

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN: POLIMORFISMO ROBERTSONIANO EN *Mus domesticus*

1.1. ESPECIACIÓN CROMOSÓMICA

1.1.1. Modelos de especiación cromosómica

Uno de los temas más debatidos en el contexto de la biología evolutiva a lo largo del siglo pasado ha sido cómo aparecen las nuevas especies. Desde Darwin (1869) hasta tiempos recientes (Mayr 1970, Fitch 1982) se pensó que las especies cambiaban gradualmente a lo largo de grandes períodos de tiempo. En los últimos años esta concepción ha ido variando tanto en el ámbito de la paleontología (Eldredge & Gould, 1972; Stanley, 1975; Gould & Eldredge, 1977) como en el de la genética (Carson, 1975; Wilson *et al.*, 1974; White, 1978; Dover, 1982; Wright, 1982). Uno de los mecanismos que se ha propuesto como importante en la especiación rápida son los cambios en la estructura cromosómica. Según White (1978), un 90% de los fenómenos de especiación (y quizás hasta un 98 %) están acompañados por cambios cariotípicos, y en la mayoría de estos casos los reordenamientos cromosómicos juegan un papel primordial en la divergencia inicial. El hecho de que muchas especies filogenéticamente cercanas difieran en su cariotipo es una evidencia importante de que al menos en algunos, y quizás en la mayoría de los eventos de especiación, está implicada una reestructuración cromosómica (Baker & Bickham, 1986). Esta idea ha estimulado una gran fuente de investigación y discusión ya desde principios del siglo pasado:

“In 1912 Kholodkovskii suggested that the origin of the two biological species of Chermes ... may have been based on their different number of chromosomes which made them incapable of interbreeding Iurii Filipchenko -Dobzhansky’s mentor in genetics - ... supported this idea (Filipchenko 1916)”

*Krementsov (1994) Dobzhansky and Russian entomology. The origin of his ideas on species and speciation. **The Evolution of Theodosius Dobzhansky** (Princeton Univ. Press)*

En los últimos 50 años se han publicado muchos modelos de especiación cromosómica, todos ellos con la asunción de que las diferencias cromosómicas acumuladas entre las neoespecies y sus progenitoras deterioran la fertilidad o la viabilidad de los híbridos interespecíficos. El que más acogida ha tenido sea quizás el de especiación estaspátrica de White (1973, 1978). Este modelo sugiere que los reordenamientos cromosómicos tienen

1.1. ESPECIACIÓN CROMOSÓMICA

ventaja selectiva en estado homocigoto y argumenta que, para que se produzca este mecanismo, las especies deben presentar baja vagilidad para tener la capacidad de formar poblaciones aisladas. La deriva genética, el impulso meiótico y la endogamia son factores importantes que favorecen la fijación de estos cambios estructurales. La consideración de que los reordenamientos cromosómicos puedan actuar como barrera del flujo genético se basa en la premisa de que las formas cromosómicamente diferenciadas tienen el potencial de producir híbridos en aquellas zonas donde las poblaciones progenitoras y descendientes están en contacto. Las poblaciones divergentes pueden ser idénticas en todos los aspectos, pero los reordenamientos estructurales son las que las distinguen. Es a nivel de los híbridos, especialmente de los híbridos heterocigotos, donde los reordenamientos cromosómicos pueden actuar como mecanismo de aislamiento postzigótico, impidiendo la formación de híbridos o produciendo híbridos con viabilidad reducida, o con esterilidad parcial o completa. Se producirá selección contra los heterocigotos para aquellos reordenamientos que presenten problemas de segregación en la meiosis de los híbridos estructurales, produciendo aneuploidías, duplicaciones y deficiencias, o aquellas que interrumpen las meiosis por completo. Los reordenamientos en heterocigosis que potencialmente pueden ser seleccionados en contra son las fusiones en tándem, translocaciones recíprocas, fusiones o fisiones céntricas, fusiones céntricas múltiples, fusiones céntricas múltiples que comparten homologías branquiales, translocaciones X-autosoma, e inversiones pericéntricas y paracéntricas. Esta desventaja selectiva del heterocigoto con respecto a ambos homocigotos recibe el nombre de subdominancia. Este modelo de especiación estasiopátrica presenta dos problemas: 1) la intención de poner todas las situaciones de especiación cromosómica bajo un modelo de simpatria es engañoso; 2) las situaciones atribuidas a modelos simpátricos no se ajusta a la secuencia postulada de eventos observada en las poblaciones naturales (King, 1995). Existen otros modelos de especiación cromosómica que han tenido también gran repercusión (para revisión ver King, 1995; Rieseberg, 2001). Entre éstos se encuentran los siguientes (tabla 1.1):

- *Modelos de cascada o cadena*: asumen que el aislamiento reproductivo aparece por la acumulación de los reordenamientos cromosómicos, que son ligeramente subdominantes de forma individual (White, 1978).



-*Modelo de transiliencia cromosómica*: sugiere que un reordenamiento cromosómico fuertemente subdominante puede fijarse mediante deriva y endogamia en una población aislada. El reforzamiento (*reinforcement*) respecto al cariotipo ancestral puede completar la especiación (Templeton, 1981).

-*Modelo de fusión monobranquial*: establece la hipótesis que en las subpoblaciones aisladas se fijan de forma independiente diferentes fusiones céntricas con poco efecto sobre la fertilidad, pero los híbridos entre estas subpoblaciones pueden presentar gran reducción en la fertilidad o ser incluso estériles, a causa de que algunas fusiones comparten alguno de los brazos (Baker & Bickham, 1986).

-*Modelo de recombinación*: describe un proceso en el cual la hibridación, entre las poblaciones que divergen cromosómicamente, da lugar a la ruptura cromosómica y a la clasificación de los reordenamientos preexistentes que diferencian las especies parentales. Se puede llegar a estabilizar un nuevo genotipo recombinante si las diferencias cariotípicas respecto a las especies parentales son suficientes, y por tanto se produce aislamiento reproductivo (Grant, 1981).

Tabla 1.1. Diferencias entre los modelos de especiación cromosómica (Rieseberg, 2001).

Modelo	Aislamiento geográfico?	Origen mutacional	Eficacia biológica de reordenamientos individuales	Forma de establecimiento	Reordenamiento cromosómico adaptativo
Cadena/cascada	Sí	Reordenamiento espontáneo	Subdominancia débil	Deriva	No
Transiliencia cromosómica	Sí	Reordenamiento espontáneo	Subdominancia fuerte	Deriva	No
Fusión céntrica monobranquial	Sí	Reordenamiento espontáneo	Subdominancia débil o ausencia de subdominancia	Deriva	No
Recombinación	Probablemente	Hibridación	Subdominancia débil o ausencia de subdominancia	Selección por fertilidad	Quizás
Cuántico	Sí	Reordenamiento espontáneo	Subdominancia fuerte	Deriva	Sí
Estasipátrico	No	Reordenamiento espontáneo	Subdominancia fuerte	Deriva/impulso meiótico	Sí
Saltacional	Sí	Consanguinidad	Subdominancia fuerte	Deriva	Quizás

1.1. ESPECIACIÓN CROMOSÓMICA

-*Modelo cuántico de especiación*: sugiere que los reordenamientos cromosómicos pueden fijarse rápidamente en una población fundadora periférica mediante la deriva y la endogamia, dando lugar al aislamiento reproductor. A diferencia del modelo de transiliencia, los nuevos ensamblajes génicos, formados como resultado del cambio cariotípico, son adaptativos (Grant, 1981).

-*Modelo saltacional*: propone que la endogamia en una población periférica fundadora puede inducir la ruptura cromosómica. Sin embargo, como en la mayoría de los otros modelos, los reordenamientos cromosómicos (que posteriormente sirven como barreras de aislamiento) se fijan, mediante la deriva, en poblaciones pequeñas y endogámicas (Lewis, 1966).

Los modelos de especiación cromosómica han sido muy discutidos y criticados por algunos investigadores que abogan por las causas genéticas de la especiación (Coyne *et al.*, 1993; Coyne & Orr, 1998). Las razones más ampliamente citadas para dudar sobre el importante papel de los cambios cariotípicos en la especiación incluyen: 1) la observación de que muchos reordenamientos cromosómicos tienen poco efecto en la fertilidad (Dobzhansky, 1933; Sites & Moritz, 1987; Coyne *et al.*, 1993); 2) las dificultades teóricas asociadas con la fijación en la población de reordenamientos cromosómicos que son fuertemente subdominantes (Walsh, 1982; Lande, 1985; Baker & Bickham, 1986); 3) la supuesta ineficacia de las diferencias cromosómicas como barreras al flujo genético (Barton, 1979; Futuyuma & Mayer, 1980; Spirito, 2000); 4) la extendida creencia que las barreras prezigóticas y/o ecológicas aparecen antes que los reordenamientos cromosómicos en los procesos de especiación y, por tanto, son causas más probables de especiación (Coyne & Orr, 1998; Schemske, 2000).

Aunque en general se asume que la importancia de los reordenamientos cromosómicos radica en su efectividad como barreras al flujo genético actuando en la fertilidad o en la viabilidad de los híbridos, recientemente han aparecido una serie de modelos argumentando que, en la mayoría de los casos, estas mutaciones reducen el flujo genético más por causa de un descenso en la tasa de recombinación que por sus efectos en la eficacia biológica (Rieseberg, 2001; Noor *et al.*, 2001; Navarro & Barton, 2003a). Esta disminución de la recombinación facilitará la diferenciación de la zona del cromosoma afectada por el

reordenamiento cuando las poblaciones divergentes se encuentren en parapatría. Si aparecen nuevos alelos favorables ligados al reordenamiento cromosómico, la extensión de éstos, en el rango geográfico de la especie, se verá retardada en el tiempo. Esto permitirá que alelos diferentes se fijen en diversas áreas de la especie. Si estos alelos son incompatibles, cuando entren en contacto reforzarán el aislamiento reproductivo (Navarro & Barton, 2003b). Estos modelos se basan en: 1) los reordenamientos cromosómicos considerados subdominantes (translocaciones, fusiones, fisiones e inversiones) son impredecibles en cuanto a su efecto sobre la eficacia biológica, debido a los mecanismos que mitigan o previenen la mala segregación durante la meiosis, como la supresión parcial o completa de la recombinación (Coyne *et al.*, 1993); 2) es extremadamente difícil diferenciar el efecto de los reordenamientos cromosómicos del de los genes sobre la esterilidad de los híbridos (Shaw *et al.*, 1986); 3) los efectos de un determinado tipo de reordenamiento varía entre grupos de organismos (Stebbins, 1958; Sites & Moritz, 1987; Coyne *et al.*, 1993); 4) los reordenamientos cromosómicos a menudo suprimen la recombinación y por tanto disminuyen el flujo genético a través de regiones genéticas (Searle, 1993, 1998; Rieseberg *et al.*, 1995; Navarro & Barton, 2003a); 5) en algunos casos una reducción en la recombinación puede dar como resultado una selección en contra de los gametos recombinantes, produciendo una reducción de la fertilidad de los híbridos (Rieseberg, 2001); 6) en los cromosomas con reordenamientos estructurales se ha detectado una tasa más elevada de evolución proteica que en aquellos que no presentan este tipo de alteraciones (Navarro & Barton, 2003b).

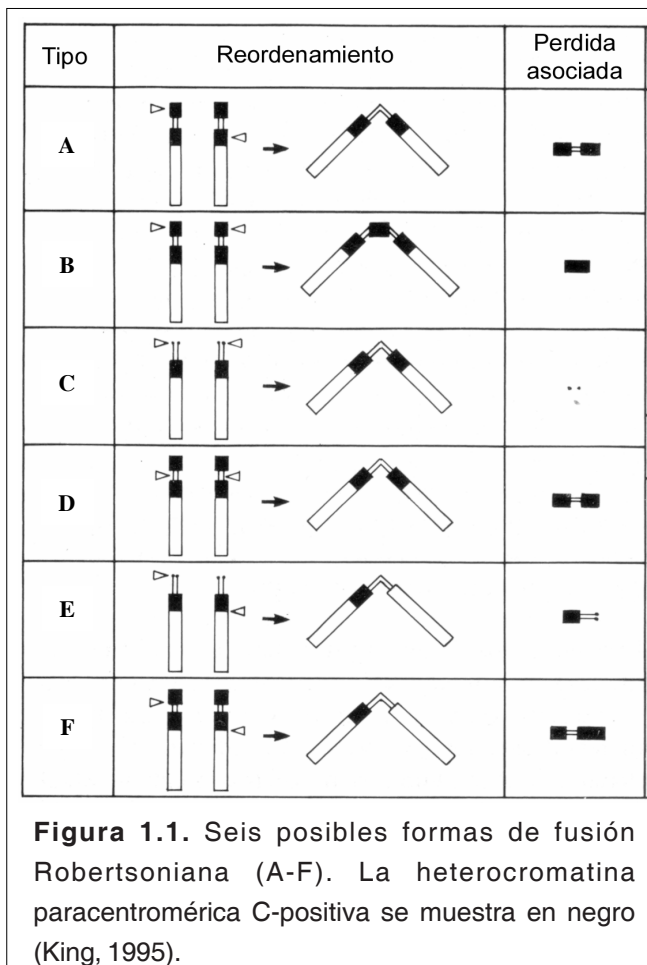
Típicamente la supresión de la recombinación se asocia con las inversiones (Hale, 1986), pero existen evidencias de supresión de recombinación en la zona pericentromérica de los cromosomas implicados en una translocación Robertsoniana, en estado heterocigoto, en el ratón doméstico (Davisson & Akeson, 1993; véase apartado 1.1.2). Los reordenamientos que suprimen la recombinación, pero que no tienen efecto causal sobre la eficacia biológica de los híbridos, pueden actuar conjuntamente con genes ligados aislados, extendiendo sus efectos sobre regiones más amplias del genoma (Rieseberg, 2001). Si se tiene en cuenta que cambios Robertsonianos pueden alterar las relaciones de ligamiento de los loci próximos al centrómero o modificar los patrones de recombinación (John, 1983), éstos pueden representar una alternativa a la reorganización del genoma.

1.1. ESPECIACIÓN CROMOSÓMICA

La especiación por alopatria está ampliamente aceptada (Barraclough & Nee, 2001; Turelli *et al.*, 2001) y existen muchos ejemplos de especiación sin ningún cambio significativo en la morfología cromosómica. Así, los cambios cromosómicos no son condición *sine qua non* para la especiación, un hecho bien demostrado con los cromosomas politénicos de ciertas *Drosophila* de Hawaii (Carson *et al.*, 1967). Independientemente del papel que los cromosomas puedan jugar en la formación de nuevas especies, la variación cariotípica dentro de una misma especie es una característica remarcable, mostrando en ocasiones elevados niveles de polimorfismo cromosómico.

1.1.2. Translocaciones Robertsonianas

Los reordenamientos cromosómicos que implican una fusión céntrica de dos cromosomas telocéntricos o acrocéntricos para formar un único cromosoma metacéntrico se denominan fusiones Robertsonianas. Algunas translocaciones implican la pérdida de un centrómero de



uno de los elementos acrocéntricos, mientras que otras simplemente implican la fusión de dos regiones paracentroméricas generando metacéntricos dicéntricos (figura 1.1). El epónimo se refiere a Rees B. Robertson (1916) quien concluyó, a partir de un estudio de cariotipos de saltamontes, que un único cromosoma en forma de V en un individuo o especie correspondía a dos cromosomas separados en otro. Cincuenta años más tarde, Léonard & Deknuds (1967) descubrieron, en una cepa de laboratorio, un ratón con 38 cromosomas con un par de cromosomas metacéntricos. En el



mismo año Evans *et al.* (1967) refirieron otra translocación en ratones de laboratorio. Y algo más tarde, Miller *et al.* (1971) identificaron los cromosomas acrocéntricos incorporados en estos cromosomas metacéntricos, indicando que la translocación encontrada por Léonard & Deknudt (1967) correspondía a la unión de los cromosomas 6 y 15, y la encontrada por Evans *et al.* (1967) a la fusión de los cromosomas 9 y 19.

Aunque las causas que dan lugar a estas fusiones no son claras, parece ser que los telómeros juegan un papel muy importante en este tipo de mutaciones (Slijepcevic, 1998). Los telómeros son estructuras especializadas, situadas en los extremos de los cromosomas, que se requieren para el mantenimiento de la estabilidad y la integridad de éstos (Zakian, 1997). Como consecuencia, un prerrequisito para la formación de las fusiones Robertsonianas debería ser la eliminación o inactivación de los telómeros. En las poblaciones naturales de ratón doméstico, los telómeros del brazo p (brazo corto del cromosoma en contraposición al brazo largo o brazo q) son eliminados por rotura cromosómica antes de la formación de la fusión Robertsoniana (Garagna *et al.*, 1995; Nanda *et al.*, 1995). Adicionalmente, investigaciones relativamente recientes sugieren que el acortamiento del telómero inducido por el gen mutado de la ARN telomerasa, en la línea germinal del ratón, da lugar a la pérdida del telómero y a elevadas frecuencias de fusiones Robertsonianas en las células somáticas de esta especie (Blasco *et al.*, 1997). Por el contrario, se han encontrado, en un gran número de especies, sitios teloméricos intersticiales (ITS) en regiones pericentroméricas de cromosomas metacéntricos (Meyne *et al.*, 1990), sugiriendo que la presencia de fusiones Robertsonianas, sin la pérdida de los telómeros, podría ser debida a la inactivación de éstos.

Las fusiones Robertsonianas o fusiones céntricas son el tipo de reordenamiento cromosómico mayoritariamente encontrado entre especies o razas cromosómicas. Este tipo de translocación es de gran importancia en la evolución del cariotipo de los mamíferos (Holmquist & Dancis, 1979). La hibridación parapátrica entre razas cromosómicas o especies ha sido ampliamente documentada en mamíferos como *Sorex araneus* (Searle, 1986), *Spalax ehrenbergi* (Nevo & Bar-El, 1976), *Uroderma bilobatum* (Baker, 1981, Hafner, 1982) *Geomys bursarius* (Patton *et al.*, 1980), *Thomomys talpoides* (Thaeler, 1974), *T. bottae* y *T. townsendii* (Patton *et al.*, 1979, 1984). Sin duda, una de las especies más estudiadas por su diversidad

1.2. EL RATÓN DOMÉSTICO

en razas cromosómicas es el ratón doméstico, *Mus domesticus* (Bauchau, 1990; Hauffe & Searle, 1993, Searle *et al.*, 1993; Castiglia & Capanna, 1999a, 1999b; Britton-Davidian *et al.*, 2000).

1.2. EL RATÓN DOMÉSTICO

1.2.1. Posición taxonómica, origen, radiación y distribución geográfica

El ratón doméstico, *Mus domesticus*, es un roedor perteneciente a la familia Muridae de pequeño tamaño con una longitud de cuerpo de 73,0-101,5 mm, una longitud de cola de 68,0-98,5 mm y un peso de 12,5-29,0 g (figura 1.2). Se trata de un animal cosmopolita fuertemente ligado a la presencia del hombre.

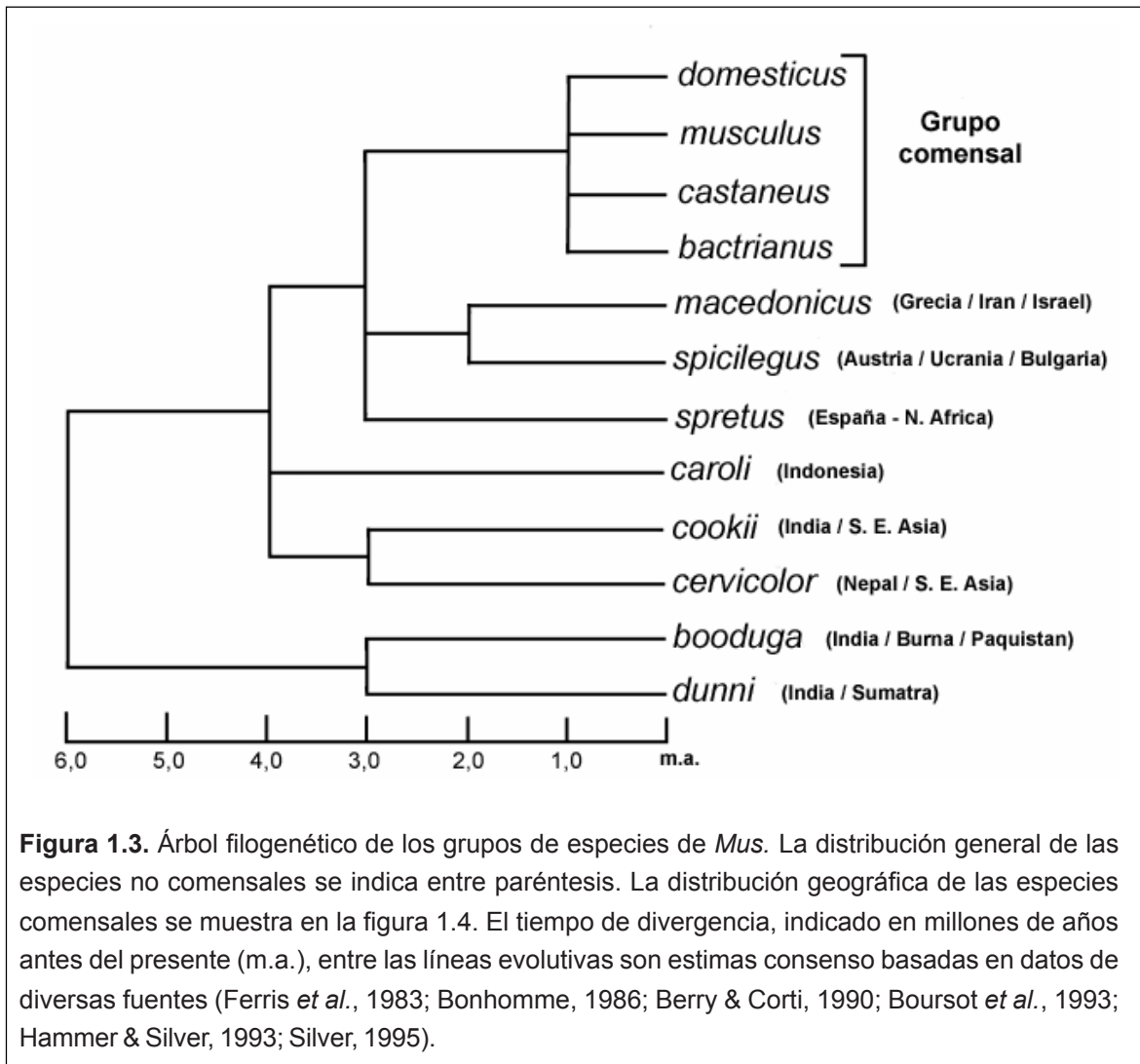
La posición taxonómica de este roedor es todavía provisional siendo tratada como una especie con entidad propia o como una subespecie de *Mus musculus*. La determinación del complejo *M. musculus* deriva de Schwarz & Schwarz (1943), quienes intentaron poner orden a la gran cantidad de nombres científicos dados a los especímenes pertenecientes a las colecciones de museos. Estos autores simplificaron la taxonomía del ratón reconociendo sólo una especie, *Mus musculus*, y dividieron su diversidad morfológica, geográfica y ecológica en 15 taxones subespecíficos. Asimismo, propusieron un escenario evolutivo en el que las especies comensales habían evolucionado múltiples veces a partir de las no comensales. Estudios moleculares posteriores sugirieron que las especies comensales y no comensales



Figura 1.2. *Mus domesticus*. Autor: Xavier Ferrer

formaban dos linajes separados dentro del complejo *Mus musculus*. Actualmente hay consenso de que los taxones de ratones no comensales (*M. macedonicus*, *M. spicilegus*, *M. spretus*, *M. caroli*, *M. cookii*, *M. cervicolor*, *M. booduga*, *M. dunnii*) son específicamente diferentes de





los comensales (figura 1.3). Pero no existe acuerdo en la forma de clasificar el resto de taxones definidos por Schwarz & Schwarz (1943). Una aproximación es dar el estatus de especie a los mayores linajes genéticos de los ratones comensales, reconociendo *Mus domesticus*, *M. musculus*, *M. castaneus* y *M. bactrianus*. La alternativa propuesta por Auffray *et al.* (1990a) se basa en la clasificación de todos los ratones comensales como miembros de la especie *Mus musculus*, diferenciando las subespecies *M. m. musculus*, *M. m. domesticus*, *M. m. castaneus* y *M. m. bactrianus*. La primera aproximación taxonómica presenta dos ventajas: la categoría de especie identifica linajes que difieren en diversos niveles de su genoma, y la categoría de subespecie identifica poblaciones que se diferencian mayoritariamente en la coloración y en el rango geográfico. La taxonomía alternativa, que supone todos los ratones comensales como pertenecientes a una misma especie, pone en

dilema cómo tratar las unidades que varían ampliamente en su grado de relación (Sage *et al.*, 1993). Si todas las poblaciones diferenciadas morfológicamente de ratón son reconocidas como subespecies, entonces las diferencias genéticas significativas que puedan existir entre agrupaciones de estas subespecies no quedan reveladas por sus nombres (Sage *et al.*, 1993).

Los resultados obtenidos a partir de estudios de polimorfismo de ADNmt en las formas comensales de ratones muestran tres claros linajes (Yonekawa *et al.*, 1981, 1982): *Mus domesticus* (oeste de Europa y norte de África), *M. musculus* (desde Europa central a Inorte de China) y *M. castaneus* (sureste de Asia). Se ha encontrado un cuarto linaje, descrito a partir de unos pocos individuos procedentes de Afganistan y norte de Irán, que se ha denominado *M. bactrianus* (Boursot *et al.*, 1993). A pesar de las grandes distancias genéticas (Bonhomme *et al.*, 1984; Boursot *et al.*, 1996), en la mayoría de las ocasiones estas especies pueden intercambiar genes cuando entran en contacto secundario (Boursot *et al.*, 1993; Sage *et al.*, 1993). Así, *Mus domesticus* y *M. musculus* se hibridan a lo largo de una estrecha franja que va desde Dinamarca hasta Bulgaria con un intercambio limitado de genes, mientras que *M. musculus* y *M. castaneus* muestran una zona de transición en China central más amplia, con un extenso flujo de genes autosómicos. Más hacia el este, en las poblaciones de las principales islas japonesas, se ha descrito un contacto secundario entre estas dos especies, refiriéndose a los híbridos como *M. molossinus* (Yonekawa *et al.*, 1988). Además, *M. castaneus* puede interactuar también con *M. domesticus*, puesto que se han encontrado genes de los linajes *castaneus* y *domesticus* en Hawaii y California (Boursot *et al.*, 1993; Sage *et al.*, 1993; Din *et al.*, 1996). En teoría, un examen de estas interacciones podría resolver el debate existente entre si estos linajes son especies diferentes o subespecies de una misma especie. Considerando el concepto biológico de especie, la existencia de una zona híbrida, que incluye retrocruzamientos con la progenie, es una evidencia de que las poblaciones son coespecíficas (Barton & Hewitt, 1985; Remington, 1985). Pero existen otros conceptos de especie en los que la hibridación no es el criterio primario del estatus de esta categoría taxonómica (Cracraft, 1989; Templeton, 1989). Además, las zonas híbridas pueden ser consideradas como una prueba de que dos taxones tienen la capacidad de resistir a la introgresión genómica. La zona híbrida entre *M. domesticus* y *M. musculus* es estrecha, a



diferencia de lo que se esperaría si se tratara de la misma especie. Presenta una amplitud entre 16 y 40 kilómetros, mientras que las especies parentales se extienden a lo largo de miles de kilómetros (Sage *et al.*, 1986b; 1993). La explicación a esta situación parece ser la menor eficacia biológica de los híbridos respecto a los genotipos puros (Sage *et al.*, 1986a; Moulia *et al.*, 1991). Además, en la mayoría de loci y en la mayoría de caracteres cromosómicos y morfológicos analizados, se encuentran clinas estrechas y coincidentes, indicando que el flujo genético entre ambas especies es muy limitado (Sage *et al.*, 1993; Auffray *et al.*, 1996; Fel-Clair *et al.*, 1996). Sin embargo, existen evidencias de flujo genético entre genes de ADNmt de *M. domesticus* a *M. musculus* (Ferris *et al.*, 1983; Boursot *et al.*, 1984; Bonhomme & Guénet, 1989; Prager *et al.*, 1993), pero Sage *et al.* (1993) atribuyen esta excepción a un evento fundador temprano y no al resultado de interacciones actuales. Aunque, como se ha indicado previamente, no existe consenso en la comunidad científica sobre si el ratón doméstico debe ser tratado a nivel específico o subespecífico, los datos bibliográficos aportados en el presente capítulo abogan en favor de considerar este taxón como especie separada, y por ello será referido a partir de ahora como *M. domesticus*.

En los inicios de la transición Neolítica, hace unos 10.000 años, los ancestros del grupo comensal, habían ya dado lugar a cuatro poblaciones separadas que ocuparon rangos geográficos no solapados en el subcontinente de la India. El grupo *domesticus* ocupaba desde las estepas del actual Paquistán hasta el oeste de la India (Auffray *et al.*, 1990b), el grupo *musculus* se extendía en el norte de la India (Horiuchi *et al.*, 1992; Boursot *et al.*, 1993), el grupo *castaneus* habitaba el área de Bangladesh, y el grupo *bactrianus* se extendía en el resto de la India. Algunos estudios defienden la hipótesis de que el grupo *bactrianus* descende de una población fundadora ancestral, y que los grupos *musculus* y *domesticus* derivan de la población ancestral *bactrianus* (Boursot *et al.*, 1993). El ratón doméstico sólo pudo empezar su asociación comensal con el hombre después de que se formaran los asentamientos agrícolas. A partir de este momento, los ratones del grupo *domesticus* de Paquistán siguieron la expansión de la agricultura de la Media Luna Fértil en Oriente Medio (Auffray *et al.*, 1990b). Los ratones del grupo *musculus* se podrían haber extendido hacia un segundo centro de civilización en China (Horiuchi *et al.*, 1992), y finalmente *castaneus* y *bactrianus* pasaron de los campos a las comunidades cercanas establecidas en el sureste asiático y en la India, respectivamente.

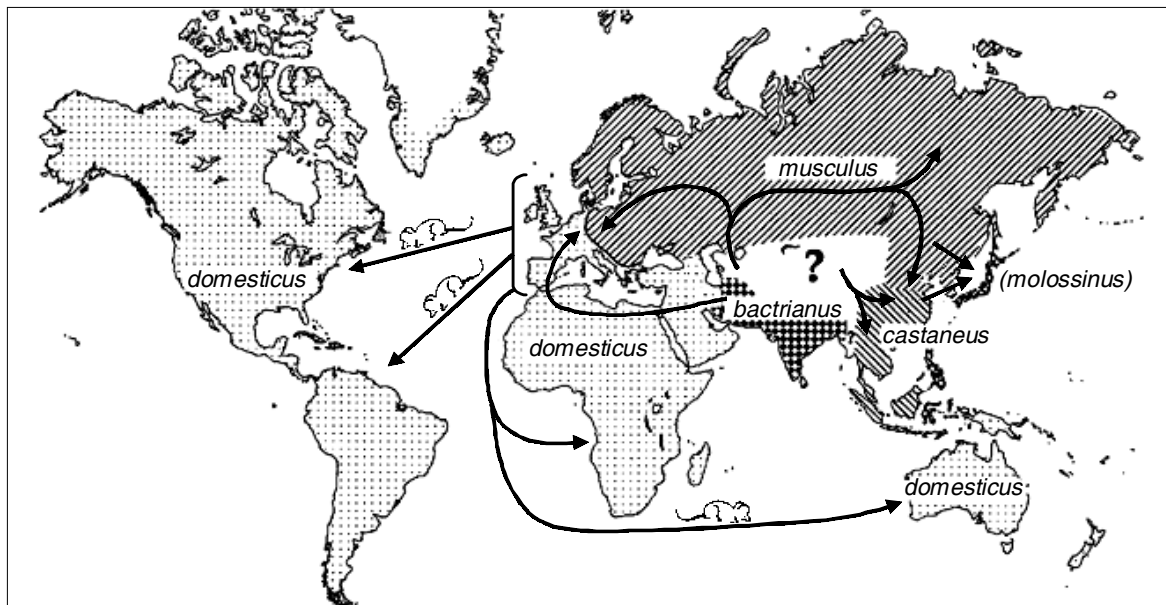


Figura 1.4. Distribución geográfica de las formas del grupo comensal. La distribución de cada una se indica con una trama diferente. Las presuntas vías de dispersión del grupo *domesticus* durante los últimos 600 años se indican con iconos. El movimiento de las dos forma asiáticas hacia Japón es posible que ocurriera antes de dicho momento (Bonhomme, 1986; Bonhomme & Guénet, 1989; Orth *et al.*, 1998; Silver, 1995).

El registro fósil encontrado en el oeste del mar Mediterráneo y en el centro y norte de Europa, datado de la edad de Bronce (hace entre 4000 y 2800 años), sugiere que las formas *domesticus* y *musculus* llegaron a Europa siguiendo dos rutas de colonización. Los animales del grupo *domesticus* entraron con los agricultores desde Oriente Medio a través del suroeste de Europa (Sokal *et al.*, 1991), mientras que los del grupo *musculus* entraron por una ruta independiente desde el este. En la edad de Hierro (hace 2800 años) el ratón doméstico colonizó el noroeste de Europa. Se cree que el contacto entre *M. domesticus* y *M. musculus* ocurrió hace 6000 años en el este de Europa, y hace 2800 en el norte de Europa (Boursot *et al.*, 1993). Finalmente, durante el último milenio, los ratones se han extendido hacia África sub-Sahariana, América y Australia (figura 1.4).

Actualmente, el área de distribución de *M. domesticus* ocupa el oeste y sur de Europa, Asia, norte de África y África sub-Sahariana, el continente americano, el norte de Australia y las islas oceánicas. Su área de distribución en Europa se restringe al oeste y al sur del continente, las islas mediterráneas, las Islas Británicas y las islas Feroe.

1.2.2. Polimorfismo Robertsoniano en *Mus domesticus*

El cariotipo estándar de *M. musculus* y *M. domesticus* es de $2n=40$, con 19 pares de cromosomas acrocéntricos y la pareja de cromosomas sexuales (figura 1.5). Se cree que este cariotipo es el ancestral de todas las variantes cromosómicas que se pueden encontrar desde las Islas Orcadas a las costas del norte de África (Bauchau, 1990; Hauffe & Searle, 1993; Nachman *et al.*, 1994). En *M. domesticus* se produce frecuentemente una reducción del número diploide debida a la presencia de translocaciones Robertsonianas (véase apartado 1.1.2). Se ha descrito una amplia gama de fusiones entre los diferentes cromosomas, pudiéndose encontrar números diploides comprendidos entre 22 y 39. Tan sólo los cromosomas sexuales no se han encontrado fusionados nunca en la especie en su estado natural (figura 1.6). En *M. musculus* únicamente se ha encontrado la fusión Rb(5.12) (Zima & Macholán, 1989; Nachman & Searle, 1995). La translocación Robertsoniana se denomina según los cromosomas que la forman, así un metacéntrico resultante de la fusión entre los cromosomas 5 y 12 recibe el nombre de Rb(5.12). La primera descripción de una fusión Robertsoniana en *Mus domesticus* data de 1967 en linajes de laboratorio (Evans *et al.*,

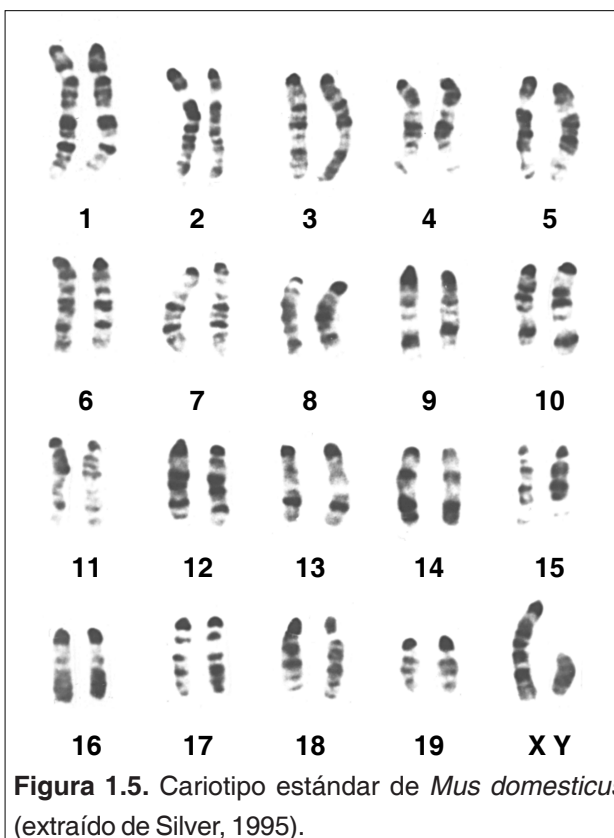
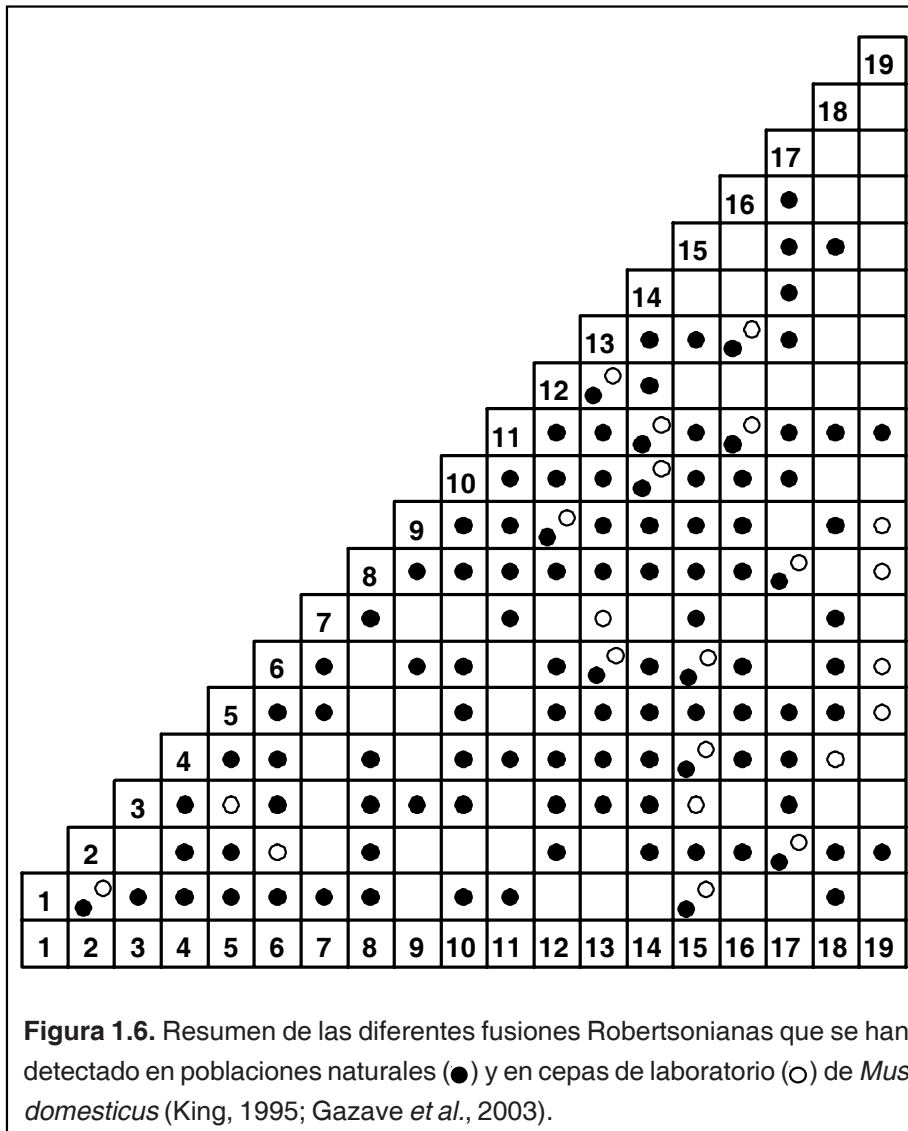


Figura 1.5. Cariotipo estándar de *Mus domesticus* (extraído de Silver, 1995).

1967; Léonard & Deknudt, 1967). Las primeras fusiones encontradas en poblaciones salvajes de ratón doméstico fueron descritas por Gropp *et al.* (1969). Estos animales, con 26 cromosomas, siete parejas de los cuales fueron del tipo metacéntrico [Rb(1.3), Rb(4.6), Rb(5.15), Rb(8.12), Rb(9.14), Rb(11.13), Rb(16.17)] y 6 parejas de acrocéntricos, se hallaron en el este de Suiza, en el 'Val di Poschiavo', y fueron descritos como "tobacco mouse" o *Mus poschiavinus* (Gropp *et al.*, 1969). Esta primera demostración de la existencia de fusiones Robertsonianas en el ratón



doméstico fue la precursora del inicio de importantes estudios evolutivos (Boursot *et al.*, 1993; Sage *et al.*, 1993, Nachman & Searle, 1995) y de investigaciones biomédicas utilizando los cromosomas Robertsonianos como marcadores (Gropp & Kolbus, 1974; Herbst *et al.*, 1981, Cattnach & Kirk, 1985).

Estudios posteriores demostraron que esta reducción en el número cromosómico atribuible a la presencia de fusiones Robertsonianas no estaba limitada al 'Val di Poschiavo', sino que también se extendía a otras poblaciones de Italia y Suiza (Gropp *et al.*, 1972; Capanna *et al.*, 1976) así como a otros países (Adolph & Klein, 1981; Bauchau, 1990; King, 1995; Britton-Davidian *et al.*, 2000; Gündüz *et al.*, 2000). El ratio de fijación de las fusiones Robertsonianas en *M. domesticus* es de al menos dos órdenes de magnitud mayor que en otras especies

de mamíferos (Larson *et al.*, 1984; Nachman & Searle, 1995). Además, se ha confirmado que las fusiones Robertsonianas aparecen, en esta especie, de forma espontánea en cepas de laboratorio (Evans *et al.*, 1967; Léonard & Deknudt, 1967). Así, se considera que estas translocaciones son la fuente más importante de diversidad cromosómica en el ratón doméstico.

Se denomina raza cromosómica a un grupo de poblaciones contiguas que comparten el mismo juego de cromosomas Robertsonianos en homocigosis (Hausser *et al.*, 1994). Actualmente se han descrito en Europa y norte de África más de 40 razas cromosómicas y se conocen 106 fusiones diferentes en poblaciones naturales (figura 1.6 y 1.7). Parece ser que la fijación de los metacéntricos en las poblaciones naturales del ratón doméstico se produce por deriva genética en poblaciones pequeñas aisladas (Fraguedis-Tsolis *et al.*, 1997).

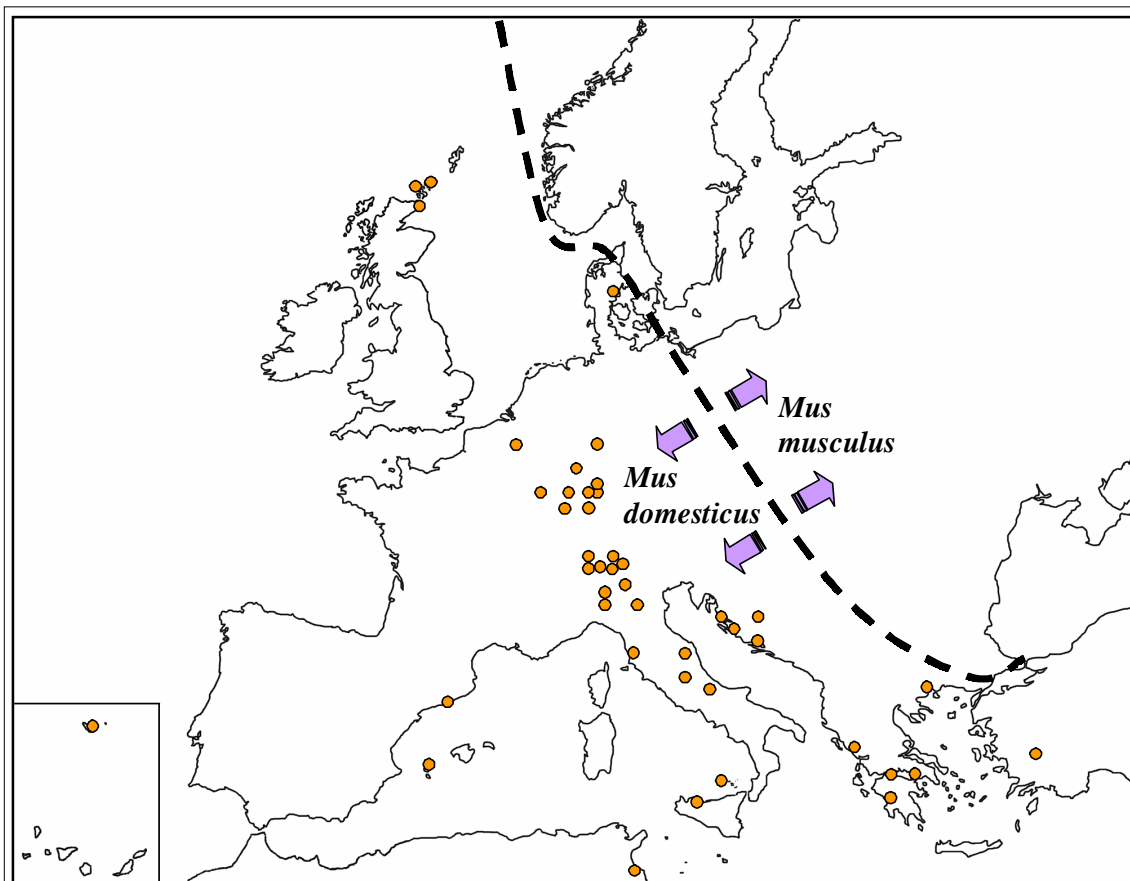


Figura 1.7. Zonas de polimorfismo Robertsoniano (●) descritas en Eurasia y norte de África en *Mus domesticus*. Se muestra la zona de contacto con *M. musculus* (Gropp & Winking, 1981; Bauchau, 1990; Bauchau *et al.* 1990; Britton-Davidian, 1990; Britton-Davidian *et al.*, 2000; Gündüz *et al.*, 2000).

La acumulación de los metacéntricos en una raza refleja probablemente una elevada frecuencia de mutación (Nachman & Searle, 1995) y una fijación secuencial de los metacéntricos (Capanna *et al.*, 1977). La variación Robertsoniana encontrada en esta especie se limita al continente Euroasiático y norte de África, no habiéndose detectado ratones con fusiones en poblaciones naturales del continente americano ni en Australia. Sólo hay una cita de este tipo de mutación en la isla subantártica Marion (Robinson, 1978). En diversas zonas del continente Euroasiático y norte de África se han citado cromosomas metacéntricos en poblaciones naturales de ratón doméstico: Suiza e Italia (Gropp *et al.*, 1972; Lehmann & Radbruch, 1977; Capanna *et al.*, 1975; Capanna, 1980, 1985), Alemania, España y Escocia (Adolph & Klein, 1981, 1983; Broker, 1982; Gündüz *et al.*, 2001), Bélgica (Hübner *et al.*, 1985; Bauchau *et al.*, 1990), Yugoslavia (Dulic *et al.*, 1980; Gropp & Winking, 1981; Ticky & Vucak 1987), Grecia (Bauchau, 1990; Winking *et al.*, 1981; Ticky & Vucak 1987), Turquía (Gündüz *et al.*, 2000), Madeira (Britton-Davidian *et al.*, 2000) y Túnez (Saïd *et al.* 1986). La mayoría de estas poblaciones ocupan áreas geográficas bastante restringidas y la mayor parte de los individuos que las componen son homocigotos respecto a sus reordenamientos cromosómicos. Las poblaciones Robertsonianas están normalmente rodeadas por áreas ocupadas por ejemplares de $2n=40$ (cariotipo estándar). Cuando ambas formas entran en contacto dan lugar a zonas híbridas (Spirito *et al.*, 1980; Corti *et al.*, 1990; Searle, 1991; Saïd & Britton-Davidian, 1991). Éstas se caracterizan por tener un número cromosómico comprendido entre las dos poblaciones que las han generado y la presencia de individuos con diferentes situaciones de heterocigosidad para las fusiones Robertsonianas.

1.2.3. Origen de la variación cromosómica en *Mus domesticus*

Existen muchos trabajos publicados que discuten las vías por las que esta variación puede haber aparecido y fijado (para revisiones ver Redi *et al.*, 1990; Nachman & Searle, 1995). Muchos autores han intentado establecer relaciones evolutivas entre diversas razas Robertsonianas de ratón doméstico (Capanna, 1982; Corti *et al.*, 1986; Bauchau, 1990). Las hipótesis que explican el origen evolutivo de las razas Robertsonianas siguen dos líneas principales, aunque seguramente la verdadera historia evolutiva se encuentra en un punto intermedio entre ambas. La visión tradicional sugiere que muchas, o la mayoría de las

poblaciones Robertsonianas, han aparecido independientemente unas de otras, seguramente a partir de animales con cariotipo estándar (Sage, 1981; Britton-Davidian *et al.*, 1989). El hecho de que la mayor parte de éstas tengan una composición única de metacéntricos apoya esta hipótesis. Puesto que existen diversas poblaciones que comparten las mismas fusiones, estas translocaciones se han tenido que originar independientemente diversas veces. Esta hipótesis sugiere que el mecanismo responsable para producir estas mutaciones está presente en todas las especies. Una visión alternativa es que muchos o la mayoría de sistemas Robertsonianos aparecieron en uno o pocos lugares, a partir de los cuales se expandieron hacia las localizaciones actuales (Winking *et al.*, 1988; Bauchau 1990). Esta hipótesis requiere una capacidad de dispersión a largas distancias, que se puede dar gracias a la asociación comensal del ratón doméstico con el hombre (Sage, 1981). Puesto que gran parte de poblaciones Robertsonianas son portadoras de fusiones únicas, este punto de vista también implica que los animales que dieron lugar a las actuales áreas Robertsonianas eran portadores de pocas translocaciones (las que están más ampliamente distribuidas) o de ninguna, pero que tenían el mecanismo para generarlas. Esta hipótesis sugiere que todas las poblaciones Robertsonianas pueden estar más relacionadas entre ellas que con cualquier población estándar, es decir que el mecanismo de producción de estos reordenamientos cromosómicos reside en un único linaje dentro de *M. domesticus*.

La distinción entre estas dos hipótesis es difícil, debido en parte a la falta de diferenciación genética substancial entre las poblaciones estándar y Robertsonianas. Britton-Davidian *et al.* (1989) han aportado pruebas que apoyan la hipótesis de un origen múltiple mediante el estudio de la variación de alozimas. Los datos de distribución de las fusiones Robertsonianas abogan por un origen independiente (Tichy & Vucak, 1987; Bauchau, 1990; King, 1995). De las 106 fusiones descritas en el ratón doméstico, aproximadamente la mitad no son compartidas entre entre los diferentes sistemas. El resto son comunes en al menos 2 sistemas geográficos separados, y en cinco la mayoría. Las fusiones Robertsonianas presentes en una o más áreas geográficas, se encuentran en otras como fusión rara. Además, zonas geográficas muy separadas comparten varias fusiones, mientras que zonas próximas no comparten ninguna. Indicaciones adicionales que las reordenamientos cromosómicos no pueden ser eventos únicos provienen de estudios de otros roedores (*Tatera*, *Gerbillurus*,

1.2. EL RATÓN DOMÉSTICO

Peromyscus) que sugieren la aparición convergente de fusiones/fisiones e inversiones pericéntricas (Qumsiyeh *et al.*, 1987; Rogers *et al.*, 1984).

Tichy & Vucak (1987), basándose en el intenso tráfico marítimo que ha favorecido la migración de los ratones, probablemente a lo largo de la costa Mediterránea, argumentaron que las translocaciones Robertsonianas se originaron en un número limitado de áreas geográficas, a partir de las cuáles se extendieron a través de flujo cromosómico a las regiones en las que están actualmente presentes. Una vez estas fusiones se establecen en un área geográfica nueva, se pueden acumular translocaciones adicionales (modelo de especiación en cadena, véase apartado 1.1.1). Estudios filogenéticos basados en RFLPs del cromosoma Y (Tucker *et al.*, 1989) apoyan la hipótesis de un origen común de las fusiones, encontrando que algunas poblaciones Robertsonianas geográficamente separadas se agrupan en un mismo clado. Sin embargo, los resultados obtenidos por Nachman *et al.* (1994) abogan por la hipótesis de un origen múltiple, aunque sostienen que también puede contribuir el flujo genético entre las poblaciones Robertsonianas.

1.2.4. Fisiones céntricas y translocaciones recíprocas de brazo entero

A pesar de que las fisiones céntricas juegan un papel muy importante en la evolución cromosómica de muchos mamíferos (para revisión ver Searle, 1993), esto no parece ocurrir en el ratón doméstico. Investigaciones recientes de Garagna *et al.* (1995), sobre los procesos moleculares que acompañan las fusiones Robertsonianas, dan una fuerte evidencia a la siguiente conclusión: durante la fusión de dos cromosomas acrocéntricos para formar un metacéntrico en el ratón doméstico, todo el ADN telomérico y gran parte del ADN satélite parece perderse. Además Haaf *et al.* (1989) mostraron que los cromosomas Robertsonianos sólo tienen un centrómero funcional. Por lo tanto, la fisión cromosómica parece poco probable, puesto que seguramente no habría suficiente ADN centromérico en el metacéntrico para dar lugar a dos telómeros o suficiente ADN satélite para generar dos centrómeros funcionales para los dos acrocéntricos (Garagna *et al.*, 1995). Además nunca se han observado fisiones espontáneas en las cepas de laboratorio de ratón doméstico (Corti *et al.*, 1986), aunque se sospecha que se hayan podido dar, concretamente, en dos animales de poblaciones salvajes (Hauffe & Searle, 1993).

Hasta el trabajo de Hauffe & Piálek (1997), las translocaciones recíprocas de brazo entero (conocidas como WART; Searle *et al.*, 1990) no se habían considerado como un mecanismo plausible de diversidad de cromosomas metacéntricos en *M. domesticus* (Winking, 1986; Searle, 1993; Capanna & Redi, 1995; Garagna *et al.*, 1995). En la translocación recíproca de brazo entero se produce una rotura cerca del centrómero de dos metacéntricos, o un metacéntrico y un acrocéntrico, y la pareja de cromosomas intercambian sus brazos. En el ratón doméstico es más probable que se produzcan las WART que las fisiones, puesto que no es necesario la reconstrucción de un telómero o un centrómero. Aunque las WART se han detectado en ratones de laboratorio expuestos a rayos X (Crocker & Cattanach, 1981), la frecuencia de éstas en poblaciones naturales no es conocida. Capanna & Redi (1995) detectaron un ratón heterocigoto procedente de una población natural con un cariotipo derivado muy probablemente de una WART entre dos metacéntricos. Hauffe & Piálek (1997) introducen este tipo de mutación en los modelos de especiación de las poblaciones de los Alpes Réticos, con lo que se reduce la tasa de mutación necesaria para producir todas razas Robertsonianas de esta región, de una mutación cada 120-450 años a una cada 167-562 años.

La hibridación entre dos razas para dar lugar a una tercera se ha sugerido también como un hecho importante en la evolución de razas Robertsonianas, pero nunca se han incluido modelos matemáticos, posiblemente debido a las dificultades de incluir híbridos en los análisis filogenéticos (McDade, 1992).

1.2.5. Importancia del estudio de zonas híbridas

La importancia del estudio de estas zonas híbridas radica en que son lugares potenciales de especiación, especialmente por el proceso de reforzamiento, es decir, por un incremento del aislamiento reproductivo precigótico entre taxones como consecuencia de la selección en contra de los híbridos (*reinforcement*; Noor, 1999). El análisis de la variación clinal de la frecuencia de los metacéntricos Robertsonianos puede proporcionar información interesante sobre la pérdida de la eficacia biológica de los híbridos (Barton & Gale, 1993). Resulta pues de gran valor ampliar los conocimientos sobre las zonas híbridas de *Mus domesticus*, puesto que pueden contribuir a la mejor comprensión de las condiciones bajo las cuales se puede producir la especiación dentro de las zonas híbridas cromosómicas.

1.3. OBJETIVOS

Entre la gran multitud de poblaciones Robertsonianas descritas y estudiadas en Eurasia y norte de África (véase apartado 1.2.2.) se encuentra el sistema Robertsoniano de Barcelona. Esta área comprende la provincia de Barcelona y parte de las provincias de Tarragona y Lleida. La presencia de fusiones Robertsonianas en esta zona fue descrita, por primera vez, por Adolph & Klein (1981), quienes sugirieron que este sistema cromosómico era independiente del Alpino-Apenino y del de Escocia. Posteriormente, otros investigadores han contribuido al conocimiento de esta área de variación Robertsoniana (Nachman *et al.*, 1994; Gündüz, 2000; Gündüz *et al.*, 2001). En ninguno de los muestreos realizados se ha podido describir la presencia de una raza cromosómica definida, según Hausser *et al.* (1994), como un grupo de poblaciones contiguas que comparten un mismo conjunto de metacéntricos, todos ellos en estado homocigoto. Aún así, en los últimos estudios realizados (Gündüz, 2000; Gündüz *et al.*, 2001) se considera esta área como una zona híbrida entre una hipotética raza Barcelona, con un $2n=28$ cromosomas y con los metacéntricos Rb(3.8), Rb(4.14), Rb(5.15), Rb(6.10), Rb(9.11) y Rb(12.13) en homocigosis, y las poblaciones estándar.

El hecho de no haberse encontrado una raza cromosómica marca un carácter diferencial respecto a la mayoría de zonas Robertsonianas descritas en Europa, que son el resultado de la hibridación entre diferentes razas cromosómicas, o entre una raza y animales de cariotipo estándar. Esta situación especial hace que el estudio de esta área tenga un valor adicional, puesto que podría estar reflejando un estadio de diferenciación cromosómica previo al que encontramos en otras poblaciones europeas.

1.3. OBJETIVOS

El objetivo general de la presente tesis doctoral se ha centrado en ampliar los conocimientos sobre diversos aspectos biológicos relacionados con la presencia de translocaciones Robertsonianas a partir de ejemplares de *M. domesticus* procedentes de la zona de polimorfismo Robertsoniano de Barcelona. Los objetivos concretos de la presente investigación fueron los siguientes:

- Realizar un estudio exhaustivo de la estructura poblacional del sistema Robertsoniano Barcelona, con la finalidad de tener un mejor conocimiento del complejo sistema de variación cromosómica en esta zona (Capítulo 2). Para ello se utilizaron datos cariológicos de ratones, capturados entre 1996 y 2000, y datos de ADNmt y alozimáticos obtenidos a partir de animales capturados entre 1996 y 1997 (Gündüz, 2000).
- Efectuar un análisis comparado de la fertilidad de los machos, utilizando animales con dotación cromosómica estándar y otros con diferente grado de heterocigosidad Robertsoniana (Capítulo 3). Concretamente se ha atendido a la proporción de muerte celular germinal en la espermatogénesis entre estos grupos de animales con el objeto de determinar si los heterocigotos presentan afectada su fertilidad, actuando así de barrera al de flujo génico entre los individuos homocigotos.
- Valorar el grado de aislamiento genético a partir de un estudio comparado de la morfología craneana y post-craneana entre diferentes grupos cromosómicos (Capítulo 4). A su vez, se ha evaluado si el grado de diferenciación morfológica entre dichos grupos sigue un mismo patrón en distintas partes del esqueleto. A tal efecto se han analizado las normas dorsal y ventral del cráneo, lingual de la de la mandíbula y dorsal de la escápula, mediante técnicas de morfometría geométrica, entre grupos de ejemplares establecidos atendiendo a la heterocigosidad Robertsoniana y al número diploide.
- Determinar posibles relaciones entre cariotipo y el comportamiento de los ejemplares (Capítulo 5). La variable etológica considerada fue el patrón diario de actividad motora, que está regulado por el sistema circadiano.

1.4. BIBLIOGRAFÍA

Adolph, S. & Klein, J. (1981). Robertsonian variation in *Mus musculus* from Central Europe, Spain, and Scotland. *The Journal of Heredity*, 72: 219-221.

Adolph, S. & J. Klein (1983). Genetic variation of wild mouse populations in southern Germany. I Cytogenetic study. *Genetical Research*, 41: 117-134.

Auffray, J.-C., Alibert, P. & C. Latieule (1996). Relative warp analysis of skull shape across the hybrid zone of the house mouse (*Mus musculus*) in Denmark. *Journal of Zoology*, 240: 441-455.

Auffray, J. C., Marshall, J. T., Thaler, L. & F. Bonhomme (1990a). Focus on the nomenclature of European species of *Mus*. *Mouse Genetics*, 88: 7-8.

Auffray, J. C., Vanlerberghe, F. & J. Britton-Davidian (1990b). The house mouse progression in Eurasia: a palaeontological and archaeozoological approach. *Biological Journal of the Linnean Society*, 41: 13-25.

Baker, R. J. (1981). Chromosome flow between chromosomally characterized taxa of a volant mammal: *Uroderma bilobatum* (Chiroptera: Phyllostomatidae). *Evolution*, 35: 296-305.

Baker, R. J. & W. Bickham (1986). Speciation by monobrachial centric fusions. *Proceedings of the National Academy of Sciences. U.S.A.*, 83: 8245-8248.

Barracough, T. & S. Nee (2001). Phylogenetics and speciation. *Trends in Ecology and Evolution*, 16: 391-399

Barton, N. H. (1979). Gene flow past a cline. *Heredity*, 43: 333-339.

Barton, N. H. & K. S. Gale (1998). Genetic analysis of hybrid zones. *In* Harrison, R. G. (ed.): *Hybrid Zones and the Evolutionary Process*. Pp. 13-45. Oxford University Press, New York.

Barton, N. H. & G. M. Hewitt (1985). Analysis of hybrid zones. *Annual Reviews of Ecology and Systematics*, 16: 113-148.

Bauchau, V. (1990). Phylogenetic analysis of the distribution of chromosomal races of *Mus musculus domesticus* Ruddy in Europe. *Biological Journal of the Linnean Society*, 41: 171-192.



Bauchau, V., Smest, s., Viroux, M-C., Nootens, D. & A. -K. de Caritat (1990). Robertsonian translocations in free-living populations of the house mouse in Belgium. *Biological Journal of the Linnean Society*, 41: 193-201.

Berry, R. J. & M. Corti, eds. (1990). Proceedings from a conference on the evolution, population biology, and systematics of the mouse. *Biological Journal of the Linnean Society*, 41. Academic Press, London.

Blasco, M. A., Lee, H., Hande, M. P., Samper, E., Lansdorp, P. M., DePinho, R. A. & C. W. Greider (1997). Telomere shortening and tumor formation by house cells lacking telomerase RNA. *Cell*, 91: 25-34.

Bonhomme, F. (1986). Evolutionary relationships in the genus *Mus*. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 127: 19-34.

Bonhomme, F., Catalan, J., Britton-Davidian, J., Chapman, V. M., Moriwaki, K., Nevo, E. & L. Thaler (1984). Biochemical diversity and evolution in the genus *Mus*. *Biochemical Genetics*, 22: 275-303.

Bonhomme, F. & J. L. Guénet (1989). The wild house mouse and its relatives. *En Lyon*, M. F. & A. G. Searle (eds.): *Genetic Variants and Strains of the Laboratory Mouse*. Pp. 649-662. Oxford University Press, Oxford.

Boursot, P. Auffray, J. C., Britton-Davidian, J. & F. Bonhomme (1993). The evolution of house mice. *Annual Review of Ecology and Systematics*, 24: 119-152.

Boursot, P., Bonhomme, F., Britton-Davidian, J., Catalan, J., Yonekawa, H., Orsini, P., Guerasimov, S. & L. Thaler (1984). Introgression différentielle des génomes nucléaires et mitochondriaux chez deux semi-espèces de souris. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences, Paris*, 299: 365-370.

Boursot, P., Din, W., Anand, R., Darviche, D., Dad, B., Von Deimling, F., Talwar, G. P. & F. Bonhomme' (1996). Origin and radiation of the house mouse: mitochondrial DNA phylogeny. *Journal of Evolutionary Biology*, 9: 391-415.

Britton-Davidian, J. (1990). Genic differentiation in *M. m. domesticus* populations from Europe, the Middle East and North Africa: geographic patterns and colonization events. *Biological Journal of the Linnean Society*, 41: 27-45.

Briton-Davidian, J., Catalan, J., Ramalhinho, M., Ganem, G., Auffray, J. C., Capela, R., Biscoito, M., Searle, J. B. & M. L. Mathias (2000). Rapid chromosomal evolution in island mice. *Nature*, 403: 158.

1.4. BIBLIOGRAFÍA

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* Ratty). *Genetical Research*, 53: 29-44.

Brooker, P (1982). Robertsonian translocations in *Mus musculus* from NE Scotland and Orkney. *Heredity*, 48: 305-309.

Capanna, E. (1980). Chromosomal rearrangement and speciation in progress in *Mus musculus*. *Folia Zoologica*, 29: 43-57

Capanna, E. (1982). Robertsonian numerical variation in animal speciation: *Mus musculus*, an emblematic model. En Barigozzi, C. (ed.). *Mechanisms of speciation*. New York: Alan R. Liss.

Capanna, E. (1985). Karyotype variability and chromosome transience in rodents: the case of the genus *Mus*. En Luckett, P. & J. H. Hortenberger (eds.): *Evolutionary relationships among rodents*, NATO ASI Series A, vol. 92. Pp. 643-669. Plenum Publishing Corporation, New York.

Capanna, E., Civitelli, M. V. & M. Cristaldi (1977). Chromosomal rearrangement, reproductive isolation and speciation in mammals. The case of *Mus musculus*. *Bollettino di Zoologia*, 44: 213-246.

Capanna, E., Cristaldi, M., Perticone, P. & M. Rizzoni (1975). Identification of chromosomes involved in the nine Robertsonian fusions of the Apennine mouse with 22-chromosome karyotype. *Experientia*, 31: 294-296.

Capanna, E., Gropp, A., Winking, H., Noack, G. & M.-V. Civitelli (1976). Robertsonian metacentrics in the mouse. *Chromosoma (Berl.)*, 58: 341-353.

Capanna, E. & C. A. Redi (1995). Whole-arm reciprocal translocation (WART) between Robertsonian chromosomes: finding of a Robertsonian heterozygous mouse with karyotype derived through WARTs. *Chromosome Research*, 3: 59-65.

Carson, H. L. (1975). The genetics of speciation at the diploid level. *American Naturalist*, 109:83-92.

Carson, H. L., Clayton, F. E. & H. D. Stalker (1967). Karyotype stability and speciation in Hawaiian *Drosophila*. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.*, 57: 1280-1285.



- Castiglia, R. & E. Capanna (1999a). Contact zone between chromosomal races of *Mus musculus domesticus*. 1. Temporal analysis of a hybrid zone between the CD chromosomal race (2n=22) and populations with the standard karyotype. *Heredity*, 83: 319-326.
- Castiglia, R. & E. Capanna (1999b). Whole-arm reciprocal translocation (WART) in a feral population of mice. *Chromosome Research*, 7: 493-495.
- Cattanach, B. M. & M. Kirk (1985). Differential activity of maternally and paternally derived chromosome regions in mice. *Nature, Lond.*, 315: 496-498.
- Corti, M., Capanna, E. & G. F. Estabrook (1986). Microevolutionary sequences in house mouse chromosomal speciation. *Systematic Zoology*, 35: 163-175.
- Corti, M., Ciabatti, C. M. & E. Capanna (1990). Parapatric hybridation in the chromosomal speciation of the house mouse. *Biological Journal of the Linnean Society*, 41: 203-214.
- Coyne, J. A., Meyers, W., Crittenden, A. P. & P. Sniegowski (1993). The fertility effects of pericentric inversions in *Drosophila melanogaster*. *Genetics*, 134: 487-496.
- Coyne, J. A. & H. A. Orr (1998). The evolutionary genetics of speciation. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B-Biological Sciences*, 353: 287-305.
- Cracraft, J. (1989). Speciation and its ontology: The empirical consequences of alternative species concepts for understanding patterns and processes of differentiation. *En Otte, D. I. & J. A. Endler (eds.): Speciation and its consequences*. Pp. 28-59. Sinauer, Massachusetts.
- Crocker, M. & B. M. Cattanach (1981). X-ray induction of translocation in mice carrying metacentrics (Robertsonian fusions); detection of whole arm chromosome exchanges. *Mutation Research*, 91: 353-357.
- Darwin, C. R. (1869). *The origin of species*. John Murray, London, Undated reprint from the sixth London edition. National Library Association of Chicago.
- Davisson M. T. & E. C. Akeson (1993). Recombination suppression by heterozygous Robertsonian chromosomes in the mouse. *Genetics*, 133: 649-667.
- Din, W., Anand, R., Boursot, P., Darviche, D., Dad, B., Jouvin-Marche, E., Orth, A., Talwar, G. P., Cazenave, P. A. & F. Bonhomme (1996). Origin and radiation of the house mouse: clues from nuclear genes. *Journal of Evolutionary Biology*, 9: 519-539.
- Dobzhansky, T. (1933). On the sterility of interracial hybrids in *Drosophila pseudoobscura*. *Proceedings of the National Academy of Sciences. U.S.A.*, 19: 397-403.

1.4. BIBLIOGRAFÍA

Dover, G. (1982). Molecular drive: a cohesive mode of species evolution. *Nature*, 299:111-117.

Dulic, B., Soldatovic, B. & Z. Dunderski (1980). Distribution of karyotypes in *Mus musculus* Linnaeus, 1758 (Rodentia, Muridae) in some regions of Yugoslavia. *Biosistematika*, 6: 203-210.

Eldredge, N. & S. J. Gould (1972). Punctuated equilibria: an alternative to phyletic gradualism. En Schopf, T. J. M. (ed.): *Models in Paleobiology*. Pp. 82-115. Freeman, Cooper and Co., San Francisco, California.

Evans, E. P., Lyon, M. F. & M. Daghish (1967). A mouse translocation giving a metacentric marker chromosome. *Cytogenetics*, 6: 105-119.

Fel-Clair, F., Lenormand, T., Catalan, J., Grobert, J., Orth, A., Boursot, P., Viroux, M.-C. & J. Britton-Davidian (1996). Genomic incompatibilities in the hybrid zone between house mice in Denmark: evidence from steep and non-coincident chromosomal clines for Robertsonian fusions. *Genetical Research*, 67: 123-134.

Ferris, S. D., Sage, R. D., Prager, E. M., Titte, U. & A. C. Wilson (1983). Mitochondrial DNA evolution in mice. *Genetics*, 105: 681-721.

Fitch, W. M. (1982). The challenges to Darwinism since the last centennial and the impact of molecular studies. *Evolution*, 36: 1133-1143.

Fraguedakis-Tsolis, S., Hauffe, H. C. & J. Searle (1997). Genetic distinctiveness of a village population of house mice: relevance to speciation and chromosomal evolution. *Proceedings of the Royal Society of London B*, 264: 355-360.

Futuyama, D. J. & G. C. Mayer (1980). Non-allopatric speciation in animals. *Systematic Zoology*, 29: 254-271.

Garagna, S., D. Broccoli, C. A. Redi, J. B. Searle, H. J. Cooke & E. Capanna (1995). Robertsonian metacentrics of the house mouse lose telomeric sequences but retain some minor satellite DNA in the pericentromeric area. *Chromosoma*, 103: 685-692.

Gazave, E., Catalan, J., Ramalhinho, M. G., Mathias, M. L., Nunes, A. C., Britton-Davidian, J. & Auffray, J. C. (2003). The non-random occurrence of Robertsonian fusion in the house mouse. *Genetical Research*, 81: 33-42.

Gould, S. J. & N. Eldredge (1977). Punctuated equilibria: the tempo and mode of evolution reconsidered. *Paleobiology*, 3: 115-151.

Grant, V. (1981). *Plant speciation*. Columbia University Press, New York.

Gropp, A. & U. Kolbus (1974). Exencephaly in the syndrome of trisomy no.12 of the foetal mouse. *Nature, Lond.*, 249: 145-147.

Gropp, A., Tettenborn, U. & E. V. Lehmann (1969). Chromosomenuntersuchungen bei der Tabackmaus (*M. poschiavinus*) und bei Tabakmaus-Hybriden. *Experientia*, 25: 875-876.

Gropp, A. & H. Winking (1981). Robertsonian translocations: cytology, meiosis, segregation pattern and biological consequences of heterozygosity. Symposia of the Zoological Society of London. *En Berry, R. J. (ed.): Biology of the house Mouse*. Pp141-181. Academic Press, London.

Gropp, A., Winking, H., Zech, L. & H. Müller (1972). Robertsonian chromosomal variation and identification of metacentric chromosomes in feral mice. *Chromosoma (Berl.)*, 39: 265-288.

Gündüz, I. (2000). Evolutionary genetics of the house mouse (*Mus musculus domesticus*), with particular emphasis on chromosomal and mitochondrial DNA variation. Tesis Doctoral. University of York.

Gündüz, I, López-Fuster, M. J., Ventura, J. & J. B. Searle (2001). Clinal analysis of a chromosomal hybrid zone in the house mouse. *Genetical Research*, 77: 41-51.

Gündüz, I., Tez, C. & J. B. Searle (2000). House mice with metacentric chromosomes in the Middle East. *Hereditas*, 133: 175-177.

Haaf, T., Winking, H. & M. Schmid (1989). Immunocytogenetics III. Analysis of trivalent and multivalent configurations in mouse pachytene spermatocytes by human autoantibodies to synaptonemal complexes and kinetochores. *Cytogenetics and Cell Genetics*, 50: 14-22.

Hafner, J. C. (1982). Genetic interactions at a contact zone of *Uroderma bilobatum* (Chiroptera: Phyllostomatidae). *Evolution*, 36: 852-862.

Hale, D. W. (1986). Heterosynapsis and suppression of chiasmata within heterozygous pericentric inversions of the Sitka deer mouse. *Chromosoma*, 94: 425-432.

Hammer, M. F. & L. M. Silver (1993). Phylogenetic analysis of the alpha-globin pseudogene-4 (Hba-ps4) locus in the house mouse species complex reveals a stepwise evolution of t haplotypes. *Molecular Biology and Evolution*, 10: 971-1001.

Hauffe, H. C. & J. B. Searle (1993). Extreme karyotypic variation in a *Mus musculus domesticus* hybrid zone: The Tobacco Mouse story revisited. *Evolution*, 45: 1374-1395.

1.4. BIBLIOGRAFÍA

Hauffe, H. C. & J. Piálek (1997). Evolution of the chromosomal races of *Mus musculus domesticus* in the Rhaetian Alps: the roles of whole-arm reciprocal translocation and zonal raiation. *Biological Journal of the Linnean Society*, 62: 255-278.

Hausser, J., Fedyk, S., Fredga, K., Searle, J. B., Volobouev, V., Wójcik, J. M. & J. Zima (1994). Definition and nomenclature of the chromosome races of *Sorex araneus*. *Folia Zoologica*, 43 (Suplemento 1): 1-9.

Herbst, E. W., Pluznik, D. H., Gropp, A., & H. Uthgennant (1981). Trisomic hemopoietic stem cells of fetal origin restore hemopoiesis in lethally irradiated mice. *Science*, Wash, 211: 1175-1177.

Holmquist, G. P. & B. Dancis (1979). Telomere replication, kinetochore organizers, and satellite DNA evolution. *Proceedings of the National Academy of Sciences. U.S.A.*, 76: 4566-4570.

Horiuchi, Y., Agulnik, A., Figueroa, F., Tichy, H. & J. Klein (1992). Polymorphisms distinguishing different mouse species and t haplotypes. *Genetical Research*, 60: 43-52.

Hübner, R., Koulischer, L. & M. Lichtenberger (1985). A Robertsonian translocation in wild mice from Belgium. *Mouse News Letter*, 72: 116-117.

John, B. (1983). The role of chromosome change in the evolution of orthopteroid insects. En Sharma K. & A. S. Sharma (eds.): *Chromosomes in the evolution of eukaryotes*. Pp. 1-110. CRC Press, Boca raton, Florida.

King, M. (1995). Chromosomal speciation. En King, M. (ed.): *Species Evolution, the role of chromosome change*. Pp. 208-244. Cambridge University Press, Cambridge.

Lande, R. (1985). The fixation of chromosomal rearrangements in a subdivided population with local extinction and colonization. *Heredity*, 54: 323-332.

Larson, A., Prager, E. M. & A. C. Wilson (1984). Chromosomal evolution, speciation and morphological change in vertebrates: the role of social behaviour. *Chromosomes Today*, 8: 215-228.

Lehmann, E. V. & A. Radbruch (1977). Robertsonian translocations in *Mus musculus* from Sicily. *Experientia*, 33: 1025-1026.

Léonard, A. & G. Deknudt (1967). A new marker for chromosome studies in the mouse. *Nature*, 214: 504-505.

- Lewis, H. (1966). Speciation in flowering plants. *Science*, 152: 167-172.
- Mayr, E. (1970). *Populations, species, and evolution*. Belknap Press, Cambridge, Massachusetts.
- McDade, L. (1992). Hybrids and phylogenetics systematics II. The impact of hybrids on cladistic analysis. *Evolution*, 46: 1329-1346.
- Meyne, J., Baker, R. J., Hobart, H. H., Hsu, T. C., Ryder, O. A., Ward, O. G., Wiley, J. E., Wurster-Hill, D. H. Yates, T. L. & R. K. Moyzis (1990). Distribution of nontelomeric sites of (TTAGGG)_n telomeric sequences in vertebrate chromosomes. *Chromosoma*, 99: 3-10.
- Miller, O. J., Miller, D. A., Kouri, R. E., Allderdice, P. W., Dev, V. G., Grewall, M. S. & J. J. Hutton (1971). Identification of the mouse karyotype by quinacrine fluorescence, and tentative assignment of seven linkage groups. *Proceedings of the National Academy of Sciences. U.S.A.*, 68: 1530-1533
- Mouliá, C., Aussel, J. P., Bonhomme, F., Boursot, P., Nielsen, J. T. & F. Ranaud (1991). Wormy mice in a hybrid zone: A genetic control of susceptibility to parasite infection. *Journal of Evolutionary Biology*, 4: 679-687.
- Nachman, M. W., Boyer, S. N., Searle, J. B. & C. F. Aquadro (1994). Mitochondrial DNA variation and the evolution of Robertsonian chromosomal races of house mice, *Mus domesticus*. *Genetics*, 136: 1105-1120.
- Nachman, M. W. & J. B. Searle (1995). Why is the house mouse karyotype so variable?. *Trends in Ecology and Evolution*, 10: 397-402.
- Nanda, I., Schneider-Rasp, S., Winking, H. & M. Schmid (1995). Loss of telomeric sites in the chromosomes of *Mus musculus domesticus* (Rodentia: Muridae) during Robertsonian rearrangements. *Chromosoma Research*, 3: 399-409.
- Navarro, A. & N. H. Barton (2003a). Accumulating postzygotic isolation genes in parapatry: a new twist on chromosomal speciation. *Evolution*, 57: 447-459.
- Navarro, A. & N. H. Barton (2003b). Chromosomal speciation and molecular divergence. Accelerate evolution in rearranged chromosomes. *Science*, 300: 321-324.
- Nevo, E. & H. Bar-El (1976). Hybridization and speciation in fossorial mole rats. *Evolution*, 30: 831-840.

1.4. BIBLIOGRAFÍA

Noor, M. A. F. (1999). Reinforcement and other consequences of sympatry. *Heredity*, 83: 503-508.

Noor, M. A. F., Grams, K. L., Betucci, L. A. & J. Reiland (2001). Chromosomal inversions and the reproductive isolation of species. *Proceedings of the National Academy of Sciences. U.S.A.*, 98(21): 12084-12088.

Orth, A., Adama, T., Din, W. & F. Bonhomme (1998). Hybridation naturelle entre deux sous-espèces de souris domestique, *Mus musculus domesticus* et *Mus musculus castaneus*, près du lac Casitas (Californie). *Genome*, 41: 104-110.

Patton, J. L., Baker, R. J. & H. H. Genoways (1980). Apparent chromosomal heterosis in a fossorial mammal. *American Naturalist*, 116: 143-146.

Patton, J. L., Hafner, J. C., Hafner, M. S. & M. F. Smith (1979). Hybrid zones in *Thomomys bottae* pocket gophers: genetic, phenetic and ecologic concordance patterns. *Evolution*, 33: 860-876.

Patton, L. J., Smith, M. F., Price, R. D. & R. A. Hellenthal (1984). Genetics of hybridization between the pocket gophers *Thomomys bottae* and *Thomomys townsendii* in Northeastern California. *Great Basin Naturalist*, 44: 431-440.

Prager, E. M., Sage, R. D., Gyllenstein, U. Thomas, W. K., Hübner, R., Jones, C. S., Noble, L., Searle, J. B. & A. C. Wilson (1993). Mitochondrial DNA sequence diversity and the colonization of Scandinavia by house mice from East Holstein. *Biological Journal of the Linnean Society*, 50: 85-122.

Qumsiyeh, M. B., Hamilton, M. J. & D. A. Schlitter (1987). Problems in using Robertsonian rearrangements in determining monophyly: examples from the genera *Tatera* and *Gerbillurus*. *Cytogenetics and Cell Genetics*, 44:198-20

Redi, C. A., Garagna, S. & M. Zuccotti (1990). Robertsonian chromosome formation and fixation: the genomic scenario. *Biological Journal of the Linnean Society*, 41: 235-255.

Remington, C. L. (1985). Genetical differences in solutions to the crises of hybridization and competition in early sympatry. *Bollettino di Zoologia*, 52: 21-43

Rieseberg, L. H. (2001). Chromosomal rearrangements and speciation. *Trends in Ecology and Evolution*, 16: 351-358.

Rieseberg, L. H., Van Fossen, C. & A. M. Desrochers (1995). Hybrid speciation accompanied by genomic reorganization in wild sunflowers. *Nature*, 403: 313-316.

- 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. *Journal of Morphology*, 27: 179-331.
- Robinson, T. J. (1978). Preliminary report of a Robertsonian translocation in an isolated feral *Mus musculus* population. *Mammalian Chromosome Newsletter*, 19: 84-85
- Rogers, D. S., Greenbaum, I. f., Gunn, S. J. & M. D. Engstrom (1984). Cytosystematic value of chromosomal inversion data in the genus *Peromyscus* (Rodentia: Cricetidae). *Journal of Mammalogy*, 65: 457-465.
- Sage, R. D. (1981). Wild mice. En Foster, H. L., Small, J. D., & J. G. Fox (eds.): *The Mouse in Biomedical Research*, Vol. 1. Pp 40-90. Academic Press, New York.
- Sage, R. D., Atchley, W. R., & E. Capanna (1993). House mice as models in systematic biology. *Systematic Biology*, 42: 523-561.
- Sage, R. D., Heyneman, D., Lim, K. C. & C. Wilson (1986a). Wormy mice in a hybrid zone. *Nature*, 324: 60-63.
- Sage, R. D., Whitney, J. B. & A. C. Wilson (1986b). Genetic analysis of a hybrid zone between *domesticus* and *musculus* mice (*Mus musculus* complex): Hemoglobin polymorphism. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 127: 75-85.
- Saïd, K. & J. Britton-Davidian (1991). Genetic differentiation and habitat partition of Robertsonian house mouse populations (*Mus musculus domesticus*) of Tunisia. *Journal of Evolutionary Biology*, 4: 409-427.
- Saïd, K., Jacquart, T., Montgelard, C., Sonjaya, H., Helal, A. N. & J. Britton-Davidian (1986). Robertsonian house mouse populations in Tunisia. A karyological and biochemical study. *Genetica*, 68: 191-196.
- Schemske, D. W. (2000). Understanding the origin of species. *Evolution*, 54: 1069-1073
- Schwarz, E. & H. K. Schwarz (1943). The wild and commensal stocks of the house mouse, *Mus musculus* Linnaeus. *Journal of Mammalogy*, 24: 59-72.
- Searle, J. B. (1986). Meiotic studies of Robertsonian heterozygotes from natural populations of the common shrew, *Sorex araneus*. *Cytogenetics and Cell Genetics*, 41: 154-162.

1.4. BIBLIOGRAFÍA

Searle, J. B. (1993). Chromosomal hybrid zones in eutherian mammals. *En* Harrison, R. G (ed.): *Hybrid zones and evolutionary process*. Pp. 309-353. Oxford University Press, Oxford.

Searle, J. B. (1998). Speciation, Chromosomes, and Genomes. *Genome Research*, 8: 1-3.

Searle, J. B. (1991). A hybrid zone comprising staggered chromosomal clines in the house mouse (*Mus musculus domesticus*). *Proceedings of the Royal Society of London B*, 246: 47-52.

Searle, J.B., Hübner, R., Wallace, B.M.N. & S. Garagna (1990). Robertsonian variation in wild mice and shrews. *Chromosomes Today*, 10: 253–263.

Searle, J. B., Navarro, Y. N. & G. Ganem (1993). Further studies of a staggered hybrid zone in *Mus musculus domesticus* (the house mouse). *Heredity*, 71: 523-531.

Shaw, D.D., Coates, D.J. & P. Wilkinson (1986). Estimating the genic and chromosomal components of reproductive isolation within and between subspecies of the grasshopper *Caledia captiva*. *Canadian Journal of Genetics and Cytology*, 28: 686-695.

Silver, L. M. (1995). *Mouse genetics. Concepts and applications*. Oxford University Press, Oxford.

Sites, J. W. Jr. & C. Moritz (1987). Chromosomal evolution and speciation revisited. *Systematic Zoology*, 36: 153-174.

Slijepcevic, P. (1998). Telomeres and mechanisms of Robertsonian fusion. *Chromosoma*, 107: 136-140.

Sokal, R. R., Oden, N. L. & C. Wilson. (1991). Genetic evidence for the spread of agriculture in Europe by demic diffusion. *Nature*, 351:143-145.

Spirito, F. (2000). The role of chromosomal rearrangements in speciation. *En* Howard, D. J. & S. H. Berlocher (eds.): *Endless Forms-Species and Speciation*. Pp 114-129. Oxford University Press, Oxford.

Spirito, F., Modesti, A., Perticone, P., Cristaldi, M., Federici, R. & Rizzoni, M. (1980). Mechanisms of fixation and accumulation of centric fusions in natural populations of *Mus musculus* L. I. Karyological analysis of a hybrid zone between two populations in the central Apennines. *Evolution*, 34: 453-466.

Stanley, S. M. 1975. A theory of evolution above the species level. *Proceedings of the National Academy of Sciences. USA*, 72: 646-650.

- Stebbins, G. L. (1958). The inviability, weakness, and sterility of interspecific hybrids. *Advances in Genetics*, 9: 147-215.
- Templeton, A. R. (1981). Mechanisms of speciation-a population genetic approach. *Annual Reviews of Ecology and Systematics*, 12: 23-48.
- Templeton, A. R. (1989). The meaning of species and speciation: A genetic perspective. *En* Otte, D. I. & J. A. Endler (eds.): *Speciation and its consequences*. Pp. 3-27. Sinauer, Massachusetts.
- Thaeler, C. S. Jr. (1974). Four contacts between ranges of different chromosomes forms of *Thomomys talpoides* complex (Rodentia: Geomyidae). *Systematic Zoology*, 23: 343-354.
- Ticky, H. & I. Vucak (1987). Chromosomal polymorphism in the house mouse (*Mus domesticus*) of Greece and Yugoslavia. *Chromosoma*, 95: 31-36.
- Tucker, P. K., Lee, B. K. & E. M. Eicher (1989). Y chromosome evolution in the subgenus *Mus* (genus *Mus*). *Genetics*, 122: 169-179.
- Turelli, M., Barton, N. H. & J. A. Coyne (2001). Theory and speciation. *Trends in Ecology and Evolution*, 16: 330-343.
- Walsh, J. B. (1982). Rate of accumulation of reproductive isolation by chromosome rearrangements. *The American Naturalist*, 120: 510-532.
- White, M. J. D. (1973). *Animal cytology and evolution*. 3^a Ed. Cambridge University Press, London.
- White, M. J. D. (1978). *Modes of Speciation*. W. H. Freeman and Company, San Francisco.
- Wilson, A. C., Maxson, L. R. & V. M. Sarich. (1974). Two types of molecular evolution. Evidence from studies of interspecific hybridization. *Proceedings of the National Academy of Sciences. USA*, 71: 2843-2847.
- Winking, H. (1986). Some aspects of Robertsonian karyotypic variation in European wild mice. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 127: 68-74
- Winking, H., Gropp, A. & G. Bulfield (1981). Robertsonian chromosomes in mice from North-eastern Greece. *Mouse News Letter*, 64: 69-70.
- Winking, H. (1986). Some aspects of Robertsonian karyotype in European wild mice. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 127: 68-74.

1.4. BIBLIOGRAFÍA

Winking, H., Dulic, B. & G. Bulfield (1988). Robertsonian karyotype variation in the European house mouse *Mus musculus*. *Zeitschrift für Säugetierkunde*, 53: 148-161.

Wright, S. (1982). The shifting balance theory and macroevolution. *Annual Review of Genetics*, 16: 1-19.

Yonekawa, H., Moriwaki, K., Gotoh, O., Hayashi, J.-I., Watanabe, J., Miyashita, N., Petras, M. L. & Y. Tagashira (1981). Evolutionary relationships among five subspecies of *Mus musculus* based on restriction enzyme cleavage patterns of mitochondrial DNA. *Genetics*, 98: 801-816.

Yonekawa, H., Moriwaki, K., Gotoh, O., Miyashita, N., Matsushima, Y., Shi, L., Cho, W. S., Zhen, X.-L. & Y. Tagashira (1988). Hybrid origin of Japanese mice "*Mus musculus molossinus*": evidence from restriction analysis of mitochondrial DNA. *Molecular Biology and Evolution*, 5: 63-78.

Yonekawa, H., Moriwaki, K., Gotoh, O., Miyashita, N., Migita, S., Bonhomme, F., Hjorth, J. P., Petras, M. L. & Y. Tagashira (1982). Origin of laboratory mice deduced from restriction patterns of mitochondrial DNA. *Differentiation*, 22: 222-226

Zakian, V. A. (1997). Life and cancer without telomerase. *Cell*, 91:1-3.

Zima, J. & M. Macholán (1989). Robertsonian fusion 5.12 in a population of *Mus musculus musculus*. *Folia Zoologica*, 38: 233-238.