Centromere strength provides the cell biological basis for meiotic drive and karyotype evolution in mice

Karyotypy živočichů mohou procházet významnými změnami ve struktuře a počtu chromosomů. U savčích karyotypů takové změny mohou způsobit Robertsonské fúze, tedy spojení dvou telocentrických chromozomů za vzniku jednoho metacentrického a následné snížení celkového počtu chromozomů. Pro fixaci nové fúze v populaci se předpokládal vliv meiotického tahu. Meiotický tah je označení jevu, kdy se alela některého genu do další generace přenáší nenáhodně. Tento jev je v rozporu s prvním Mendelovým zákonem o segregaci alel, který říká, že z každé dvojice alel je vybrána jedna náhodně a obě tyto alely mají stejnou pravděpodobnost přenesení do další generace. Přesný biochemický mechanismus však doposud nebyl znám, i když vědci při meiosách ovlivněných meiotickým tahem pozorovali vychýlení bivalentů ze středové roviny. K meiotickému tahu dochází skrze asymetrickou meiosu. Ta je typická pro vývoj samičích pohlavních buněk, kdy z oocytu se 4 sadami genetické informace vzniká pouze jedna funkční haploidní pohlavní buňka a dvě až tři pólová tělíska, podle toho, zda se pólové tělísko vzniklé při první meiose ještě rozdělilo.

Vhodným objektem pro studium Robertsonských fúzí jsou domácí myši poddruhu *Mus musculus domesticus*, u nichž se v některých populacích nacházejí různé fúze chromosomů. Z některých těchto volně žijících populací myší jsou navíc vytvořeny laboratorní linie. Při laboratorním křížení myší z linie s fúzí a bez fúze se někdy Robertonoská fúze zachová a předá se do dalších generací s vyšší pravděpodobností než by odpovídalo náhodě, zatímco při křížení jiných populací tomu je naopak – fúze jsou předány do dalších generací s nenáhodně nižší frekvencí. Přenos fúze do dalších generací tedy odpovídá meiotickému tahu. Autorům článku se podařilo odhalit mechanismus, který tento fenomén způsobuje. Povšimli si, že centromery chromosomů spojených fúzí jinak interagují s dělícím vřeténkem než centromery nefúzovaných chromosomů. Usoudili proto, že interakce s dělícím vřeténkem by mohla souviset s obsahem proteinů v kinetochorech, což jsou místa, kde se centromera napojuje na dělící vřeténko. Pokud by bylo proteinů více, centromera a tedy i celý chromosom měly větší šanci se dostat do vajíčka a být předány do dalších generací. Autoři článku takové centromery nazývají „silnější“. Naopak „slabší“ centromery s méně proteiny v kinetochorech častěji skončí v pólových buňkách a rozmnožování se neúčastní.

Při prvním pokusu autoři článku zkřížili myší laboratorní linii se všemi chromozomy telocentrickými (CF-1) a linie myší, která má na sadu jeden pár chromozomů telocentrických zfúzovaný do jednoho metacentrického chromozomu (Rb 16.6). V křížencích se do funkčních vajíček přenášely metacentrické chromozomy méně často než homologní telocentrické chromozomy, ačkoliv podle Mendelova prvního zákona by obě četnosti měly být stejné. To ukazuje na vliv meiotického tahu. Po označení kinetochorových proteinů (konkrétně HEC1, hlavního vazače mikrotubulů dělícího vřeténka, a CENP-A, derivátu histonu H3 definujícího centromeru) bylo pozorováno, že u metacentrických chromozomů se kinetochorové proteiny exprimovaly méně, než u chromozomů telocentrických.

V dalším kroku autoři porovnávali hladinu exprese kinetochorových proteinů ve vajíčku u CF-1 a u homozygotních myší linie, ve které se nahromadily Rb fúze do takové míry, že jedna sada chromozomů se skládá ze 7 metacentrických a 6 telocentrických chromozomů (CHPO). Linie CHPO tak umožnila srovnat „sílu“ centromer v rámci jednoho karyotypu. Centromery linie CF-1 byly obecně silnější než centromery CHPO, dokonce do takové míry, že při meiose byly bivalenty vychýleny ze středové osy. Tento jev už byl pozorován při minulých zkoumáních mechanismu meiotického tahu a nyní ho autoři dokážou vysvětlit pomocí rozdílných sil centromer.

Při zkoumání síly centromer linie CHPO autoři zjistili, že centromery metacentrických chromozomů této linie jsou relativně silnější než centromery telocentrických chromozomů. Lze tedy vyvozovat, že u této linie s relativně slabými centromerami telocentrických chromosomů, jsou

chromozomy metacentrické se silnější centromerou s větší pravděpodobností umístěny do budoucího vajíčka. V souladu s touto teorií pak autoři našli relativně slabší centromery i u některých volně žijících populací myší s fixovanými Robertsonskými fúzemi.

Ačkoliv stále není jasné, co způsobuje různorodost míry exprese kinetochorových proteinů jednotlivých chromozomů, autoři pomocí provedených pokusů jasně ukázali, že meiotický tah způsobující fixaci Rb-fúzí může souviset se silou napojení chromozomu na dělicí vřeténko.