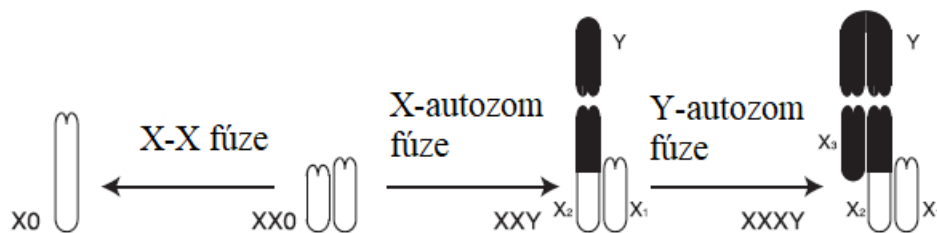
6.3.2. Pohlavní chromozomy

U pavouků se vyskytuje mnoho zajímavých systémů pohlavních chromozomů. Důležitým procesem pro evoluci pohlavních chromozomů jsou RT. Tyto translokace byly například pozorovány u

pavouků se systémem X_0 , který mohl vzniknout sekundárně ze systému X_1X_2 . Chromozom X je dvouramenný a nejspíše vznikl RT chromozomů X_1 a X_2 (*Hackman, 1948; cit. dle Král, 2007). Oproti tomu akrocentrický chromozom X v systému X_0 mohl vzniknout tandemovou fúzí (Bole-Gowda, 1950) nebo degradací jednoho chromozomu X (Suzuki, 1954).

Zajímavá situace se vyskytuje u skákavek (Salticidae). Maddison (1982) předpokládá, že systémy s vícenásobným počtem chromozomů X mohly vzniknout víckrát nezávisle na sobě. Byly pozorovány čtyři druhy rodu *Habronattus* s pohlavním systémem $X_1X_2X_3Y$. Každý ovšem patřil do jiné druhové skupiny, kde byly přítomny i druhy s ancestrálním karyotypem. Chromozom neo-Y vznikl fúzí z homologa autozomu účastnícího se fúze a chromozomem X.

Z ancestrálního systému X_1X_2 se u skákavek díky fúzím mohou vytvořit neopohlavní systémy (Obr. 9). Modifikovaný chromozom X_2 (v systémech X_1X_2Y a $X_1X_2X_3Y$) vznikl tandemovou fúzí původního chromozomu X a autozomu. Homologní partner původního autozomu se přeměnil na Y chromozom. Dále při vzniku systému $X_1X_2X_3Y$ došlo k RT chromozomu neo-Y a dalšího autozomu za vzniku neo-X. Y chromozom se stal dvouramenným a homologní partner autozomu se přeměnil na chromozom X_3 . Během tohoto procesu se redukoval počet autozomů, které se přeměnily na pohlavní chromozomy. Díky fylogenetickému stromu se odhadl nezávislý vznik chromozomu Y až 14krát u různých klád skákavek (Maddison & Leduc-Robert, 2013; Maddison et al., 2020).

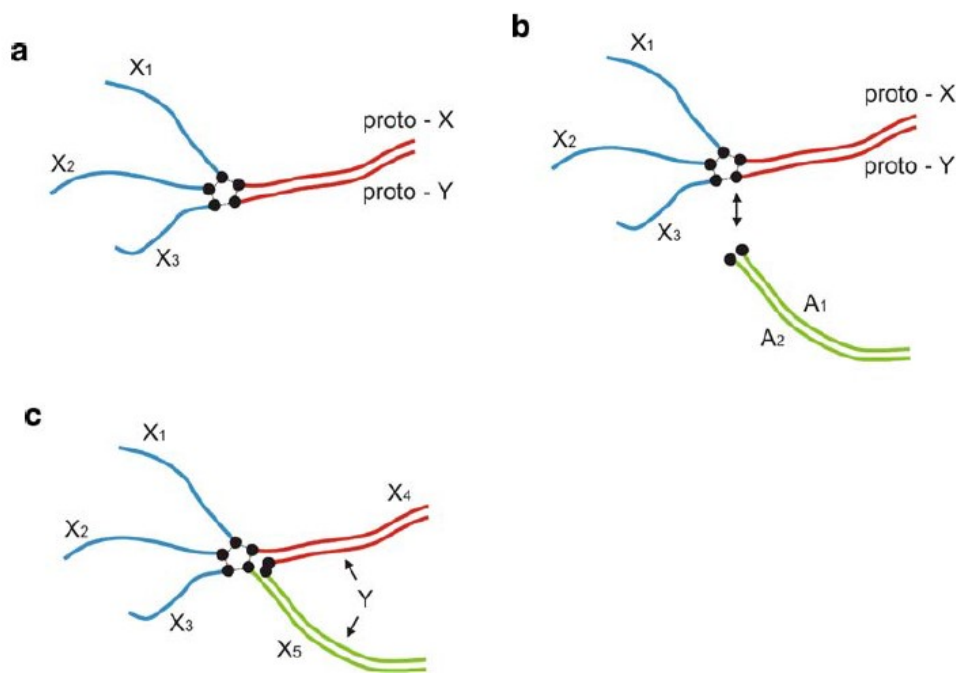


Obr. 9: Evoluční hypotéza, kdy z ancestrálního systému X_1X_2 díky fúzím vzniknou systémy X_0 , X_1X_2Y a $X_1X_2X_3Y$ (Maddison & Leduc-Robert, 2013).

Další příklad RT, která nastala u pohlavních chromozomů, bychom našli u pokoutníka stájového (*Tegenaria ferruginea*) se systémem $X_1X_2X_3X_4X_5Y$. Chromozom neo-Y vznikl RT mezi akrocentrickým proto-Y a akrocentrickým autozomem (Obr. 10b). Tento systém byl odvozen od systému $X_1X_2X_3$ proto-Xproto-Y (Obr. Fa), který se nachází u blízce příbuzného druhu *T. campestris* (P. polní) a mnoha dalších pokoutníků. To je usuzováno díky párování trivalentu X_4X_5Y (Obr. 10c). Z homologního akrocentrického autozomu vznikl X_5 , který páruje s jedním ramenem Y a s druhým ramenem páruje X_4 , který vznikl z proto-X (Král, 2007).

Některé populace australské maloočky *Delena cancerides* mají 20 páru akrocentrických chromozomů a tři nehomologní pohlavní chromozomy X u samců a šest nehomologních X u samic. Při samčí meióze vznikne 20 bivalentů a tři chromozomy X migrují k jednomu pólu, což je ancestrální stav pro čeled'. Nicméně byly pozorovány populace s RT, kdy výsledný karyotyp má 21 chromozomů

metacentrických a 1 chromozom akrocentrický. Při meióze se tvoří 10 bivalentů a jeden metacentrický chromozom X a jeden akrocentrický tvoří oddělený klastr. U jiných populací, kde předtím nastala fúze, jsou Rb chromozomy tvořeny jinými sestavami ramen a po následné hybridizaci docházelo k tvorbě multivalentů. Výsledkem je, že místo normálních bivalentů v samčí meióze se tvoří dlouhý řetězec. Tyto populace *D. cancerides* však dokáží i tak produkovat vyvážené gamety, díky tomu, že se RT zúčastnil i chromozom X. Chromozomy v multivalentech se tak stávají neopohlavními chromozomy XY a vedou k fixaci heterozygotnosti. Tímto stylem vznikne pohlavní systém $X_1X_2X_3X_4X_5Y_1Y_2Y_3Y_4$, protože v řetězci devíti chromozomů se pět chová jako X a čtyři jako Y (Rowell, 1985). Pozdější studie prokázaly i výskyt dalších populací komplexních heterozygotů vedoucích k tvorbě systému, kdy během meiózy spolu páruje až 19 chromozomů v řetězci (Sharp & Rowell, 2007).



Obr. 10: Evoluce pohlavních chromozomů u *Tegenaria*. (a) Ancestrální karyotyp formovaný třemi nehomologními chromozomy X (modré) a bivalentem proto-X proto-Y (červené). (b) Systém pohlavních chromozomů $X_1X_2X_3X_4X_5Y$ *T. ferruginea* vzniklý Robertsonovou translokací mezi proto-Y (červený) a autozomem A_1 (zelený). (c) Vzniklý metacentrický neo-Y chromozom páruje s X_4 chromozomem, který vznikl z proto-X. Homolog autozomu, který se účastnil translokace (A_2) se transformoval na neo-X chromozom (X_5), který páruje s jedním ramenem chromozomu neo-Y (Král, 2007).

Sharp & Rowell (2007) dále předpokládají, že tak velká diverzita karyotypu u jednoho druhu je možná díky třem faktorům. Za prvé díky karyotypové nestabilitě, která může být zapříčiněná transponovatelnými elementy nebo díky molekulárním mechanismům, které zvýší saturaci RT. Za druhé, že i při vysokém počtu chromozomů dokáže *D. cancerides* udržet vyváženou meiózu. I navzdory extrémně složitým meiotickým konfiguracím dokáže udržet fertilitu a rovnovážnou segregaci. Posledním faktorem je zapojení více chromozomů do pohlavního systému. Předpokládá se také, že komplexní heterozygotnost může být výhodná vzhledem k sociálnímu způsobu života této maloočky (Rowell & Avilés, 1995).

7. Závěr

Nejdůležitější chromozomové přestavby z hlediska evoluce jsou centrické fúze. Myš domácí je ideálním a nejprostudovanějším modelem pro jejich studium. Všechny akrocentrické chromozomy (kromě Y) se účastní přestaveb, a proto můžeme pozorovat mnoho metacentrických populací s různou kombinací ramen ve volné přírodě zejména u poddruhu *M. m. domesticus*. U myši nastává translokace po zlomu v pericentromerické oblasti a následné spojení zlomů dvou akrocentrických chromozomů. Z dosavadních výsledků lze usuzovat, že esenciální část pericentromerické oblasti pro formování Rb chromozomů je minoritní repetitivní DNA. Pavouci zejména skupina Entelegynae mohou představovat slibný model pro studium evoluce RT a mechanismů, které se při ní uplatňují. Nižší míra prozkoumání této skupiny např. absence sekvenčních dat a nekódující DNA prozatím neumožňuje navrhnout modely analogické myším nebo lidským chromozomům. RT vedou u pavouků k tvorbě neobvyklých systémů nepohlavních chromozomů.

Po změně struktury genomu se může vytvořit nový druh, ale fixace změny nastává s malou frekvencí. Aby daný fenomén hrál důležitou roli v evoluci, musí se přenést do další generace a fixovat. Tomu napomáhá meiotický tah, který v některých případech upřednostňuje produkt translokace před původním uspořádáním. To výrazně urychluje uchycení se v dalších generacích a napomáhá rychlejší evoluci daného druhu. Upřednostňovaný chromozom má silnější centromeru, a proto více interaguje s dělicím vřeténkem a je s větší pravděpodobností segregován do vajíčka. Recentní studie poodhalily možnou molekulárně biologickou podstatu meiotického tahu.

Meiotický tah doposud nebyl dáván do souvislosti s evolucí karyotypu u pavouků, ale mohl by vysvětlovat přítomnost pravidla „všechno nebo nic“ v evoluci Entelegynních pavouků a velmi rychlou fixaci Rb chromozomů. Zároveň by paradoxně mohl být zodpovědný i za přítomnost výlučně akrocentrických karyotypů, v situaci kdy u heterozygotů pro RT by u většiny Entelegynae preferoval akrocentrické chromozomy. Ostatní skupiny pavouků nejsou pro studium RT příliš vhodné díky velké karyotypové diverzitě a i nižší míře prozkoumaných druhů.

8. Literatura

*sekundární zdroj

- Alexandrov, I.A., Medvedev, L.I., Mashkova, T.D., Kisselev, L.L., Romanova, L.Y., & Yurov, Y.B. (1993). Definition of a new alpha satellite suprachromosomal family characterized by monomeric organization. *Nucleic Acids Res.* 21, 2209–2215.
- Akera, T., Chmátal, L., Trimm, E., Yang, K., Aonbangkhen, C., Chenoweth, D.M., Janke, C., Schultz, R.M., & Lampson, M.A. (2017). Spindle asymmetry drives non-Mendelian chromosome segregation. *Science* (80-). 358, 668–672.
- Alexandrov, I., Kazakov, A., Tumeneva, I., Shepelev, V., & Yurov, Y. (2001). Alpha-satellite DNA of primates: Old and new families. *Chromosoma* 110, 253–266.
- Álvarez-Padilla, F., & Hormiga, G. (2011). Morphological and phylogenetic atlas of the orb-weaving spider family Tetragnathidae (Araneae: Araneoidea). *Zool. J. Linn. Soc.* 162, 713–879.
- Antonarakis, S.E. (2016). Content and Variation of the Human Genome. In *Medical and Health Genomics*, pp. 161–177.
- Araujo, D., Cristina, M., Paula-Neto, E., & Maria, D. (2012). Sex Chromosomes and Meiosis in Spiders: A Review. In *Meiosis - Molecular Mechanisms and Cytogenetic Diversity*, pp. 87–108.
- Araujo, D., Schneider, M.C., Paula-Neto, E., & Cella, D.M. (2020). The spider cytogenetic database. Available in [Www.Arthropodacytogenetics.Bio.Br/Spiderdatabase](http://www.Arthropodacytogenetics.Bio.Br/Spiderdatabase). (přístup dne: 28. 5. 2020)
- Araújo, D., Cella, M.D., & Brescovit, D.A. (2005). Cytogenetic analysis of the neotropical spider *Nephilengys cruentata* (Araneomorphae, Tetragnathidae): standard staining norms, C-bands and base-specific fluorochromes. *Braz. J. Biol.* 65, 193–202.
- Ávila, I.M.H., Král, J., Pastuchová, M., Forman, M., Musilová, J., Kořínková, T., Šťáhlavský, F., Zrzavá, M., Nguyen, P., Just, P., Haddad, C.R., Hiřman, M., Koubová, M., Sadílek, D., & Huber, B.A. (in prep.). Evolutionary pattern of karyotypes, sex chromosomes, nucleolus organizer regions, and meiosis in pholcid spiders (Araneae: Pholcidae): implications for reconstructing karyotype evolution of araneomorph spiders.
- Bass, H.W. (2003). Telomere dynamics unique to meiotic prophase: Formation and significance of the bouquet. *Cell. Mol. Life Sci.* 60, 2319–2324.
- Blasco, M.A., Lee, H.W., Hande, M.P., Samper, E., Lansdorp, P.M., DePinho, R.A., & Greider, C.W. (1997). Telomere shortening and tumor formation by mouse cells lacking telomerase RNA. *Cell* 91, 25–34.
- Blazak, W.F., & Eldridge, F.E. (1977). A Robertsonian Translocation and its Effect upon Fertility in Brown Swiss Cattle. *J. Dairy Sci.* 60, 1133–1142.
- Bole-Gowda, B.N. (1950). The chromosome study in the spermatogenesis of two lynx-spiders (Oxyopidae). *Proc Zool Soc Bengal* 3, 95–107.
- Bonhomme, F. (1989). *The wild house mouse and its relatives*. (Oxford University Press).

- Brighton, C.A. (1978). Telocentric chromosomes in Corsican Crocus L. (Iridaceae). *Plant Syst. Evol.* *129*, 299–314.
- Brinkley, B.R. (1990). Centromeres and kinetochores: integrated domains on eukaryotic chromosomes. *Curr. Opin. Cell Biol.* *2*, 446–452.
- Britton-Davidian, J., Nadeau, J.H., Croset, H., & Thaler, L. (1989). Genic differentiation and origin of Robertsonian populations of the house mouse (*Mus musculus domesticus* Ruddy). *Genet. Res.* *53*, 29–44.
- Capanna, E., & Redi, C.A. (1995). Whole-arm reciprocal translocation (WART) between Robertsonian chromosomes: finding of a Robertsonian heterozygous mouse with karyotype derived through WARTs. *Chromosom. Res.* *3*, 135–137.
- Carine, K., Jacquemin-Sablon, A., Waltzer, E., Mascarello, J., & Scheffler, I.E. (1989). Molecular characterization of human minichromosomes with centromere from chromosome 1 in human-hamster hybrid cells. *Somat. Cell Mol. Genet.* *15*, 445–460.
- Caspersson, T., Zech, L., Johansson, C., & Modest, E.J. (1970). Identification of human chromosomes by DNA-binding fluorescent agents. *Chromosoma* *30*, 215–227.
- Chakrabarti, S., & Chakrabarti, A. (1977). Spontaneous robertsonian fusion leading to karyotype variation in the house mouse - First report from Asia. *Experientia* *33*, 175–177.
- Charlesworth, B. (1988). Driving genes and chromosomes. *Nature* *332*, 394–395.
- Cheung, S.W., Sun, L., & Featherstone, T. (1990). Molecular cytogenetic evidence to characterize breakpoint regions in Robertsonian translocations. *Cytogenet. Cell Genet.* *54*, 97–102.
- Chmátal, L., Gabriel, S.I., Mitsainas, G.P., Martínez-Vargas, J., Ventura, J., Searle, J.B., Schultz, R.M., & Lampson, M.A. (2014). Centromere strength provides the cell biological basis for meiotic drive and karyotype evolution in mice. *Curr. Biol.* *24*, 2295–2300.
- Choo, K.H., Brown, R., Webb, G., Craig, I.W., & Filby, R.G. (1987). Genomic Organization of Human Centromeric Alpha Satellite DNA: Characterization of a Chromosome 17 Alpha Satellite Sequence. *DNA* *6*, 297–305.
- Choo, K.H., Vissel, B., Brown, R., Filby, R.G., & Earle, E. (1988). Homologous alpha satellite sequences on human acrocentric chromosomes with selectivity for chromosomes 13, 14 and 21: Implications for recombination between nonhomologues and robertsonian translocations. *Nucleic Acids Res.* *16*, 1273–1284.
- Choo, K.H., Vissel, B., & Earle, E. (1989). Evolution of α -satellite DNA on human acrocentric chromosomes. *Genomics* *5*, 332–344.
- Coddington, J. (1990). Cladistics and spider classification: araneomorph phylogeny and the monophyly of orbweavers (Araneae: Araneomorphae; Orbicularia). *Acta Zool. Fenn.* *190*, 75–87.
- Coddington, J.A., & Levi, H.W. (1991). Systematics and evolution of spiders (Araneae). *Annu. Rev. Ecol. Syst.* *22*, 565–592.

- Courret, C., Chang, C.H., Wei, K.H.C., Montchamp-Moreau, C., & Larracuente, A.M. (2019). Meiotic drive mechanisms: Lessons from *Drosophila*. In *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, p. 286.
- Dagna Bricarelli, F., Pierluigi, M., Grasso, M., Strigini, P., & Perroni, L. (1990). Origin of extra chromosome 21 in 343 families: Cytogenetic and molecular approaches. *Am. J. Med. Genet.* 37, 129–132.
- Davisson, M.T., & Akeson, E.C. (1993). Recombination suppression by heterozygous Robertsonian chromosomes in the mouse. *Genetics* 133, 649–667.
- Deutz-Terlouw, P.P., Losekoot, M., Olmer, R., Pieneman, W.C., De Vries-v d Weerd, S., Briët, E., & Bakker, E. (1995). Inversions in the factor VIII gene: Improvement of carrier detection and prenatal diagnosis in Dutch haemophilia A families. *J. Med. Genet.* 32, 296–300.
- Devilee, P., Cremer, T., Slagboom, P., Bakker, E., Scholl, H.P., Hager, H.D., Stevenson, A.F.G., Cornelisse, C.J., & Pearson, P.L. (1986). Two subsets of human alphoid repetitive DNA show distinct preferential localization in the pericentric regions of chromosomes 13, 18, and 21. *Cytogenet. Genome Res.* 41, 193–201.
- Diaz, M.O., Maynard, R., & Brum-Zorrilla, N. (2010). Diffuse centromere and chromosome polymorphism in haplogyne spiders of the families Dysderidae and Segestriidae. *Cytogenet. Genome Res.* 128, 131–138.
- Dinkel, B.J., O’Laughlin-Phillips, E.A., Fechheimer, N.S., & Jaap, R.G. (1979). Gametic products transmitted by chickens heterozygous for chromosomal rearrangements. *Cytogenet. Cell Genet.* 23, 124–136.
- Dod, B., Mottez, E., Desmarais, E., Bonhomme, F., & Roizes, G. (1989). Concerted evolution of light satellite DNA in genus *Mus* implies amplification and homogenization of large blocks of repeats. *Mol. Biol. Evol.* 6, 478–491.
- Dunn, L.C., & Bennett, D. (1967). Sex differences in recombination of linked genes in animals. *Genet. Res.* 9, 211–220.
- Eaker, S., Pyle, A., Cobb, J., & Handel, M.A. (2001). Evidence for meiotic spindle checkpoint from analysis of spermatocytes from Robertsonian-chromosome heterozygous mice. *J. Cell Sci.* 114, 2953–2965.
- Garagna, S., Redi, C.A., Capanna, E., Andayani, N., Alfano, R.M., Doi, P., & Viale, G. (1993). Genome distribution, chromosomal allocation, and organization of the major and minor satellite dnas in 11 species and subspecies of the genus *Mus*. *Cytogenet. Genome Res.* 64, 247–255.
- Garagna, S., Broccoli, D., Redi, C.A., Searle, J.B., Cooke, H.J., & Capanna, E. (1995). Robertsonian metacentrics of the house mouse lose telomeric sequences but retain some minor satellite DNA in the pericentromeric area. *Chromosoma* 103, 685–692.
- Garagna, S., Marziliano, N., Zuccotti, M., Searle, J.B., Capanna, E., & Redi, C.A. (2001).

- Pericentromeric organization at the fusion point of mouse Robertsonian translocation chromosomes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *98*, 171–175.
- Garagna, S., Page, J., Fernandez-Donoso, R., Zuccotti, M., & Searle, J.B. (2014). The robertsonian phenomenon in the house mouse: mutation, meiosis and speciation. *Chromosoma* *123*, 529–544.
- Gorlova, O.Y., Gorlov, I.P., Nevo, E., & Logunov, D. V (1997). Cytogenetic studies on seventeen spider species from Israel. *Bull. Arachnol. Soc.* *10*, 249–252.
- Griswold, C., Ramirez, M., Coddington, J., & Platnick, N. (2005). Atlas of phylogenetic data for entelegyne spiders (Araneae: Araneomorphae: Entelegynae) with comments on their phylogeny. *Griswold, Charles E., Ramirez, Martin J., Coddington, Jonathan A., Platnick, Norman I.* *56*, 1–324.
- *Hackman, W. (1948). Chromosomenstudien an Araneen: mit besonderer Berücksichtigung der Geschlechtschromosomen. *Acta Zool. Fenn.* *54*, 1–101. (citováno podle: Král, J. (1995). The karyotype studies in central Europe's species of the superfamilies Amaurobioidea and Dictynoidea (Araneida). In *Proceedings of the 15th European Colloquium of Arachnology*. Institute of Entomology, Ceske Budejovice, p. 224. a Král, J. (2007). Evolution of multiple sex chromosomes in the spider genus *Malthonica* (Araneae: Agelenidae) indicates unique structure of the spider sex chromosome systems. *Chromosom. Res.* *15*, 863–879.)
- Harris, M.J., Wallace, M.E., & Evans, E.P. (1986). Aneuploidy in the embryonic progeny of females heterozygous for the Robertsonian chromosome (9.12) in genetically wild Peru-Coppock mice (*Mus musculus*). *J. Reprod. Fertil.* *76*, 193–203.
- Hartl, D.L., Hiraizumi, Y., & Crow, J.F. (1967). Evidence for sperm dysfunction as the mechanism of segregation distortion in *Drosophila melanogaster*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *58*, 2240–2245.
- Hauffe, H.C., & Piálek, J. (1997). Evolution of the chromosomal races of *Mus musculus domesticus* in the Rhaetian Alps: The roles of whole-arm reciprocal translocation and zonal raiation. *Biol. J. Linn. Soc.* *62*, 255–278.
- Hedrick, P.W. (1981). The Establishment of Chromosomal Variants. *Evolution* (N. Y.) *35*, 322–332.
- Holmquist, G.P., & Dancis, B. (1979). Telomere replication, kinetochore organizers, and satellite DNA evolution. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *76*, 4566–4570.
- Hook, E.B. (1980). Rates of 47, +13 and 46 translocation D/13 Patau syndrome in live births and comparison with rates in fetal deaths and at amniocentesis. *Am. J. Hum. Genet.* *32*, 849.
- Hsu, T.C., Benirschke, K., Hsu, T.C., & Benirschke, K. (1967). *Mus musculus* (Mouse). In *An Atlas of Mammalian Chromosomes*, pp. 65–67.
- Imai, H.T., Maruyama, T., Gojobori, T., Inoue, Y., & Crozier, R.H. (1986). Theoretical Bases for Karyotype Evolution. 1. The Minimum-Interaction Hypothesis. *Am. Nat.* *128*, 900–920.
- Iwata-Otsubo, A., Dawicki-McKenna, J.M., Akera, T., Falk, S.J., Chmátal, L., Yang, K., Sullivan,

- B.A., Schultz, R.M., Lampson, M.A., & Black, B.E. (2017). Expanded Satellite Repeats Amplify a Discrete CENP-A Nucleosome Assembly Site on Chromosomes that Drive in Female Meiosis. *Curr. Biol.* *27*, 2365–2373.
- Jeong, S.Y., Kim, B.Y., & Yu, J.E. (2010). De novo pericentric inversion of chromosome 9 in congenital anomaly. *Yonsei Med. J.* *51*, 775–780.
- Johannisson, R., & Winking, H. (1994). Synaptonemal complexes of chains and rings in mice heterozygous for multiple Robertsonian translocations. *Chromosom. Res.* *2*, 137–145.
- Joseph, A., Mitchell, A.R., & Miller, O.J. (1989). The organization of the mouse satellite DNA at centromeres. *Exp. Cell Res.* *183*, 494–500.
- Kalitsis, P., Griffiths, B., & Choo, K.H.A. (2006). Mouse telocentric sequences reveal a high rate of homogenization and possible role in Robertsonian translocation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *103*, 8786–8791.
- Karasawa, K. (1986). Karyomorphological studies on *Cypripedium* in Japan and Formosa. *Bull. Hiroshima Bot. Gard.* *8*, 1–22.
- Kim, S.R., & Shaffer, L.G. (2002). Robertsonian translocations: Mechanisms of formation, aneuploidy, and uniparental disomy and diagnostic considerations. *Genet. Test.* *6*, 163–168.
- King, M., Honeycutt, R., & Contreras, N. (1986). Chromosomal repatterning in crocodiles: C, G and N-banding and the in situ hybridization of 18S and 26S rRNA cistrons. *Genetica* *70*, 191–201.
- Kipling, D., & Cooke, H.J. (1990). Hypervariable ultra-long telomeres in mice. *Nature* *347*, 400–402.
- Kořínková, T., & Král, J. (2013). Karyotypes, sex chromosomes, and meiotic division in spiders. In *Spider Ecophysiology*, pp. 159–171.
- Král, J. (1995). The karyotype studies in central Europe's species of the superfamilies Amaurobioidea and Dictynoidea (Araneida). In *Proceedings of the 15th European Colloquium of Arachnology*. Institute of Entomology, Ceske Budejovice, p. 224.
- Král, J. (2007). Evolution of multiple sex chromosomes in the spider genus *Malthonica* (Araneae: Agelenidae) indicates unique structure of the spider sex chromosome systems. *Chromosom. Res.* *15*, 863–879.
- Král, J., Musilová, J., Št'áhlavský, F., Řezáč, M., Akan, Z., Edwards, R.L., Coyle, F.A., & Almerje, C.R. (2006). Evolution of the karyotype and sex chromosome systems in basal clades of araneomorph spiders (Araneae: Araneomorphae). *Chromosom. Res.* *14*, 859–880.
- Král, J., Kořínková, T., Forman, M., & Krkavcová, L. (2011). Insights into the meiotic behavior and evolution of multiple sex chromosome systems in spiders. *Cytogenet. Genome Res.* *133*, 43–66.
- Král, J., Kořínková, T., Krkavcová, L., Musilová, J., Forman, M., Herrera, I.M.Á., Haddad, C.R., Vítková, M., Henriques, S., Vargas, J.G.P., & Hedin, M. (2013). Evolution of karyotype, sex chromosomes, and meiosis in mygalomorph spiders (Araneae: Mygalomorphae). *Biol. J. Linn. Soc.* *109*, 377–408.

- Král, J., Forman, M., Kořínková, T., Lerma, A.C.R., Haddad, C.R., Musilová, J., Řezáč, M., Herrera, I.M.Á., Thakur, S., Dippenaar-Schoeman, A.S., Marec, F., Horová, L., & Bureš, P. (2019). Insights into the karyotype and genome evolution of haplogyne spiders indicate a polyploid origin of lineage with holokinetic chromosomes. *Sci. Rep.* *9*, 1–14.
- Kurita, S. (1989). Variation and Evolution in the Karyotype of *Lycoris* (Amaryllidaceae) V. Chromosomal Variation in *L. sanguinea* Maxim. *Plant Species Biol.* *4*, 47–60.
- Kursel, L.E., & Malik, H.S. (2018). The cellular mechanisms and consequences of centromere drive. *Curr. Opin. Cell Biol.* *52*, 58–65.
- Langham, R.J., Walsh, J., Dunn, M., Ko, C., Goff, S.A., & Freeling, M. (2004). Genomic Duplication, Fractionation and the Origin of Regulatory Novelty. *Genetics* *166*, 935–945.
- LeMaire-Adkins, R., & Hunt, P.A. (2000). Nonrandom segregation of the mouse univalent X chromosome: Evidence of spindle-mediated meiotic drive. *Genetics* *156*, 775–783.
- Lewis, R. (1976). *Human Genetics : Concepts and Applications*.
- Lorite, P., & Palomeque, T. (2010). Karyotype evolution in ants (Hymenoptera: Formicidae), with a review of the known ant chromosome numbers. *Myrmecological News* *13*, 89–102.
- Lundrigan, B.L., Jansa, S.A., & Tucker, P.K. (2002). Phylogenetic relationships in the genus *Mus*, based on paternally, maternally, and biparentally inherited characters. *Syst. Biol.* *51*, 410–431.
- Lyle, R., Béna, F., Gagos, S., Gehrig, C., Lopez, G., Schinzel, A., Lespinasse, J., Bottani, A., Dahoun, S., Taine, L., et al. (2009). Genotype-phenotype correlations in Down syndrome identified by array CGH in 30 cases of partial trisomy and partial monosomy chromosome 21. *Eur. J. Hum. Genet.* *17*, 454–466.
- Machev, N., Gosset, P., Warter, S., Treger, M., Schillinger, M., & Viville, S. (2005). Fluorescence in situ hybridization sperm analysis of six translocation carriers provides evidence of an interchromosomal effect. *Fertil. Steril.* *84*, 356–373.
- Maddison, W.P. (1982). XXXY sex chromosomes in males of the jumping spider genus *Pellenes* (Araneae: Salticidae). *Chromosoma* *85*, 23–37.
- Maddison, W.P., & Leduc-Robert, G. (2013). Multiple Origins Of Sex Chromosome Fusions Correlated With Chiasma Localization In *Habronattus* Jumping Spiders (Araneae: Salticidae). *Evolution (N. Y.)* *67*, 2258–2272.
- Maddison, W.P., Maddison, D.R., Derkarabetian, S., & Hedin, M. (2020). Sitticine jumping spiders: Phylogeny, classification, and chromosomes (Araneae, Salticidae, Sitticini). *Zookeys* *925*, 1–54.
- Malik, H.S. (2009). The centromere-drive hypothesis: a simple basis for centromere complexity. *Prog. Mol. Subcell. Biol.* *48*, 33–52.
- Malik, H.S., & Henikoff, S. (2001). Adaptive evolution of Cid, a centromere-specific histone in *Drosophila*. *Genetics* *157*, 1293–1298.
- Mandáková, T., Joly, S., Krzywinski, M., Mummenhoff, K., & Lysaka, M.A. (2010). Fast

- diploidization in close mesopolyploid relatives of Arabidopsis. *Plant Cell* 22, 2277–2290.
- Manuelidis, L. (1978). Chromosomal localization of complex and simple repeated human DNAs. *Chromosoma* 66, 23–32.
- Masumoto, H., Masukata, H., Muro, Y., Nozaki, N., & Okazaki, T. (1989). A human centromere antigen (CENP-B) interacts with a short specific sequence in alphoid DNA, a human centromeric satellite. *J. Cell Biol.* 109, 1963–1973.
- Mayr, E., & White, M.J.D. (1978). Modes of Speciation. *Syst. Zool.* 27, 478–482.
- Morel, F., Douet-Guilbert, N., Le Bris, M.J., Herry, A., Amice, V., Amice, J., & De Braekeleer, M. (2004). Meiotic segregation of translocations during male gametogenesis. *Int. J. Androl.* 27, 200–212.
- Moretti, A., & Sabato, S. (1984). Karyotype evolution by centromeric fission in *Zamia* (Cycadales). *Plant Syst. Evol.* 146, 215–223.
- Mutton, D., Alberman, E., & Hook, E.B. (1996). Cytogenetic and epidemiological findings in Down syndrome, England and Wales 1989 to 1993. *J. Med. Genet.* 33, 387–394.
- Nachman, M.W., & Searle, J.B. (1995). Why is the house mouse karyotype so variable? *Trends Ecol. Evol.* 10, 397–402.
- Nachman, M.W., Boyer, S.N., Searle, J.B., & Aquadro, C.F. (1994). Mitochondrial DNA variation and the evolution of Robertsonian chromosomal races of house mice, *Mus domesticus*. *Genetics* 136, 1105–1120.
- Nanda, I., Schneider-Rasp, S., Winking, H., & Schmid, M. (1995). Loss of telomeric sites in the chromosomes of *Mus musculus domesticus* (Rodentia: Muridae) during Robertsonian rearrangements. *Chromosom. Res.* 3, 399–409.
- Narayanswami, S., Doggett, N.A., Clark, L.M., Hildebrand, C.E., Weier, H.U., & Hamkalo, B.A. (1992). Cytological and molecular characterization of centromeres in *Mus domesticus* and *Mus spretus*. *Mamm. Genome* 2, 186–194.
- Naveed, M., Al-Ali, M.T., Murthy, S.K., Al-Hajali, S., Al-Khaja, N., Deutsch, S., Bottani, A., Antonarakis, S.E., Nath, S.K., & Radhakrishna, U. (2006). Ectrodactyly with aplasia of long bones (OMIM; 119100) in a large inbred Arab family with an apparent autosomal dominant inheritance and reduced penetrance: Clinical and genetic analysis. *Am. J. Med. Genet. Part A* 140, 1440–1446.
- Nei, M. (1969). Gene duplication and nucleotide substitution in evolution. *Nature* 221, 40–42.
- Nishikawa, N., Sato, T., Suzumori, N., Sonta, S., & Suzumori, K. (2008). Meiotic segregation analysis in male translocation carriers by using fluorescent in situ hybridization. *Int. J. Androl.* 31, 60–66.
- Noor, M.A.F., Gratos, K.L., Bertucci, L.A., & Reiland, J. (2001). Chromosomal inversions and the reproductive isolation of species. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 98, 12084–12088.
- Ohno, S. (1971). *Evolution by Gene Duplication*.

- Overhauser, J., Huang, X., Gersh, M., Wilson, W., McMahon, J., Bengtsson, U., Rojas, K., Meyer, M., & Wasmuth, J.J. (1994). Molecular and phenotypic mapping of the short arm of chromosome 5: Sublocalization of the critical region for the cri-du-chat syndrome. *Hum. Mol. Genet.* *3*, 247–252.
- *Painter, T.S. (1914). Spermatogenesis in spiders. *Zool. Jahrbuecher Abteilung Fuer Anat. Und Ontog. Tiere* *38*, 509–576. (citováno podle: Stávale, L.M., Schneider, M.C., Brescovit, A.D., & Cella, D.M. (2011). Chromosomal characteristics and karyotype evolution of oxyopidae spiders (araneae, entelegynae). *Genet. Mol. Res.* *10*, 752–763.)
- Pajpach, F., Forman, M., Král, J., Koubová, M., Framenau, V., Nguyen, P., Smith, H., & Rowell, D.M. (in prep.). Evolutionary dynamics of centric fusions and subsequent processes of karyotype differentiation in orb-weaver spiders.
- Pardo-Manuel de Villena, F., & Sapienza, C. (2001a). Female meiosis drives karyotypic evolution in mammals. *Genetics* *159*, 1179–1189.
- Pardo-Manuel de Villena, F., & Sapienza, C. (2001b). Transmission ratio distortion in offspring of heterozygous female carriers of Robertsonian translocations. *Hum. Genet.* *108*, 31–36.
- Pardo-Manuel De Villena, F., & Sapienza, C. (2001). Recombination is proportional to the number of chromosome arms in mammals. *Mamm. Genome* *12*, 318–322.
- Pardue, M. Lou, & Gall, J.G. (1970). Chromosomal localization of mouse satellite DNA. *Science* *168*, 1356–1358.
- Parida, B.B., & Sharma, N.N. (1987). Chromosome number, sex mechanism and genome size in 27 species of Indian spiders. *Chromosom. Inf. Serv.* *43*, 11–13.
- Pazarbaşı, A., Demirhan, O., Süleymanova-Karahan, D., Taştemir, D., Tunç, E., & Gümürdülü, D. (2008). Prenatal diagnosis of translocation 13;13 Patau syndrome: Clinical features of two cases. *Balk. J. Med. Genet.* *11*, 69–74.
- Pertile, M.D., Graham, A.N., Choo, K.H.A., & Kalitsis, P. (2009). Rapid evolution of mouse Y centromere repeat DNA belies recent sequence stability. *Genome Res.* *19*, 2202–2213.
- Piálek, J., Hauffe, H.C., & Searle, J.B. (2005). Chromosomal variation in the house mouse. *Biol. J. Linn. Soc.* *84*, 535–563.
- Pietras, D.F., Bennett, K.L., Siracusa, L.D., Woodworth-gutai, M., Chapman, V.M., Gross, K.W., Kane-haas, C., & Hastie, N.D. (1983). Construction of a small *Mus musculus* repetitive DNA library: Identification of a new satellite sequence in *mus musculus*. *Nucleic Acids Res.* *11*, 6965–6983.
- Platnick, N.I., Coddington, J.A., Forster, R.R., & Griswold, C.E. (1991). Spinneret Morphology and the Phylogeny of Haplogyne Spiders (Araneae, Araneomorphae). *Am. Museum Novit.* *3016*, 1–76.
- Pokorná, M., Altmanová, M., & Kratochvíl, L. (2014). Multiple sex chromosomes in the light of female meiotic drive in amniote vertebrates. *Chromosom. Res.* *22*, 35–44.

- Prokopcová, L., Kořínková, T., Divišová, K., Forman, M., Nguyen, P., Král, J., & Schwendinger, P. (2018). Karyotype evolution of mesothele spiders. In Hozak P. (Ed.) 22nd International Chromosome Conference, September 2–5, 2018, Prague, Czech Republic., p.
- Prosser, J., Frommer, M., Paul, C., & Vincent, P.C. (1986). Sequence relationships of three human satellite DNAs. *J. Mol. Biol.* *187*, 145–155.
- Ramos, S., Rodríguez, R., Castro, O., Grether, P., Molina, B., & Frias, S. (2019). Presence of 15p marker D15Z1 on the short arm of acrocentric chromosomes is associated with aneuploid offspring in Mexican couples. *Int. J. Mol. Sci.* *20*, 1–15.
- Rattner, J.B., Kingwell, B.G., & Fritzler, M.J. (1988). Detection of distinct structural domains within the primary constriction using autoantibodies. *Chromosoma* *96*, 360–367.
- Řezáč, M., Král, J., Musilova, J., & Pekár, S. (2006). Unusual karyotype diversity in the European spiders of the genus *Atypus* (Araneae: Atypidae). *Hereditas* *143*, 123–129.
- Rieder, C.L., & Borisy, G.G. (1981). The attachment of kinetochores to the pro-metaphase spindle in PtK1 cells - Recovery from low temperature treatment. *Chromosoma* *82*, 693–716.
- Riginos, C., & Nachman, M.W. (1999). The origin of a Robertsonian chromosomal translocation in house mice inferred from linked microsatellite markers. *Mol. Biol. Evol.* *16*, 1763–1773.
- Robertson, W.R.B. (1916). Chromosome studies. I. Taxonomic relationships shown in the chromosomes of tettigidae and acrididae: V-shaped chromosomes and their significance in acrididae, locustidae, and gryllidae: Chromosomes and variation. *J. Morphol.* *27*, 179–331.
- Roizès, G. (2006). Human centromeric alphoid domains are periodically homogenized so that they vary substantially between homologues. Mechanism and implications for centromere functioning. *Nucleic Acids Res.* *34*, 1912–1924.
- Rosin, L.F., & Mellone, B.G. (2017). Centromeres Drive a Hard Bargain. *Trends Genet.* *33*, 101–117.
- Rowell, D.M. (1985). Complex sex-linked fusion heterozygosity in the Australian huntsman spider *Delena cancerides* (Araneae: Sparassidae). *Chromosoma* *93*, 169–176.
- Rowell, D.M. (1990). Fixed fusion heterozygosity in *Delena cancerides* Walck. (Araneae: Sparassidae): an alternative to speciation by monobrachial fusion. *Genetica* *80*, 139–157.
- Rowell, D.M., & Avilés, L. (1995). Sociality in a bark-dwelling huntsman spider from Australia, *Delena cancerides* Walckenaer (Araneae: Sparassidae). *Insectes Soc.* *42*, 287–302.
- Ruvinsky, A., & Graves, J.A.M. (2004). Mammalian genomics.
- Schubert, I., & Lysak, M.A. (2011). Interpretation of karyotype evolution should consider chromosome structural constraints. *Trends Genet.* *27*, 207–216.
- Schubert, I., Rieger, R., & Fuchs, J. (1995). Alteration of basic chromosome number by fusion-fission cycles. *Genome* *38*, 1289–1292.
- Searle, J.B. (1991). A hybrid zone comprising staggered chromosomal clines in the house mouse (*Mus musculus domesticus*). *Proc. R. Soc. B Biol. Sci.* *246*, 47–52.
- Searle, J.B. (1993). Chromosomal hybrid zones in eutherian mammals. *Hybrid Zo. Evol. Process* 309–

- Shaffer, L.G., McCaskill, C., Haller, V., Brown, J.A., & Jackson-Cook, C.K. (1993). Further characterization of 19 cases of re(21q21q) and delineation as isochromosomes or Robertsonian translocations in Down syndrome. *Am. J. Med. Genet.* *47*, 1218–1222.
- Sharp, H.E., & Rowell, D.M. (2007). Unprecedented chromosomal diversity and behaviour modify linkage patterns and speciation potential: Structural heterozygosity in an Australian spider. *J. Evol. Biol.* *20*, 2427–2439.
- Slijepcevic, P. (1998). Telomeres and mechanisms of Robertsonian fusion. *Chromosoma* *107*, 136–140.
- Slijepcevic, P., Hande, M.P., Bouffler, S.D., Lansdorp, P., & Bryant, P.E. (1997). Telomere length, chromatin structure and chromosome fusogenic potential. *Chromosoma* *106*, 413–421.
- Šťáhlavský, F., Forman, M., Just, P., Denič, F., Haddad, C.R., & Opatova, V. (2020). Cytogenetics of entelegyne spiders (Arachnida, Araneae) from southern Africa. *Comp. Cytogenet.* *14*, 107–138.
- Stávale, L.M., Schneider, M.C., Brescovit, A.D., & Cella, D.M. (2011). Chromosomal characteristics and karyotype evolution of oxyopidae spiders (araneae, entelegynae). *Genet. Mol. Res.* *10*, 752–763.
- Sullivan, B.A., Jenkins, L.S., Karson, E.M., Leana-Cox, J., & Schwartz, S. (1996). Evidence for structural heterogeneity from molecular cytogenetic analysis of dicentric Robertsonian translocations. *Am. J. Hum. Genet.* *59*, 167–175.
- Suzuki, S. (1954). Cytological studies in spiders. III. Studies on the chromosomes of fifty-seven species of spiders belonging to seventeen families, with general considerations on chromosomal evolution. *J. Sci. Hiroshima Univ. B* *15*, 23–136.
- Therman, E., Susman, B., & Denniston, C. (1989). The nonrandom participation of human acrocentric chromosomes in Robertsonian translocations. *Ann. Hum. Genet.* *53*, 49–65.
- Thomas, N.S., Morris, J.K., Baptista, J., Ng, B.L., Crolla, J.A., & Jacobs, P.A. (2010). De novo apparently balanced translocations in man are predominantly paternal in origin and associated with a significant increase in paternal age. *J. Med. Genet.* *47*, 112–115.
- Tyler-Smith, C., & Brown, W.R.A. (1987). Structure of the major block of alphoid satellite DNA on the human Y chromosome. *J. Mol. Biol.* *195*, 457–470.
- Vissel, B., & Choo, K.H. (1989). Mouse major (γ) satellite DNA is highly conserved and organized into extremely long tandem arrays: Implications for recombination between nonhomologous chromosomes. *Genomics* *5*, 407–414.
- Vitturi, R., & Catalano, E. (1988). Karyotypic variability associated with robertsonian fusion in two species of the family ophidiidae (Pisces, perciformes). *Bolletino Di Zool.* *55*, 55–58.
- Vogel, J.P., Garvin, D.F., Mockler, T.C., Schmutz, J., Rokhsar, D., Bevan, M.W., Barry, K., Lucas, S., Harmon-Smith, M., Lail, K., et al. (2010). Genome sequencing and analysis of the model grass *Brachypodium distachyon*. *Nature* *463*, 763–768.

- Wallace, B.M.N., Searle, J.B., & Everett, C.A. (2002). The effect of multiple simple Robertsonian heterozygosity on chromosome pairing and fertility of wild-stock house mice (*Mus musculus domesticus*). *Cytogenet. Genome Res.* *96*, 276–286.
- Walsh, J.B. (1995). How often do duplicated genes evolve new functions? *Genetics* *139*, 421–428.
- Wang, B., Nie, B., Tang, D., Li, R., Liu, X., Song, J., Wang, W., & Liu, Z. (2017). Analysis of meiotic segregation patterns and interchromosomal effects in sperm from 13 robertsonian translocations. *Balk. J. Med. Genet.* *20*, 43–50.
- Wang, Y., Song, D., Wang, X., & Yang, Z. (1993). Preliminary studies on the chromosome of four species of spiders. *Acta Arachnol Sin.* *2*, 110–113.
- Waye, J.S., & Willard, H.F. (1989). Human β satellite DNA: Genomic organization and sequence definition of a class of highly repetitive tandem DNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *86*, 6250–6254.
- Wheeler, W.C., Coddington, J.A., Crowley, L.M., Dimitrov, D., Goloboff, P.A., Griswold, C.E., Hormiga, G., Prendini, L., Ramírez, M.J., Sierwald, P., et al. (2017). The spider tree of life: phylogeny of Araneae based on target-gene analyses from an extensive taxon sampling. *Cladistics* *33*, 574–616.
- White, M.J.D. (1973). *Animal Cytology and Evolution* (Cambridge University Press).
- Wiley, J.E., Stout, J.C., Palmer, S.M., & Kushnick, T. (1995). De novo nonreciprocal translocation 1;8 confirmed by fluorescent in situ hybridization. *Am. J. Med. Genet.* *57*, 579–580.
- Winking, H. (1986). Some aspects of Robertsonian karyotype variation in European wild mice. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* *127*, 68–74.
- Wolfe, J., Darling, S.M., Erickson, R.P., Craig, I.W., Buckle, V.J., Rigby, P.W.J., Willard, H.F., & Goodfellow, P.N. (1985). Isolation and characterization of an alphoid centromeric repeat family from the human Y chromosome. *J. Mol. Biol.* *182*, 477–485.
- Wong, A.K.C., & Rattner, J.B. (1988). Sequence organization and cytological localization of the minor satellite of mouse. *Nucleic Acids Res.* *16*, 11645–11661.
- World Spider Catalog (2020). World Spider Catalog Version 21.0. Nat. Hist. Museum Bern, online at <http://wsc.nmbe.ch/>. (přístup dne: 24. 5. 2020)
- Wu, J., Springett, A., & Morris, J.K. (2013). Survival of trisomy 18 (Edwards syndrome) and trisomy 13 (Patau Syndrome) in England and Wales: 2004-2011. *Am. J. Med. Genet. Part A* *161*, 2512–2518.
- Wu, Q., Niebuhr, E., Yang, H., & Hansen, L. (2005). Determination of the “critical region” for cat-like cry of Cri-du-chat syndrome and analysis of candidate genes by quantitative PCR. *Eur. J. Hum. Genet.* *13*, 475–485.
- Wytttenbach, A., & Hausser, J. (1996). The fixation of metacentric chromosomes during the chromosomal evolution in the common shrew (*Sorex araneus*, Insectivora). *Hereditas* *125*, 209–217.

- Wytenbach, A., Borodin, P., & Hausser, J. (1998). Meiotic drive favors Robertsonian metacentric chromosomes in the common shrew (*Sorex araneus*, Insectivora, Mammalia). *Cytogenet. Cell Genet.* *83*, 199–206.
- Xu, X., Liu, F., Cheng, R.C., Chen, J., Xu, X., Zhang, Z., Ono, H., Pham, D.S., Norma-Rashid, Y., Arnedo, M.A., Kuntner, M., & Li, D. (2015). Extant primitively segmented spiders have recently diversified from an ancient lineage. *Proc. R. Soc. B Biol. Sci.* *282*, 20142486.
- Yang, F., O'Brien, P.C.M., Wienberg, J., & Ferguson-Smith, M.A. (1997). A reappraisal of the tandem fusion theory of karyotype evolution in the Indian muntjac using chromosome painting. *Chromosom. Res.* *5*, 109–117.
- Zakian, V.A. (1995). Telomeres: Beginning to understand the end. *Science* *270*, 1601–1607.
- Zhao, W.W., Wu, M., Chen, F., Jiang, S., Su, H., Liang, J., Deng, C., Hu, C., & Yu, S. (2015). Robertsonian translocations: An overview of 872 Robertsonian translocations identified in a diagnostic laboratory in China. *PLoS One* *10*.
- Zima, J., Gaichenko, V.A., Macgolán, M., Radjabli, S.I., Sablina, O. V., & Wójcik, J.M. (1990). Are Robertsonian variations a frequent phenomenon in mouse populations in Eurasia? *Biol. J. Linn. Soc.* *41*, 229–233.