



**TURUN
YLIOPISTO**

Matemaattis-luonnontieteellinen
tiedekunta

Fuusioiden merkitys kromosomiston muutoksissa

Henriikka Alatalo

Biologia (Genetiikka)

LuK-tutkielma

Laajuus: 6 op

10.6.2024

Turku

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu
Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

LuK-tutkielma

Pääaine: Biologia

Tekijä(t): Henriikka Alatalo

Otsikko: Fuusioiden merkitys kromosomiston muutoksissa

Ohjaaja(t): Christina Nokkala

Sivumäärä: 21 sivua

Päivämäärä: 10.6.2024

Fuusiot määritellään kromosomaalisena uudelleenjärjestelyinä, jossa kaksi kromosomia yhdistyy ja muodostaa fuusioituneen kromosomin. Fuusiot voivat saada aikaan merkittäviä muutoksia kromosomistossa. Seurauksena jokaisesta fuusiosta on alentunut kromosomiluku, ja fuusio-kromosomien käyttäytyminen meiosisissa voi johtaa epätasapainoisiin gameetteihin. Muutokset gameeteissa alentavat kantajan hedelmällisyyttä ja epätasapainoisilla gameeteilla voi olla erilaisia vaikutuksia jälkeläisiin. Näistä ongelmista huolimatta fuusiot ovat olleet keskeisessä osassa kromosomistojen evoluutiota ja lajiutumista. Tässä tutkielmassa käyn läpi erilaiset fuusioitumistyyppit: sentrinen ja tandemfuusio, sekä erilaisten kromosomien, kuten monosentristen ja holosentristen sekä autosomien ja sukupuolikromosomien fuusiot. Monosentristen kromosomien sentrisessä fuusiossa kaksi akrosentristä kromosomia yhdistyy sentromeerien kohdalta toisiinsa ja tandemfuusiossa akrosentrisen kromosomin sentromeeri yhdistyy toisen kromosomin telomeeriin. Holosentriset kromosomit yhdistyvät usein toisiinsa telomeereistaan. Tarkastelen fuusioiden muodostumista ja annan esimerkkejä fuusioiden vaikutuksista. Vaikutuksia on erilaisia ja ne toistuvat niin ihmisillä kuin muillakin eliöillä. Tutkielmassa keskityn ihmiseen, koska fuusioilla on kliinistä merkitsevyyttä ja ne liittyvät moniin oireyhtymiin ja sairauksiin. Fuusioiden vaikutuksista yleisimmät ovat trisomiat, mutta toiseksi sijoittuu uniparentaalinen disomia (UPD) ja sen johdannaiset oireyhtymät. Kromosomiston muutoksissa myös tietyt syövät yleistyvät. Syövän riskiä voi nostaa itsessään fuusio tai esimerkiksi trisomia.

Avainsanat: sentrinen fuusio, tandemfuusio, holosentristen kromosomien fuusio, sukupuolikromosomien fuusio, trisomia, uniparentaalinen disomia

SISÄLLYS

1	Johdanto	1
2	Sentrinen fuusio	2
2.1	Sentrinen fuusion mekanismit	3
2.2	Homologisten kromosomien sentrinen fuusio	4
2.3	Sukupuolikromosomien sentrinen fuusio	5
3	Tandemfuusio	5
3.1	Tandemfuusioiden synty	6
3.2	Sukupuolikromosomien tandemfuusio	7
4	Holosentristen kromosomien fuusio	7
4.1	Holosentristen sukupuolikromosomien fuusio	9
5	Vaikutukset kromosomistoon	9
5.1	Trisomiat	10
5.1.1	Downin oireyhtymä eli trisomia 21	10
5.1.2	Patau-oireyhtymä eli trisomia 13	11
5.1.3	Vaikutukset eläimillä	12
5.2	Syövät	13
5.3	Uniparentaalinen disomia	13
5.3.1	Prader-Willin oireyhtymä	14
5.3.2	Angelmanin oireyhtymä	14
6	Yhteenveto	15
7	Lähteet	16

1 JOHDANTO

Fuusiot ovat tapahtumia, jossa kaksi kromosomia liittyy toisiinsa muodostaen yhtenäisen eli fuusioituneen kromosomin. Fuusiot ovat yksi yleisimmistä kromosomistossa tapahtuvista poikkeavuuksista, ja niitä tapahtuu niin monosentrisillä kuin holosentrisillä kromosomeilla. Monosentrisyys tarkoittaa sitä, että kromosomissa on primaarinen kurouma eli lokalisoitu sentromeeri, jossa kinetokorit sijaitsevat. Holosentrisyys eroaa monosentrisyydestä siten, ettei kromosomeilla ole primaarista kuroumaa eikä lokalisoitua sentromeeria, minkä takia kinetokoreja on koko kromosomin pituudelta tai ainakin laajalla alueella kromosomin pituudesta. Koska fuusioita voi ilmetä eri kromosomeissa, fuusioita voi näin ollen tapahtua hyvin laajasti eri eliöryhmissä. Erityisesti ihmisillä fuusiot ovat yksi yleisimpiä syitä kromosomiston muutoksiin. Esimerkiksi yleisimmän fuusion, sentristen fuusioiden, esiintyvyyden on arvioitu ihmisväestössä olevan yksi jokaista 800 henkilöä kohden (Poot ym., 2021). Fuusiot voivat olla joko perittyjä tai *de novo* eli alkion soluissa tapahtuu fuusio, jota jälkeläinen ei ole perinyt kummaltakaan vanhemmaltaan. Noin 50 % sentrisistä fuusioista on *de novo* -fuusioita (Mack ym., 2013). Fuusioiden kantajat ovat harvoin tietoisia omasta karyotyypistään, koska fuusiot eivät yleensä vaikuta kantajan fenotyyppiin. Kantajilla on kuitenkin huomattu korkeampi riski sairastua tiettyihin syöpiin (Schoemaker ym., 2019).

Ihmisellä fuusiot tulevat usein ilmi alentuneena hedelmättömyytenä, joka ilmenee lisääntyneinä keskenmenoina. Raskaana oleville seulontaa tehdään esimerkiksi NIPT:in (engl. Non Invasive Prenatal Test) avulla, missä raskaana olevan verinäytteenä voidaan tutkia sikiön kromosomistoa. Tällöin tulevat usein esiin mahdolliset fuusiot, joita sikiöllä voi olla.

Fuusioita on erilaisia ja ne luokitellaan monosentrisillä kromosomeilla fuusioitumiskohtien mukaan sentrisiksi tai tandemfuusioiksi. Sentrisissä fuusioissa kaksi kromosomia liittyy sentromeerin läheltä toisiinsa. Tästä tulee nimi sentrinen fuusio. Tandemfuusioissa toinen kromosomi liittyy sentromeerin kohdaltaan toisen kromosomin telomeeriin. Näin kromosomit ovat ”tandemissa”, josta syntyikin tandemfuusion nimi. Holosentristen kromosomien fuusioita ei luokitella, koska holosentrisillä kromosomeilla ei ole lokalisoitua sentromeeria, johon voisi verrata fuusioitumiskohtien sijaintia.

Sentrinen fuusio tunnetaan myös löytäjänsä mukaan nimellä Robertsonin translokaatio. William Robertson kuvaili ensimmäisenä sentriset fuusiot eräillä heinäsiirkkalajeilla (Robertson, 1916). Tätä ennen tiedettiin kromosomistossa tapahtuvan translokaatioita, joissa vaihtuu eri kokoisia kromosomialueita kahden kromosomin kesken tai toisesta kromosomista siirtyy osa toiseen. Fuusiot ovat siis samankaltaisia, mutta siirtyvänä alueena on kokonainen kromosomi. Tässä tutkielmassa keskityn kokonaisten kromosomien translokaatioihin eli fuusioihin, ja niiden vaikutuksiin kromosomistossa, painopisteenä ihmiseen kohdistuvat vaikutukset.

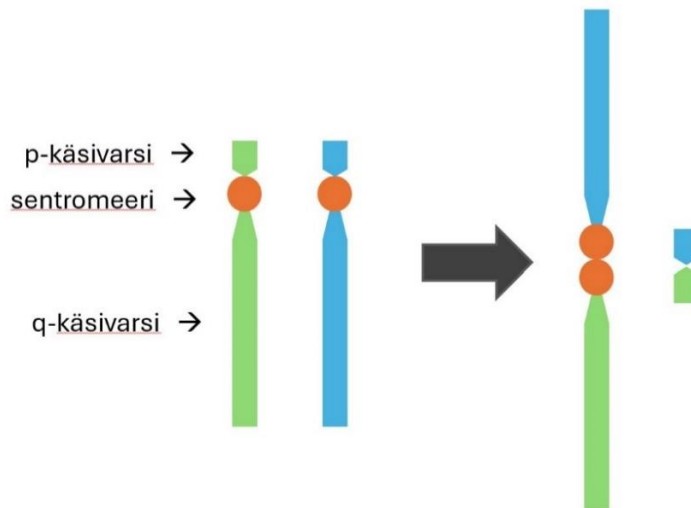
2 SENTRINEN FUUSIO

Sentrinen fuusio tunnetaan myös nimillä Robertsonin translokaatio tai Robertsonin fuusio, ja se on yksi yleisimmistä syistä karyotyypin muuntelulle. Sentrisiä fuusioita on kuvattu niin nisäkkäillä, matelijoilla, hyönteisillä kuin joillakin kasveilla. Myös ihmisellä sentrinen fuusio on yleisin syy kromosomiston muutoksissa. Yleisyytensä takia sentrinen fuusio on toiminut tärkeänä osana monien lajien kromosomistojen evoluutioita ja lajiutumista.

Sentrisessä fuusiossa kromosomiluku laskee, kun kaksi akrosentristä ei-homologista kromosomia fuusioituu yhteen meta- tai submetasentriseksi kromosomiksi (Kuva 1.). Akrosentrisessä kromosomissa sentromeeri sijaitsee hyvin lähellä kromosomin jompaakumpaa päätä, niin että kromosomilla on käytännössä vain yksi käsivarsi lyhyemmän käsivarren ollessa erittäin lyhyt. Metasentrisessä kromosomissa sentromeeri on kromosomin puolella välissä ja käsivarret ovat yhtä pitkät. Submetasentrisessä kromosomissa on kaksi pitkää käsivartta, mutta ne ovat kuitenkin keskenään selvästi eri pituiset eli sentromeeri sijaitsee kromosomin puolen välin ja kromosomin pään välillä.

Koska kromosomin pitkät käsivarret (q-käsivarret) fuusioituvat sentromeerin kohdalta toisiinsa, akrosentristen kromosomien lyhyempi käsivarsi (p-käsivarsi), eli sentromeerin toiselle puolelle jäävä osa, usein kadotetaan (Kuva 1.). Vaikka p-käsivarsi sisältää 47S ribosomaalisia DNA (rDNA) -klustereita, transkriptiotekijöiden sitoutumiskohtia, lähetti-RNA:ta (mRNA) koodaavia geenejä ja pitkiä ei-koodavia RNA:n (engl. long non-coding RNA, lncRNA) geenejä, käsivarren menettäminen ei yleensä vaikuta yksilön fenotyyppiin eli ilmiäsuun, mutta nostaa keskenmenojen ja hedelmättömyyden riskiä ja

aneuploidian riskiä jälkeläisissä (Poot ym., 2021). Aneuploidialla tarkoitetaan yksittäisten kromosomien poikkeavaa lukumäärää, ja se sisältää esimerkiksi trisomiat ja monosomiat, joissa on joko yksi ylimääräinen tai yksi puuttuva kromosomi. Yksi tunnetuimmista aneuploidioista on ihmisen trisomia 21 eli Downin oireyhtymä.



Kuva 1. Malli sentrisestä fuusiosta. Kaksi akrosentristä kromosomia yhdistyy sentromeerin kohdalta, jolloin fuusioituneeseen kromosomiin jää molemmat sentromeerit. Yleensä toinen sentromeereistä inaktivoituu. Kromosomien p-käsivarret yhdistyvät samalla, mutta ovat asentriset, minkä takia ne katoavat solunjakautumisessa.

2.1 Sentrisen fuusion mekanismit

Sentrisen fuusion voi aiheuttaa kromosomeissa aiemmin tapahtunut telomeerin lyheneminen, katkeaminen tai inaktivaatio (Slijepcevic, 1998). Telomeerit ovat kromosomin päässä sijaitsevat DNA:n toistojaksoista ja niihin liittyneistä proteiineista koostuvat heterokromaattiset alueet, jotka eivät sisällä geenejä. Telomeerit suojaavat kromosomin koodattavia alueita replikaatiossa tapahtuvalta kromosomin lyhenemiseltä ja muodostavat kromosomin päihin silmukoita, joka estävät kromosomin päitä liittymästä toisiinsa. Ihmisellä on todettu olevan kromosomistossa niin sanottuja katkeamiskohtia (engl. break-points), jotka ovat hyvin alttiita katkoksille ja voivat aiheuttaa sentrisiä fuusioita. Katkeamiskohdat lisäävät tiettyjen kromosomien välistä fuusioitumista. Jotkut katkeamiskohdista myös periytyvät, mikä johtaa joidenkin katkeamiskohtien yleistymiseen.

Sentrisen fuusion mekanismin arvioidaan alkavan katkeamiskohdan aiheuttamista ongelmista premeioottisessa replikaatiossa. Katkeamiskohdat sijaitsevat yleensä akrosentrisen kromosomin p-käsivarressa, joka sisältää runsaasti toistojaksoalueita. Katkeamiskohdan

aiheuttama DNA-kaksoisjuosteen katkeaminen hidastaa replikaatiota, mikä ilmenee replikaatiohaarukan hidastumisena. Replikaation hidastuminen häiritsee rekombinaatiota, mikä voi johtaa p-käsivarren virheelliseen korjaamiseen ja mahdollisiin kromosomaaliin uudelleenjärjestelyihin, kuten sentrisiin fuusioihin (Poot ym., 2021). Virheellisessä korjauksessa toistojaksoalueella oleva katkos liitetään toisen akrosentrisen kromosomin p-käsivarren toistojaksoalueeseen. Täten kahden akrosentrisen kromosomin p-käsivarret fuusioituvat yhteen sentromeerien läheisyydestä. Lopputuotteena muodostunut fuusioitunut kromosomi koostuu akrosentristen kromosomien pitkistä käsivarsista eli q-käsivarsista ja on disentriininen eli molempien kromosomien sentromeerit jäävät fuusioituneeseen kromosomiin. Aiemmin oletettiin, että toinen sentromeereistä inaktivoituisi ja fuusioitunut kromosomi toimisi monosentrisen kromosomin tavoin. Myöhemmin on todettu, että molempien sentromeerien on mahdollista pysyä toiminnallisina, varsinkin jos sentromeerien välinen etäisyys on hyvin pieni (Page ym., 1998). Fuusioituneen kromosomin asentiset eli sentromeerittomat p-käsivarret fuusioituvat yhteen, mutta katoavat solunjakautumisessa, koska sukkularihmat eivät pääse tarttumaan puuttuvien sentromeerien kinetokoreihin.

2.2 *Homologisten kromosomien sentriininen fuusio*

Homologisten kromosomien välillä voi tapahtua sentrisiä fuusioita (engl. homologous Robertsonian translocation, HT). Nämä ovat paljon harvinaisempia ei-homologisten kromosomien välisiin sentrisiin fuusioihin verrattuna, koska HT-kantajat tuottavat epätasapainoisia gameetteja, jolloin jälkeläisten saanti on vaikeampaa (Kovaleva, 2019). Yleisesti HT:t ovat *de novo*-translokaatioita eli hedelmöityksen jälkeen alkion soluissa tapahtuu kromosomien välinen fuusio (Mack ym., 2013). Tällöin jälkeläinen ei siis peri fuusiota kummaltakaan vanhemmaltaan. HT:n tilanteessa hedelmöittyneessä tsygootissa homologinen kromosomipari, toinen maternaalinen ja toinen paternaalinen, liitetään yhteen sentromeerien kohdalta ja täten syntyy fuusioitunut kromosomi. Homologisten kromosomien fuusio voi aiheuttaa sentristen fuusioiden tapaan trisomioita, ihmisellä esimerkiksi trisomiaa 21 eli Downin oireyhtymää, mutta useammin homologisten kromosomien fuusiot osuvat kromosomeihin 13 ja 22 (Kovaleva, 2019).

2.3 Sukupuolikromosomien sentrinen fuusio

Aiemmissä luvuissa on keskitytty autosomien sentrisiin fuusioihin, mutta myös sukupuolikromosomeilla voi tapahtua sentrisiä fuusioita. Jos X- tai Y-kromosomi on akrosentriinen, sen ja akrosentriinen autosomin välillä voi tapahtua sentrinen fuusio. Sukupuolikromosomien sentrinen fuusio on hyvin yleinen lajeilla, joilla on X0-sukupuolikromosomisysteemi eli heterogameettinen sukupuoli on tyyppiä X0 ja homogameettinen tyyppiä XX. Sentrissä fuusiossa akrosentriinen X-kromosomi ja akrosentriinen autosomi fuusioituvat, jolloin X-autosomi-fuusiochromosomista tulee neoX-kromosomi ja alkuperäisestä autosomista neoY-kromosomi ja tätä kutsutaan neo-XY-systeemiksi. Sentrinen fuusio voi toistua useasti siten, että neo-XY-systeemissä neoY fuusioituu akrosentrisen autosomin kanssa. Tällöin juuri fuusioituneen autosomin homologia kutsutaan X₂-kromosomiksi ja muodostunutta kokonaisuutta X₁X₂Y-systeemiksi. X₁X₂Y-systeemiin voi fuusioitua vielä lisää, jolloin joko X- tai Y-kromosomeja tai molempia voi olla useita. Yleisesti tämän kaltaisia kokonaisuuksia kutsutaan multippeleiksi sukupuolikromosomisysteemeiksi. Ennen uutta fuusiota voidaan tarvita kuitenkin inversio, jossa neo-Y-kromosomi muuttuu metasentrisestä akrosentriseksi (Ferretti ym., 2020). Sukupuolikromosomin ja autosomin välinen fuusioituminen aiheuttaa kromosomiluvun laskemista seuraavissa sukupolvissa ja mitä enemmän autosomeja sukupuolikromosomeihin fuusioituu, sitä nopeammin kromosomiluku laskee.

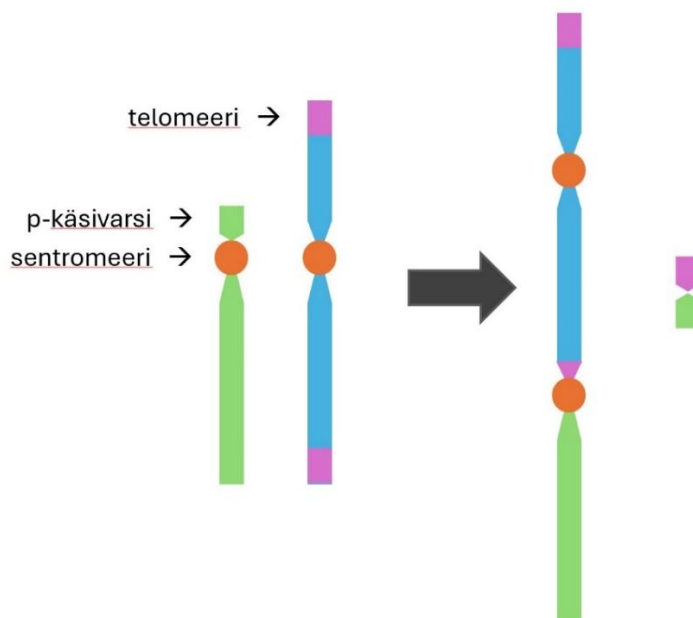
3 TANDEMFUUSIO

Tandemfuusio on hyvin harvinainen fuusio, jossa akrosentrisen kromosomin sentromeeri yhdistyy toisen ei-homologisen kromosomin telomeeriin (Kuva 2.). Tandemfuusio on sentrisen fuusion tapaan kromosomistossa tapahtuva fuusio, joka laskee kromosomilukua. Fuusioden selkeimmät erot ovat eri fuusioitumiskohdat: tandemfuusiossa telomeeri ja sentrissä fuusiossa sentromeeri. Tandemfuusio eroaa myös siten, että vain toisen kromosomin tarvitsee olla akrosentriinen.

Tandemfuusioita voi tapahtua peräkkäin, jolloin jo fuusioituneen kromosomin telomeeriin liittyy toinen akrosentriinen kromosomi. Tämä kasvattaa kromosomin kokoa ja samalla laskee kromosomilukua. Fuusioiden nopean toistuvuuden mahdollistaa se, ettei siihen tarvita edellyttäjäksi inversiota, kuten sentrissä fuusiossa tarvitaan perisentriinen

inversio. Perisentrisessä inversiossa sentromeerin sisältävä segmentti invertoituu eli liittyy käänteisesti kromosomiin, jolloin sentromeerin sijainti kromosomissa voi muuttua esimerkiksi metasentrisestä akrosentriseksi.

Tandemfuusioiden toistuvuus mahdollistaa hyvin nopean evoluution kromosomistossa, mikä voi johtaa kromosomiluvun pikaiseen alenemiseen. Tästä hyvänä esimerkkinä on hirvieläinten heimoon kuuluva *Muntiacus*-suku, jolla on tapahtunut hyvin radikaali kromosomaalinen evoluutio. Kromosomiluvun teoretisoidaan alkaneen diploidista luvusta $2n=70$, josta fuusioiden seurauksen on päädytty nykyisten lajien kromosomilukuihin $2n=46$ (*M. reevesi*), $2n=8/9$ (*M. crinifrons* ja *M. gongshanensis*) ja $2n=6/7$ (*M. muntjak vaginalis*) (Hartmann ym., 2004).



Kuva 2. Malli tandemfuusiosta. Akrosentrisen kromosomin sentromeeri yhdistyy toisen kromosomin telomeeriin. Fuusioituneessa kromosomissa on kaksi sentromeeriä, joista toinen inaktivoituu. Akrosentrisen kromosomin p-käsivarsi ja toisen kromosomin telomeeri yhdistyvät samalla, mutta ovat asentriset, minkä takia ne katoavat solunjakautumisessa.

3.1 Tandemfuusioiden synty

Katkeaminen akrosentrisen kromosomin p-käsivarressa perisentromeerissä eli sentromeerin lähistöllä mahdollistaa tandemfuusion muodostumisen. Esimerkiksi muntjakki-suvulla on löydetty kromosomien telomeereissa olevia toistojaksoalueita, jotka toistuvat myös kromosomien sentromeereissä (Yin ym., 2021). Tämä mahdollistaa kahden eri kro-

mosomin sentromeerin ja telomeerin fuusioitumisen. Kun sentromeeri ja telomeeri liitetään yhteen, menetetään akrosentrisen kromosomin p-käsivarsi ja osa toisen kromosomin telomeerista riippuen fuusioitumiskohdan sijainnista (Yin ym., 2021). Fuusion jälkeen toinen fuusioituneen kromosomin sentromeereistä useimmiten inaktivoituu (Nash ym., 2008), mutta muntjakki-suvulla on huomattu useiden lyhyiden kinetokorien muodostavan iso yhtenäisesti toimiva sentromeeri (He ym., 1996). Tämän oletetaan olevan mahdollista, koska muntjakkien kromosomit ovat pienikokoisia alkujaan ennen fuusioitumista (He ym., 1996).

3.2 Sukupuolikromosomien tandemfuusio

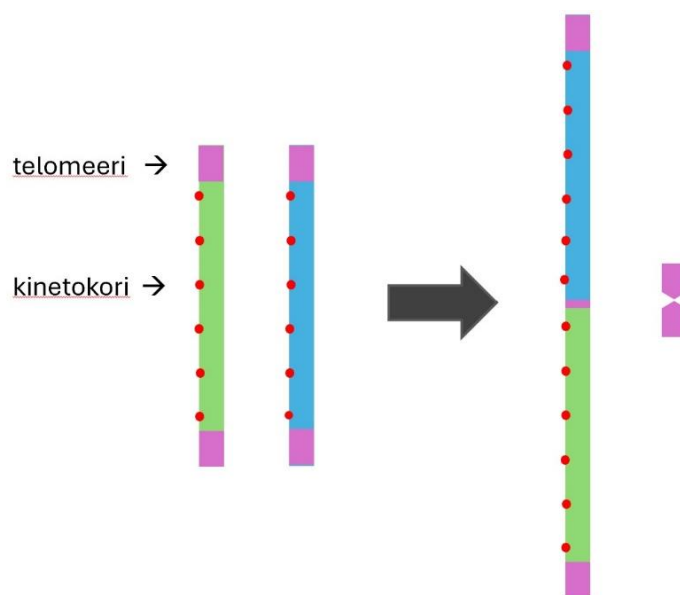
Tandemfuusioita voi tapahtua myös sukupuolikromosomien ja muiden kromosomien välillä. Tällöin X- tai Y-kromosomin telomeeriin fuusioituu akrosentrisen kromosomi ja muodostunutta fuusiota kutsutaan neo-X- tai neo-Y-kromosomiksi. Sukupuolikromosomeissa tapahtuneet fuusiot laskevat nopeasti kromosomilukua tulevilla sukupolvilla. Tästä onkin näyttöä muntjakki-suvussa. *M. crinifrons*-lajilla molempiin X- ja Y-kromosomeihin on fuusioitunut evoluution aikana monia kromosomeja (Yin ym., 2021). Yinin tutkimuksessa ei kuitenkaan voitu antaa tarkkaa lukua tandemfuusioiden kerroista sukupuolikromosomien rappeutumisen (degeneraation) takia. Näillä sukupuolikromosomien fuusioilla kuitenkin oletettiin olevan tärkeä rooli muntjakki-suvun kromosomiston evoluutiossa.

4 HOLOSENTRISTEN KROMOSOMIEN FUUSIO

Holosentrisiä kromosomeja löytyy muun muassa niveljalkaisilta, sukkulamadoilta, kasveilta ja sinilevältä. Holosentriset kromosomit eroavat monosentrisistä kromosomeista siten, että yleensä vain sentromeerissä sijaitsevia kinetokoreja onkin lajista riippuen lähes koko kromosomin pituudelta. Solunjakautumisessa sukkularihmat kiinnittyvät kinetokoreihin ja siten vetävät kromosomit vastakkaisiin pooleihin. Holosentristen kromosomien tapauksessa sukkularihmat kiinnittyvät siis koko kromosomin pituudelta. Tämä on hyödyllistä, jos kromosomeissa tapahtuu katkoksia. Katkennutta palaa ei kadoteta solunja-

kautumisessa, koska pala saadaan vedettyä sukkularihmojen avulla uuteen soluun. Esimerkiksi fuusion tapahtuessa fuusion ulkopuolelle jääneet ylimääräiset kromosomien osat eivät välttämättä katoa, jos ne sisältävät kinetokoreja. Tämä eroaa monosentristen kromosomien fuusioista, joissa fuusion ulkopuolelle jääneet kromosomipalat ovat asentrisia, jonka takia kromosomipalat kadotetaan. Jankowskan (2015) *Luzula elegans* -piippokasvin holosentristen kromosomien tutkimuksessa todettiin katkenneiden kromosomipalojen päihin muodostuvan uudet telomeerit kolmessa viikossa. Telomeerien ansiosta entisistä kromosomipaloista tulee toiminnalliset kromosomit, minkä takia holosentriset kromosomit voivat kokea hyvin nopeaa evoluutiota.

Holosentrisyys ei itsessään lisää fuusioiden tai fissioiden muodostumista kromosomistossa (Ruckman ym., 2020). rDNA- ja GC-rikkaat alueet ja transposoituvat elementit on yhdistetty fuusioiden ja muiden kromosomistossa tapahtuvien muutoksien muodostumiseen (Li ym., 2017). Näiden uskotaan aiheuttavan myös holosentrisissä kromosomeissa tapahtuvat muutokset (De Vos ym., 2020). rDNA- ja GC-rikkaita alueita on esimerkiksi telomeereissä, minkä takia holosentriset kromosomit fuusioituvat usein telomeereistään (Kuva 3.). Fuusiot tapahtuvat meiosisissa tapahtuvan virheen takia, jonka seurauksena kaksi kromosomia yhdistetään. De Vosin (2020) perhosten lajiutumistutkimuksessa fuusioituneita kromosomeja vastaan ei vaikuttanut olevan negatiivista valintapainetta meiosisissa, mikä yleistää fuusioiden periytymistä.



Kuva 3. Malli holosentristen kromosomien fuusiosta. Kaksi holosentristä kromosomia yhdistyy toisiinsa telomeereistaan. Kromosomien telomeerit yhdistyvät samalla. Yhdistyneissä paloissa on harvoin kinetokoreja, jolloin ne katoavat solunjakautumisessa.

4.1 Holosentristen sukupuolikromosomien fuusio

Holosentrisillä kromosomeilla akiasmaattiset sukupuolikromosomit ovat yleisiä eli meiosisissa sukupuolikromosomien välille ei muodostu kiasmoja. Tämän takia sukupuolikromosomien välistä rekombinaatiota ei tapahdu ja meiosisissa sukupuolikromosomien päätyminen omiin pooleihinsa on kiinni luonnonvalinnasta (Satomura ym., 2019). Holosentrisillä kromosomeilla muutos XY-sukupuolikromosomiparista X0-sukupuolikromosomiksi onkin yleistä.

Holosentrisiin sukupuolikromosomeihin voi kuitenkin fuusioitua muita holosentrisiä autosomeja. Sukupuolikromosomien fuusioitumista tapahtuu usein X0-lajeilla. Esimerkiksi Sigurdsonin (1986) tutkimuksessa löydettiin sukkulamatoihin kuuluvalla *Caenorhabditis elegans* -lajilla X-kromosomi, johon oli fuusioitunut kromosomi 4. Molempien kromosomien päissä oli tapahtunut katkos, joka oli johtanut kromosomien fuusioitumiseen. Fuusion seurauksena mutatoituneet yksilöt siirtyivät X0/XX-systeemistä XY/XX-systeemiin. Tämä johtui siitä, kun sukupolvien edetessä ei-fuusioitunut X katosi ja ei-fuusioitunut autosomi rajoittui pelkästään koiraisiin, voitiin ei-fuusioitunutta autosomia alkaa kutsua neo-Y-kromosomiksi. Tutkimuksessa oli tapahtunut vain yksittäinen fuusio, mutta holosentristen sukupuolikromosomien toistuva fuusioituminen voi myös johtaa X_1X_2Y tai monimutkaisempien systeemien syntyyn.

5 VAIKUTUKSET KROMOSOMISTOON

Fuusioilla on paljon erilaisia vaikutuksia kromosomistoon ja ne ovat yleisin muutoksien aiheuttaja. Yleisesti fuusiot kasvattavat kromosomien kokoa ja laskevat kromosomilukua. Tästä radikaalein esimerkki on muntjakki-suvun kromosomisto (ks. Tandemfuusio). Yhdistyneet kromosomit tuottavat usein ongelmia meiosisissa, jolloin voidaan herkästi päätyä nondisjunktioon ja siten epätasapainoisiin gameetteihin. Fuusioilla ei ole yleensä vaikutusta kantajaansa vaan jälkeläiseen, joka voi periä epätasapainoisen gameetin. Epätasapainoisesta gameetista voi seurata esimerkiksi trisomioita tai uniparentaalista disomiaa. Koska fuusioilla on lukemattomasti erilaisia vaikutuksia vaihdellen yleisistä erittäin harvinaisiin, kaikkia vaikutuksia ei ole mahdollista listata. Alla on esimerkkejä erilaisista fuusioiden vaikutuksista.

5.1 Trisomiat

Trisomioissa yksilöllä on kolme kappaletta tiettyä kromosomia. Trisomian aiheuttaa usein nondisjunktio, jonka seurauksena yksilö perii kolme fyysisesti erillään olevaa kromosomia. Trisomioita voi syntyä myös eri fuusioiden seurauksena. Tällöin kolmas kromosomi voi olla fuusioituneena toiseen kromosomiin. Vanhemmalla tapahtunut fuusio voi myös johtaa epätasapainoisiin gameetteihin, joista joko puuttuu kromosomi (monosomia) tai on yksi kromosomi liikaa (trisomia). Epätasapainoiset gameetit yleensä aiheuttavat poikkeavan kromosomiluvun jälkeläisessä. Fuusiot eivät kuitenkaan aina johda poikkeavaan kromosomilukuun. Jos jälkeläinen perii fuusioituneen kromosomin, voi kromosomiluku pysyä normaalina ($2n=46$). Koska fuusioituneessa kromosomissa on yksi ylimääräinen kopio jotain kromosomia, kromosomiluku pysyy samana, vaikka jälkeläisellä on kolme kopiota tiettyä kromosomia.

Ihmisillä kaikki monosomiat ovat letaaleja, mutta tietyt trisomiat eivät. Ihmisillä kromosomit 13, 14, 15, 21 ja 22 ovat akrosentrisiä, minkä takia nämä kromosomit ovat alttiita sentrisille fuusioille. Katkeamiskohdat näissä kromosomeissa yleistävät tiettyjen kromosomien fuusioitumista, esimerkiksi ihmisillä yleisin fuusio on rob(13;14) (Poot ym., 2021). Toinen yleisimmistä sentristä fuusioista tapahtuu kromosomien 14 ja 21 välillä, jolloin henkilön todennäköisyys saada jälkeläisiä, joilla on Downin oireyhtymä, kasvaa (Rubes, 2013).

5.1.1 Downin oireyhtymä eli trisomia 21

Downin oireyhtymän (Downin syndrooma) aiheuttaa ylimääräinen kromosomi 21 eli trisomia 21. Suomessa vuosittain syntyy noin 70 lasta, joilla todetaan Downin oireyhtymä (Åberg L., 2023). Downin oireyhtymään liittyy kehitysvammaisuutta, jonka taso voi vaihdella lievästä hyvin vaikeaan. Oireyhtymään liittyy myös tiettyjä ulkonäköpiirteitä. Näihin kuuluvat esimerkiksi vinosti ulospäin suuntautuneet silmäluomiraot, hitaampi pituuskasvu, pienet korvat ja suu (Rintahaka, 2024).

Oireyhtymän seulontaa tehdään jo raskauden aikana ultraäänitutkimusten avulla. Jos ultraäänitutkimuksissa huomataan sikiöllä olevan joitakin viitteitä Downin oireyhtymään, voidaan suorittaa kromosomitutkimus esimerkiksi lapsivedestä otetusta näytteestä. Toinen seulontamenetelmä on NIPT (engl. Non Invasive Prenatal Test), jossa tutkitaan sikiön DNA:ta äidin verinäytteestä.

Monet erilaiset poikkeavuudet kromosomistossa voivat aiheuttaa trisomian 21. Sentrisen fuusion uskotaan aiheuttavan noin 5 % Downin oireyhtymän tapauksista. Sentrisessä fuusiossa jokaisessa solussa ylimääräinen kromosomi on läsnä. On myös mahdollista, että vain osa soluista kantaa ylimääräistä kromosomia. Tätä kutsutaan mosaikismiksi, joka on paljon sentristä fuusiota harvinaisempi. Mosaikismia tavataan Downin oireyhtymässä ja trisomisten solujen suhde terveisiin soluihin vaikuttaa Downin oireyhtymän vakavuuteen.

Vanhemmalla tapahtunut sentrinen fuusio kromosomien 14 ja 21 välillä voi johtaa trisomiaan 21 jälkeläisellä. Kromosomien 14 ja 21 välisessä fuusiossa on kuusi erilaista variaatiota siitä, mitkä kromosomit fuusionkantajalta päätyvät tsygoottiin. Tsygootti voi periä molemmilta vanhemmiltaan normaalit kromosomit 21 ja 14, tai fuusioituneen 14;21-kromosomin ja normaalit kromosomit toiselta vanhemmaltaan, jolloin kummassakin tilanteessa jälkeläiselle periytyy kaksi kappaletta molempia kromosomeja eikä hänellä ilmene Downin oireyhtymää. Kolme kuudesta mahdollisesta peritystä kromosomiyhdistelmästä ovat letaaleja: monosomia 14, trisomia 14 ja monosomia 21. Downin oireyhtymässä henkilöllä on trisomia 21 eli hän on perinyt kantajavanhemmaltaan fuusioituneen 14;21-kromosomin ja normaalin kromosomin 21, ja toiselta vanhemmaltaan normaalit kromosomit 14 ja 21. Tällöin jälkeläinen perii kolme kromosomia 21.

Harvinaisissa tilanteissa trisomia 21 voi aiheutua myös homologisten kromosomien 21 välisestä sentrisestä fuusiosta (Hervé ym., 2015). Tällaisessa tilanteessa pian munasolun hedelmöittymisen jälkeen on tapahtunut sentrinen fuusio maternaalisen ja paternaalisen kromosomin 21 välillä. Lopputuotteena on siis 21;21-kromosomi, joka voi johtaa trisomiaan 21 ja siten myös Downin oireyhtymään.

5.1.2 Patau-oireyhtymä eli trisomia 13

Ylimääräinen kromosomi 13 aiheuttaa Patau-oireyhtymää. Oireyhtymä on hyvin vakava, koska yli 95 % raskauksista päättyy keskenmenoon ja syntyneistä 90 % ei selviä ensimmäisestä elinvuodestaan (Terveyskirjasto, 2019). Patau-oireyhtymään liittyy esimerkiksi aivojen epämuodostumia, kuten aivopuoliskojen fuusioitumista, ja sisäelinten epämuodostumia, kuten sydänvikoja. Oireyhtymän seulontaa tehdään sikiön kromosomitutkimuksilla. Kuten Downin oireyhtymässä myös Patau-oireyhtymässä tavataan mosaikis-

mia. Tällöin oireiden vakavuus riippuu normaalien ja trisomisten solujen suhteesta. Patau-oireyhtymälle ei ole tällä hetkellä parannuskeinoa, ja hoitomuotona tarjotut kirurgiset menetelmät harvoin ovat hyödyksi.

Noin 91 % Patau-oireyhtymän tapauksista johtuu maternaalisesta nondisjunktiosta, jossa meioosin I jaossa kromosomit 13 eivät segregoidu toisistaan anafaasissa (Noriega ym., 2023). Sentrinen fuusio kromosomien 13 ja 14 välillä aiheuttaa vain pienen osan näistä tapauksista. Vanhemmalla tapahtuneen sentrinen fuusion takia jälkeläinen voi periä fuusioituneen 13;14-kromosomin normaalin kromosomin 13 lisäksi. Jälkeläinen perii vielä toiselta vanhemmaltaan normaalit kromosomit, minkä jälkeen jälkeläinen on perinyt kolme kappaletta kromosomia 13.

Ilmentyminen vaikuttaa Patau-oireyhtymän oireiden vakavuuteen. Patau-oireyhtymässä tavataan täydellistä sekä osittaista ilmentymistä että mosaikismia, ja näistä sentrinen fuusio on yhdistetty osittaiseen ilmentymiseen (Noriega ym., 2023). Koska jälkeläinen voi periä myös tasapainoiset kromosomit, fuusiotuneen kromosomin 13;14 ja normaalit kromosomit 13 ja 14, sentrinen fuusio ei välttämättä aiheuta minkäänlaisia oireita. Mosaikismissa taas oireiden vakavuus riippuu siitä, kuinka suuri osa jälkeläisen soluista on trisomisia.

5.1.3 Vaikutukset eläimillä

Sekä sentristen että tandemfuusioiden seurauksena esiintyy trisomioita myös muilla eläimillä kuin ihmisillä. Esimerkiksi koirilla epäillään trisomian 2 aiheuttavan hemangioepisytooma-syöpää (Mayr ym., 1992). Kyseisessä tutkimuksessa koirien genomeissa oli tapahtunut monia muitakin muutoksia, kuten sentrisiä fuusioita, kromosomien 2 ja 19 tandemfuusio, kromosomin 1 deleetio ja myös muita trisomioita. Pienen otoskoon takia suoraa yhteyttä ei voitu todistaa, vaikka kaikkia koiria yhdisti trisomia 2.

Naudoilla sentriset fuusiot ovat hyvin yleisiä ja niitä on löydetty runsaasti kuten 2;28, 16;18, 13;19 (Tanaka ym., 2000; Iannuzzi ym., 1993; Molteni ym., 1998) ja näistä yleisin jo 1960-luvulla löydetty 1;29-fuusio. Eri sentrisillä fuusioilla on erilaisia vaikutuksia, mutta yleisesti fuusiot alentavat hedelmällisyyttä, minkä takia jotkin maat ovat alkaneet seulomaan lihateollisuuden nautoja löytääkseen 1;29-fuusioita kantavat yksilöt (De Lorenzi ym., 2012).

Sentristen fuusioiden lisäksi naudoilla on löydetty myös tandemfuusioita kuten 4;21 (Pinheiro ym., 1995). Pinheiron tutkimuksessa tandemfuusiota kantava lehmä oli infertiili ja ilmaisi tyypillisiä freemartin-ominaisuuksia. Freemartin-oireet voivat syntyä silloin, kun lehmä on raskaana ja kantaa kohdussaan lehmä- ja sonnijälkeläistä, jotka jakavat saman istukan. Tämä voi johtaa freemartin-oireisiin, jolloin lehmän munasarjat eivät kehity kunnolla ja lehmä voi ilmentää tyypillisiä sonnin piirteitä. Tutkimuksessa tandemfuusiota kantava lehmä oli syntynyt kaksosena sonnin kanssa, joten ei voida varmasti tietää, miten fuusio vaikutti lehmän fenotyyppiin freemartin-oireiden kanssa.

5.2 *Syövät*

Ihmisillä sentristen fuusioiden on todettu nostavan tiettyjen syöpien riskiä, vaikka usein oletetaan, etteivät sentriset fuusiot vaikuta kantajaan ollenkaan. Schoemakerin (2019) Isossa-Britanniassa tehdyssä keskimäärin 24,1-vuotta kestäneessä seurantatutkimuksessa huomattiin tasapainoisten RT-kantajien eri syöpien riskien nousseen. Syöpiä olivat non-Hodgkinsin lymfooma, lapsuuden leukemia ja rintasyöpä. Lapsuuden leukemian riski nousi etenkin rob(14;21)-fuusion kantajilla ja rintasyövän riski rob(13;14)-fuusion kantajilla. Ihmisillä jopa 75 % kaikista sentrisistä fuusioista on kromosomien 13 ja 14 välillä (Page ym., 1998). Tämä tekee siitä yleisimmän sentrisen fuusion ihmisillä.

5.3 *Uniparentaalinen disomia*

Kromosomistossa tapahtunut sentrinen fuusio voi johtaa epätasapainoisiin gameetteihin, mikä voi aiheuttaa uniparentaalisen disomian (UPD), jossa jälkeläinen perii toiselta vanhemmaltaan tietyn kromosomin molemmat parit eikä toiselta vanhemmalta periydy kopiota kromosomista ollenkaan. UPD:n yleisempi aiheuttaja on nondisjunktio solunjakautumisessa, mutta sentrisen fuusion arvioidaan aiheuttavan noin 10 % UPD-tapauksista (Yip, 2014).

UPD ei välttämättä aiheuta oireita yksilössä, mutta tähän vaikuttaa vanhemman yksilöllinen geneettinen tausta ja minkä kromosomiparin jälkeläinen perii. Koska jälkeläinen on perinyt molemmat kromosomit yhdeltä vanhemmaltaan, resessiiviset alleelit ja mahdolliset geneettiset leimautumiset voivat aiheuttaa muutoksia fenotyyppissä (Kuroda ym., 2020). Geneettinen leimautuminen tarkoittaa vain geenin yhden alleelin ilmentymistä,

kun toinen alleeleista on hiljennetty. UPD:n tapauksissa puhutaan maternaalisesta tai paternaalista UPD:stä riippuen kummalta vanhemmalta kromosomipari on peritty. Tietyt geenit ovat leimaantuneet siten, että ne ovat aktiivisia vain paternaalissa kromosomeissa ja maternaalissa saman geenin alleeli on hiljennetty. Sama toimii myös toisin päin. Tämän takia UPD voi aiheuttaa erilaisia ongelmia jälkeläisen kehityksessä.

5.3.1 Prader-Willin oireyhtymä

Prader-Willin oireyhtymä (Prader-Willin syndrooma, PWS) aiheutuu kromosomin 15 hypotalamuksen säätelyyn osallistuvien geenien puuttumisesta tai inaktivaatiosta. PWS:n moninaiset oireet johtuvat suurelta osin hypotalamuksen säätelyn häiriöistä, koska hypotalamus vaikuttaa esimerkiksi aineenvaihduntaan, ruumiin lämpötilan säätelyyn, ruokahuuun, univalve-rytmiin ja tiettyjen hormonien erittymiseen aivolisäkkeen kanssa. Oireyhtymään liittyy usein myös lievää tai keskivaikeaa kehitysvammaisuutta ja korkeaa kipukynnystä.

Noin 25–30 % PWS-tapauksista aiheutuu UPD:n seurauksena, jolloin jälkeläinen on perinyt kromosomin 15 molemmat parit äidiltään (Rintahaka, 2023). Maternaalisissa kromosomeissa 15 tietyt hypotalamusta säätelevät geenit ovat inaktiivisia, kuten SNRPN- ja NDN-geeni. Tämä johtuu geneettisestä leimautumisesta, jolloin yleensä vain paternaalisten kromosomien 15 hypotalamusta säätelevät geenit luetaan, kun maternaalisissa kromosomeissa 15 samojen geenien alleelit on hiljennetty. PWS yleisemmin aiheutuu paternaalisen kromosomin 15 mikrodeleetiosta, jonka kohteena ovat olleet samat geenit.

5.3.2 Angelmanin oireyhtymä

Angelmanin oireyhtymä aiheutuu kromosomin 15 ubikitiiniproteiiniligaasi-geenin inaktivaatiosta tai deleetiosta, mikä johtaa keskushermoston toiminnan häiriintymiseen. Oireyhtymässä motoriset toiminnot kuten liikkuminen ja puheentuotto kärsivät. Myös oppimisessa on hankaluuksia ja oireyhtymään liittyy usein vaikeatasoinen kehitysvammaisuus. Epilepsia on hyvin yleinen; noin 90 %:lla tavataan ensimmäiset epilepsia-kohtaukset kolmen ensimmäisen elinvuoden aikana (Rintahaka, 2022).

Yleisin angelmanin oireyhtymän aiheuttaja on maternaalisessa kromosomissa 15 tapahtunut mikrodeleetio, joka on osunut ubikitiiniproteiiniligaasigeeniin. Noin 7 % oireyhtymän tapauksista voi aiheutua UPD:stä (Rintahaka, 2022), jossa jälkeläinen perii paternaaliset kromosomit 15. Kromosomissa 15 on geneettisesti leimautunut geeni, joka tuottaa ubikitiiniproteiiniligaasia. Tämä geeni on hiljennetty paternaalisisissa kromosomeissa 15 ja on aktiivinen vain maternaalisissa kromosomeissa 15. Ubikitiiniproteiiniligaasi on tärkeä aivojen kehityksessä ja aivoissa tapahtuvassa proteiinien hajotuksessa. Ilman geenin ilmentymistä proteiiniligaasia ei tuoteta, mikä johtaa ongelmiin keskushermoston toiminnassa ja kehityksessä.

6 YHTEENVETO

Fuusioista yleisin on sentrinen fuusio, minkä takia sentristen fuusioiden vaikutukset ovat hyvin laaja-alaiset ja tutkituimmat. Varsinkin sentristen fuusioiden vaikutuksia ihmisiin ja lihateollisuudessa käytettäviin nautoihin on tutkittu paljon. Osa syystä voi olla sentristen fuusioiden yleisyys näissä tutkimusaiheissa, mutta toinen osa on varmasti läheinen yhteys ihmisten arkielämään. Toisaalta tandemfuusioita ei ole kuvattu ihmisillä, mutta muilla nisäkkäillä kylläkin. Tämän takia fuusioita tutkittaessa huomio usein kohdistuu eniten sentrisiin fuusioihin. Kuitenkin tässä tutkielmassa kävin läpi erilaisissa kromosomistoissa tapahtuvia fuusioita ja esimerkkejä niiden vaikutuksista eri eliöillä.

Yleisesti fuusiot alentavat kromosomilukua. Poikkeuksena ovat holosentriset kromosomit, joilla fuusiotuneen kromosomin pienestä ”ylimääräisestä” kromosomiosasta voi muodostua uusi kromosomi. Tätä ei kuitenkaan aina tapahdu, jolloin fuusio johtaa myös näissä tapauksissa alempaan kromosomilukuun. Muuttunut kromosomiluku voi johtaa heterotsygooteilla epätasapainoisiin gameetteihin, minkä seurauksena on kantajan hedelmällisyyden aleneminen. Epätasapainoisista gameeteista voi seurata jälkeläiselle muita vaikutuksia, kuten trisomioita, uniparentaalista disomiaa ja tiettyjä syöpiä.

Fuusioiden taustalla toimivat hyvin samanlaiset mekanismit riippumatta siitä, mikä fuusio tai minkälaiset kromosomit ovat kyseessä. Fuusiot tapahtuvat yleensä meioosin aikana, jolloin tapahtuu DNA:n kaksoisjuosteen katkeaminen, joko katkeamiskohdan takia tai satunnaisesti. Fuusioissa katkos sijaitsee kromosomin jommassakummassa päässä,

joko akrosentrisen kromosomin sentromeerin lähellä tai holosentristen kromosomien tilanteessa telomeerin lähellä. Katkos korjataan väärin liittämällä katkoskohdassa oleva alue toisessa kromosomissa toistuvaan samanlaiseen alueeseen. Fuusiotumiskohdan ulkopuolelle jäävät pienet fuusioituneet kromosomiosat useimmiten katoavat solunjakautumisessa. Fuusion seurauksena kaksi kromosomia on liittynyt yhteen, ja fuusioituneessa kromosomissa on kaikki eukromaattiset alueet tallella.

Fuusioiden mekanismeista ja vaikutuksista on hyvä olla tietoinen, kun fuusioita voi tapahtua melkein millä tahansa eliöllä. Vaikutukset voivat johtaa hyvin erilaisiin lopputuloksiin; jotkut johtavat sairauksiin, kun taas toiset johtavat evoluutioon ja lajiutumiseen. Fuusioiden tutkimisessa on siis hyvin paljon eri puolia ja näkökulmia, joihin voi syventyä.

7 LÄHTEET

De Lorenzi L, Genuardo V, Gimelli S, Rossi E, Perucatti A, Iannuzzi A, Zannotti M, Malagutti L, Molteni L, Iannuzzi L, Parma P (2012). Genomic analysis of cattle rob(1;29). *Chromosome Research*, 20(7), s. 815–823.

De Vos JM, Augustijnen H, Bätcher L, Lucek K (2020). Speciation through chromosomal fusion and fission in Lepidoptera: Chromosomal fusion & fission. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, vol. 375, s. 1806.

Ferretti ABSM, Milani D, Palacios-Gimenez OM, Ruiz-Ruano FJ, Cabral-de-Mello DC (2020). High dynamism for neo-sex chromosomes: satellite DNAs reveal complex evolution in a grasshopper. *Heredity*, 125(3), s. 124–137.

Hartmann N, Scherthan H (2004). Characterization of ancestral chromosome fusion points in the Indian muntjac deer. *Chromosoma*, 112(5), s. 213–220.

He D, Brinkley BR (1996). Structure and dynamic organization of centromeres/prekinetochores in the nucleus of mammalian cells. *Journal of Cell Science*, vol. 109, s. 2693–2704.

Hervé B, Quibel T, Taieb S, Ruiz M, Molina-Gomes D, Vialard F (2015). Are de novo rea(21;21) chromosomes really de novo? *Clinical Case Reports*, 3(10), s. 786–789.

Jankowska M, Fuchs J, Klocke E, Fojtová M, Polanská P, Fajkus J, Schubert V, Houben A (2015). Holokinetic centromeres and efficient telomere healing enable rapid karyotype evolution. *Chromosoma*, 124(4), s. 519–528.

- Kovaleva NV (2019). Homologous Robertsonian Translocations: Spectrum, Sex Ratios, and Reproductive Risks. *Russian Journal of Genetics*, 55(1), s. 10–23.
- Kuroda S, Usui K, Sanjo H, Takeshima T, Kawahara T, Uemura H, Yumura Y (2020). Genetic disorders and male infertility. *Teoksessa Reproductive Medicine and Biology* 19(4), s. 314–322. John Wiley and Sons Ltd.
- Li SF, Su T, Cheng GQ, Wang BX, Li X, Deng CL, Gao WJ (2017). Chromosome evolution in connection with repetitive sequences and epigenetics in plants. *Teoksessa Genes* 8(10). MDPI AG.
- Mack H, Swisshelm K (2013). Robertsonian Translocations. *Teoksessa Brenner's Encyclopedia of Genetics: Second Edition*, s. 301–305. Elsevier Inc.
- Mayr R, Furtmueller G, Schleger W, Reifingert M (1992). Trisomy 2 in three cases of canine haemangiopericytoma. *Br. Vet. J.* 148, s. 113.
- Nash WG, Menninger JC, Padilla-Nash HM, Stone G, Perelman PL, O'Brien SJ (2008). The ancestral carnivore karyotype ($2n = 38$) lives today in ringtails. *Journal of Heredity*, 99(3), s. 241–253.
- Noriega MA, Siddik AB. (2023). Trisomy 13. StatPearls Publishing. Viitattu 8.5.2024 <https://www.ncbi-nlm-nih-gov.ezproxy.utu.fi/books/NBK559091/>
- Page SL, Shaffer LG (1998). Chromosome stability is maintained by short intercentromeric distance in functionally dicentric human Robertsonian translocations. *Chromosome Research*, vol. 6, s. 115-122.
- Pinheiro LEL, Carvalho TB, Oliveira DAA, Popescu CP, Basrur PK (1995). A 4/21 Tandem Fusion in Cattle. *Hereditas*, 122(2), s. 99–102.
- Poot M, Hochstenbach R (2021). Prevalence and Phenotypic Impact of Robertsonian Translocations. *Teoksessa Molecular Syndromology* 12(1), s. 1–11. S. Karger AG.
- Rintahaka J. (2022). *Angelmanin oireyhtymä*. Tukiliitto.fi. Viitattu 23.4.2024. <https://www.tukiliitto.fi/diagnoosit/angelmanin-oireyhtyma/>
- Rintahaka J. (2023). *Prader-Willin oireyhtymä*. Tukiliitto.fi. Viitattu 23.4.2024. <https://www.tukiliitto.fi/diagnoosit/prader-willin-oireyhtyma/>
- Rintahaka J. (2024). *21-trisomia eli Downin syndrooma*. Tukiliitto.fi. Viitattu 26.3.2024. <https://www.tukiliitto.fi/diagnoosit/downin-syndrooma-trisomia-21/>
- Robertson WRB (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. *Journal of Morphology*, 27(2), s. 179–331.
- Rubes J (2013). Centric Fusion. *Teoksessa Brenner's Encyclopedia of Genetics: Second Edition*, s. 496–498. Elsevier Inc.

- Ruckman SN, Jonika MM, Casola C, Blackmon H (2020). Chromosome number evolves at equal rates in holocentric and monocentric clades. *PLoS Genetics*, 16(10).
- Satomura K, Osada N, Endo T (2019). Achiasmy and sex chromosome evolution. *Ecological Genetics and Genomics*, vol. 13, s. 100046.
- Schoemaker MJ, Jones ME, Higgins CD, Wright AF, Swerdlow AJ (2019). Mortality and Cancer Incidence in Carriers of Balanced Robertsonian Translocations: A National Cohort Study. *American Journal of Epidemiology*, 188(3), s. 500–508.
- Sigurdson DC, Herman RK, Horton CA, Kari CK, Pratt SE (1986). *An X-autosome fusion chromosome of Caenorhabditis elegans*, vol. 202.
- Slijepcevic, P. (1998). Telomeres and mechanisms of Robertsonian fusion. *Teoksessa Chromosoma*, vol. 107. Springer-Verlag.
- Terveyskirjasto. (2019). *Trisomia 13 (Orphanet)*. Duodecim Terveyskirjasto. Viitattu 8.3.2024. <https://www.terveyskirjasto.fi/orp01479>
- Yin Y, Fan H, Zhou B, Hu Y, Fan G, Wang J, Zhou F, Nie W, Zhang C, Liu L, Zhong Z, Zhu W, Liu G, Lin Z, Liu C, Zhou J, Huang G, Li Z, Yu J, Zhang Y, Zhuo B, Zhang B, Chang J, Qian H, Peng Y, Chen X, Chen L, Li Z, Zhou Q, Wang W, Wei F (2021). Molecular mechanisms and topological consequences of drastic chromosomal rearrangements of muntjac deer. *Nature Communications*, 12(1).
- Yip M (2014). Uniparental disomy in Robertsonian translocations: strategies for uniparental disomy testing. *Transl Pediatr*, 3(2), s. 98–107.
- Åberg L. (2023). *Downin oireyhtymä*. Duodecim Terveyskirjasto. Viitattu 8.3.2024. <https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00115>