

SVEU ILIŠTE U ZAGREBU  
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET  
BIOLOŠKI ODSJEK

## Evolucija mejoze iz mitoze

### The Evolution of Meiosis From Mitosis

Završni seminarski rad

Marija Matej i

Preddiplomski studij Molekularne biologije  
(Undergraduate Study of Molecular Biology)

Nastavnica - mentorica: Ivana Ivan i -Ba e

Zagreb, 2009.

# SADRŽAJ

1. Uvod.....	1
2. Mitoza <i>versus</i> mejoza.....	3
2.1. Mitoza .....	3
2.2. Mejoza.....	4
2.2.1. Mejotske diobe i kohezija me u sestrinskim kromatidama .....	5
3. Traženje ključnih koraka u evoluciji mejoze iz mitoze .....	9
3.1. Molekularni aspekt.....	11
3.1.1. Kohezini Rec8 (Rec21) su specifični za mejozu .....	11
4. Seleksijski pritisci .....	14
4.1. Prednosti i opasnosti popravka rekombinacijom u prvim eukariota .....	14
4.2. Od paraspolnih ciklusa do spolnog razmnožavanja.....	15
5. Testiranje hipoteze.....	17
6. Zaključak .....	19
7. Literatura.....	20
8. Sažetak.....	22
9. Summary .....	22

# 1. Uvod

Stani na dioba - mitoz - jedno je od osnovnih sredstava koje omogućuje proliferaciju i opstanak kroz vrijeme, kako pojedinaćnog organizma, tako i ćelovitih filogenetskih linija. Zato ne čudi činjenica da je svojstvo diobe kao i, primjerice, svojstvo izoliranosti od okoliša te komunikacije s okolišem, ustanovljeno još u najranijoj prošlosti života na Zemlji. Istraživanja stani na diobe započela su sredinom 19. stoljeća, a sam pojam "mitoza" uveden je 1882. Otprilike pola stoljeća ranije službeno je oblikovana i prihvaćena "stani na teorija" Schleidena i Schwanna (Mazzarello, 1999.).

Nažalost, činjenica da je uz mitotsko dijeljenje u gotovo svih eukariotskih organizama prisutan neki oblik **spolnog** razmnožavanja, dok je ono kod prokariota (domene Archaea i Bacteria) potpuno odsutno. Spolno razmnožavanje zahtijeva suštinski različiti tip diobe stanica - **mejozu** ili redukcijsku diobu te se kada se govori o pojavi spolnog razmnožavanja uglavnom govori o pojavljivanju mejoze. Uspjeh spolnog razmnožavanja po ovisi na sposobnosti rekombiniranja genoma individualnih organizama koje ih tada čine boljim (što god "bolje" ovdje znači) objektima selekcije. Ovaj uspjeh još uvijek i nevjerojatnijim čine veliki energetska zahtjevi spolnog razmnožavanja naspram nespolnog (Solari, 2002. i reference iz istog). Ukoliko smo upoznati s ovim četiri karakteristike, nameću se pitanja o tome kada se, kako i zašto spolno razmnožavanje razvilo.

Već je ranije rečeno da se razvitak spolnog razmnožavanja često poistovjeđuje s razvitkom mejoze. Ipak, ova dva pojma nipošto nisu sinonimi. Pojam spolnog razmnožavanja mnogo je širi, a i uzroci i selektivni pritisci nad mejozom uvelike se razlikuju od onih nad spolnim razmnožavanjem. U tekstu će se baviti prvenstveno mejozom i njenom evolucijom na temelju hipoteze popravka oštećenja DNA, dok će se na indukciju mejoze - spolno razmnožavanje samo ukratko osvrnuti na kraju.

S obzirom na to da je mejoza prisutna kod **gotovo svih** eukariota, koji su se razvili nakon i iz prokariota, da je mitoz prisutna kod svih eukariota (a njoj analogna stani na dioba i kod prokariota) te da je mejoza kompleksnija od teško je izbjeći pretpostavku da je mejoza evoluirala iz mitoze. Pogotovo je takvu pretpostavku teško izbjeći usporedimo li direktno tijek i komponente mitoze s tijekom i komponentama mejoze: mejoza se odvija u dva koraka (prva mejotska dioba, nadalje "MI" i druga mejotska dioba, nadalje "MII") koji su vrlo slični mitozu (drugi korak je jednak mitozu). Čini se gotovo kao da je mejoza jednostavno udvostručena mitoz. Što onda mejozi čini toliko posebnom da je opstala i u konačnici dovela do pojave jedne od najrevolucionarnijih osobina u povijesti živoga svijeta - spolnog razmnožavanja? Iako ćemo pri usporedbi mitoze s mejozom uočiti mnoge sličnosti, ne možemo ne zamijetiti i određene ključne razlike (vidjeti poglavlje "Mitoza *versus* mejoza") koje onda možemo razmatrati kao nove osobine mejoze koje je selekcija iz nekih razloga favorizirala te zatim pokušati otkriti te razloge.

U ovom seminarskom radu pokušat ću, uz grubo predstavljanje mejoze, iznijeti sintezu dosadašnjih zaključaka o temi evolucije mejoze iz mitoze sa citološkog i evolucijskog aspekta te predstaviti pretpostavku da, iako spolno razmnožavanje sa svim svojim evolucijskim prednostima podrazumijeva mejozu, mejoza nije nastala kako bi omogućila spolno razmnožavanje (selekcija ne vidi budućnost), već je ona bila neminovna posljedica jednog jedinog noviteta - sparivanja homolognih kromosoma u profazi stanične diobe. Velika većina razmišljanja, postavljenih premisa i izvedenih zaključaka koji slijede temelji se na genijalnoj dedukciji Wilkinsa i Hollidayja, koja vodi do tog ključnog noviteta (Wilkins i Holliday, 2009).

## 2. Mitoza versus mejoza

Dioba stanice i kod prokariota i kod eukariota zahtijeva replikaciju molekule DNA. Iako su osnovni mehanizmi replikacije u sve tri domene života slični, najbitnija razlika između DNA prokariota i DNA eukariota jest ta da je DNA eukariota organizirana u kromatin, dok se kod prokariota replicira "gola" DNA. Štoviše, u eukariota, osim stanične diobe kojom nastaju nove stanice s istim brojem kromosoma kao i ishodišna stanica, postoji još jedan tip diobe - redukcijska dioba ili mejoza, kojom nastaju stanice s polovinom brojem kromosoma u odnosu na ishodišnu stanicu. Slijedi sažet pregled tijekom oba tipa diobe, a razlike među njima sumirane su u **Tablici 1.**

### 2.1. Mitoza

Kao što je spomenuto u Uvodu, mitoza je osnovni tip stanične diobe kod svih eukariota. Traje otprilike 1% ukupnog vremena trajanja staničnog ciklusa (M-faza staničnog ciklusa). To je dioba jedne stanice-majke sa dvostrukim setom kromosoma (diploid) na dvije stanice-keri, od kojih svaka ima također dvostruki set kromosoma (ploidija jednaka majkinoj). Mitoza je osnova nespolnog razmnožavanja eukariota - proliferacije jednostaničnih eukariota (Protista), pupanja spužvi, vegetativnog razmnožavanja biljaka - te osnova rasta i diferencijacije višestaničnih eukariota.

Proces mitoze (diobe stanične jezgre) se dijeli na četiri (pet<sup>1</sup>) osnovne faze: profaza, (prometafaza), metafaza, anafaza i telofaza. Na njima nastavlja diobitave stanice - citokineza (Alberts i sur., 1994.). Period između u mitozu naziva se interfazom. U S-fazi interfaze odvija se replikacija DNA. Nakon S-faze, replicirana molekula DNA čini parove sestrinskih kromatida i stanica sadrži četiri seta kromosoma. Sestrinske kromatide se međusobno povezuju cijelom duljinom preko proteinskog kompleksa kohezina te ostaju povezane nakon replikacije, tijekom cijele G<sub>2</sub>-faze, sve do metafaze, kada se uklanja većina kohezina i sestrinske kromatide putuju na suprotne polove diobenog vretena. Velika razlika u diobi eukariotske stanice u odnosu na prokariotsku jest postojanje opsežnog citoskeleta, među kojima i cijeviča mikrotubula, koje su osnovni pokretači i kromosoma u stanici za vrijeme diobe. U eukariota, dakle, putovanje kromosoma u diobi počinje, između ostalog, na vezanosti

---

<sup>1</sup> Prometafaza se ne izdvaja kao zasebna faza u svojoj literaturi, već se za nju karakteristični događaji često uklapaju u profazu. U ovom seminarskom radu je ipak spomenuta, u zagradama, kako bi se skrenula pažnja na specifičnosti eukariotske stanične diobe - raspadanje jezgrine ovojnice i formiranje diobenog vretena - koje se tada odvijaju. Iz kasnijih razmatranja i usporedbi je izostavljena kao zasebna faza (npr. iz **Tablice 1.**) kako bi što već pažnja bila usmjerena na događaje u diobi koji su direktnije prouzročili evoluciju mejoze iz mitoze.

kromosoma za kinetohorne<sup>2</sup> mikrotubule koji ine niti diobenog vretena, a u prokariota se cirkularni kromosom pri diobi pomi e zahvaljuju i vezanosti za unutarnju stani nu membranu.

Za vrijeme profaze kromosomi se kondenziraju te se klju ni proteini vežu za kinetohore pripremaju i na taj na in "teren" za vezivanje mikrotubula diobenog vretena. (Prometafaza zapo inje raspadom jezgrine ovojnice te se nastavlja formiranjem diobenog vretena.) Njegove se niti mikrotubula vežu za kinetohore kromosoma, koji se po inju pokretati prema središnjem dijelu diobenog vretena i formirati metafaznu plo u. Formiranom metafaznom plo om zapo inje metafaza. Svi kromosomi su tada prihva eni za mikrotubule. Pri prijelazu u anafazu, razdvajaju se podjedinice kohezina koji povezuju sestrinske kromatide i na taj na in omogu avaju njihovo razdvajanje. Niti mikrotubula odvla e razdvojene sestrinske kromatide na suprotne polove vretena (anafaza A). Dakle, sada je na svakom polu jedan set kromosoma, homolozi su na istom polu, a sestrinske kromatide na suprotnom. Tijekom anafaze B koja slijedi, razdvajaju se i polovi diobenog vretena. U telofazi se oko razdvojenih kromatida (dva seta kromosoma na svakom polu) formira nova jezgrina ovojnica te se prijelazom u završnu fazu M-faze stani nog ciklusa, citokinezom cijela stanica fizi ki podijeli na dvije stanice k eri.

## 2.2. Mejoza

Mejoza ili redukcijaska dioba je, kao što je spomenuto u Uvodu, tip stani ne diobe prisutan u gotovo svih eukariota kojim od jedne, diploidne stanice-majke nastaju etiri haploidne (s jednim setom kromosoma) stanice-k eri. Dakle, broj kromosoma se ovim tipom diobe reducira. Mejoza se dijeli na dva koraka, prvu mejotsku diobu, MI i drugu mejotsku diobu, MII (dvokora na mejoza<sup>3</sup>). Svaki korak generalno te e kao i njegov odgovaraju i korak u mitozu, dakle, svaki se korak dijeli na etiri (pet) faze: profaza I, (prometafaza I), metafaza I, anafaza I te telofaza I, odnosno profaza II, (prometafaza II), metafaza II, anafaza II te telofaza II. Slijede najvažnije razlike izme u mitoze i mejotskih dioba.

Prva mejotska dioba zapo inje sintezom DNA u S-fazi stani nog ciklusa, kao i mitozu.

Na replikaciju se nastavljaju dvije uzastopne diobe (MI i MII).

---

<sup>2</sup> Kinetohorni i polarni mikrotubuli su dva tipa mikrotubularnih cjev ica u eukariota (u animalnim stanicama još i zrakasti mikrotubuli). Kinetohorni se vežu za kinetohor, proteinsku strukturu na kromosomu koja omogu uje vezanje kinetohornih niti koje onda svojom depolimerizacijom "vuku" kromosome na suprotne polove diobenog vretena.

<sup>3</sup> Slobodan prijevod engleskog izraza *two-step meiosis*, op.a. (U suprotnosti s jednokora nom, *one-step*, mejozom)

### 2.2.1. Mejotske diobe i kohezija me u sestrinskim kromatidama

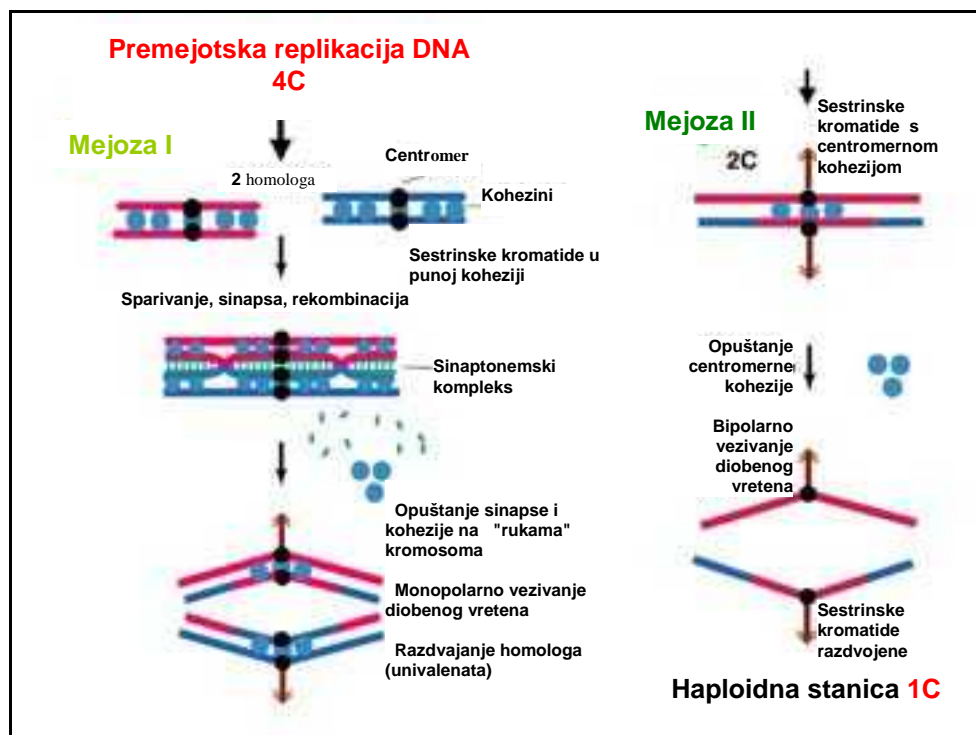
Vežanje kohezina na DNA i kohezija između u sestrinskih kromatida uspostavlja se za vrijeme S-faze, kao i u mitozu. Nakon S-faze, dakle, sestrinske kromatide kromosoma međusobno povezuje kohezija između u sestrinskim kromatidama (KSK<sup>4</sup>). Tijekom prvih podfaza profaze I (leptoten i zigoten) između u homolognih kromosoma počinje se formirati proteinska struktura nazvana sinaptonemski kompleks, koja svojom konačnom obliku (trodijelna struktura duž cijelog spoja homolognih kromosoma) dobiva u pahitenu profaze I. U pahitenu se također događa jedan od najranije spoznatih koraka u mejozi koji ju razlikuje od mitoze - homologna rekombinacija, odnosno, izmjena genetičkog materijala između u nesestrinskim kromatidama. No, taj korak nije i najvažnija razlika između u ova dva tipa diobe (vidjeti poglavlje Ustanovljavanje ključnih koraka u evoluciji mejoze iz mitoze). Također, iako se smatra glavnom prednosti spolnog razmnožavanja jer uvodi u genom nove kombinacije alela i na taj način pomaže opstanak gena koje favorizira selekcija, homologna rekombinacija nije opstala zahvaljujući tome, već je ona prvenstveno bila jedan od načina popravka dvostranih lomova DNA (vidjeti poglavlje 4: Seleksijski pritisci). Taj korak podrazumijeva stvaranje dvostranog loma u DNA, stvaranje 3' jednolananih invazivnih krajeva, njihovo poravnavanje s komplementarnim lancem na homolognom kromosomu te izmjenu lanaca (jednolanani kraj zamjenjuje jedan lanac u dvostranom, homolognom kromosomu). Proteini koji sudjeluju u ovom procesu u mejozi eukariota imaju svoje homologe u mitotskoj rekombinaciji, kojom se popravljaju dvostrani lomovi nastali ionizirajućim zračenjem i kemikalijama koje oštećuju DNA, te u homolognoj rekombinaciji prokariota, kod kojih je to najzastupljeniji tip popravka DNA. Sinaptonemski kompleks se formira nakon homologne rekombinacije (također u pahitenu) pa se smatra da on samo pomaže okončanje tog procesa, no to ni mehanizmi do danas nisu poznati. Zna se, ipak, da je za formaciju sinaptonemskog kompleksa esencijalna vezanost kohezina na sestrinske kromatide. U nedostatku kohezina, duljina sinaptonemskog kompleksa smanjuje se za 50% (Revenkova, Jessberger, 2005).

Tijekom prve mejotske diobe, nakon metafaze I, rekombinirani homologni kromosomi se razdvajaju i putuju na suprotne polove diobenog vretena, dok sestrinske kromatide ostaju povezane kohezinom. Kinetohori na koje su vezane niti diobenog vretena se ne cijepaju. Veza između u homologima, koja je potrebna da bi se oni u pravilnoj orijentaciji vezali za niti diobenog vretena i razdvojili u anafazi I, postiže se prvenstveno rekombinacijom (*crossing-overom*), odnosno izmjenom dijelova DNA između u nesestrinskim kromatidama koja se odvija u pahitenu te kohezijom između u sestrinskim kromatidama, koja omogućuje formiranje sinaptonemskog kompleksa te tako i uspješan *crossing-over*. Kako bi se odvila prva mejotska dioba (MI), KSK se prekida, osim na centromernom dijelu, na kojem se kromatide još uvijek drže zajedno dok se pri vršenju za niti diobenog vretena i odvlače na isti pol u anafazi I. Kohezija na "rukama" kromosoma mora nestati kako bi se mogao dogoditi prijelaz iz metafaze I u anafazu I, odnosno, kohezija između u sestrinskim kromatidama mora popustiti kako bi se mogli razdvojiti homologni kromosomi (Terret i sur., 2003).

---

<sup>4</sup> Kratica prijevoda engleskog izraza *sister chromatid cohesion* (SCC)

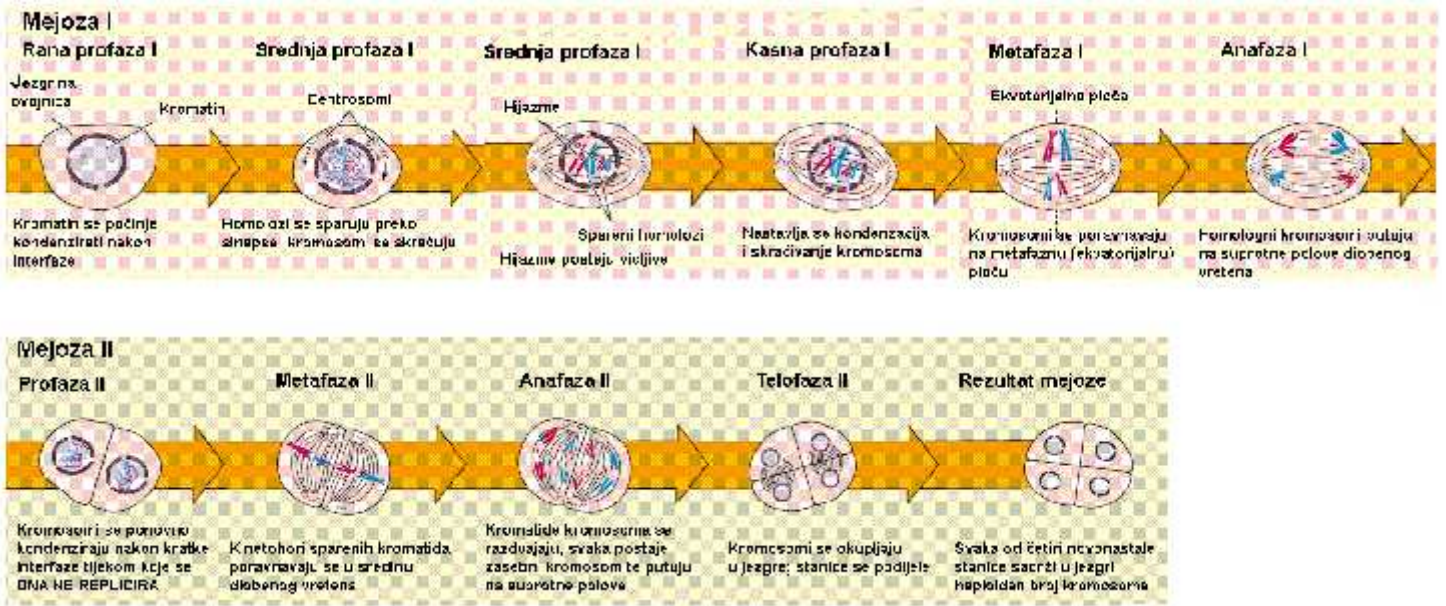
Za razliku od mitoze, drugoj mejotskoj diobi ne prethodi ponovna replikacija DNA, što rezultira haploidnim stanicama, s polovi nim brojem kromosoma (jednim setom). Osim toga, MII se odvija identično mitozu. U mejozi se, konačno, KSK u potpunosti prekida u anafazi II kako bi se sestrinske kromatide mogle razdvojiti i otputovati na suprotne polove novih diobenih vretena (Revenkova, Jessberger, 2005). Slijedi formiranje nove četiri jezgrine ovojnice te citokineza. Tijek MI i MII s obzirom na koheziju među sestrinskim kromatidama prikazan je na **Slici 2.**, a cjelokupni tijek MI i MII na **Slici 3.**



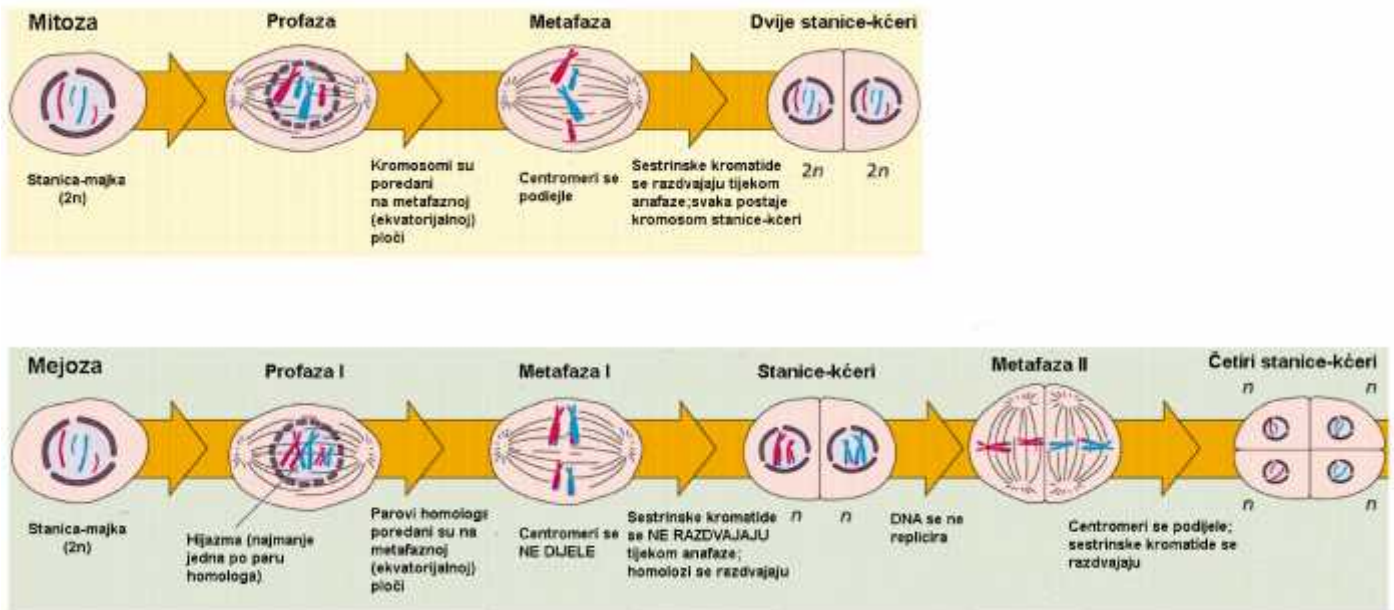
Slika 2. Tijek prve i druge mejotske diobe s obzirom na koheziju među sestrinskim kromatidama (KSK). (Preuzeto i prilagođeno sa <http://www.meiosis-dfg.tu-dresden.de>)

Usporedimo li sada mitozu sa mejotskim diobama (**Slika 4.**), uočimo pojavu četiri nova svojstva (**Tablica 1.**): |1| sparivanje homolognih kromosoma u profazi I, |2| intenzivna i u inkovita intergenska rekombinacija među homolognim kromosomima također u profazi I |3| supresija razdvajanja sestrinskih kromatida u anafazi I te |4| izostanak S-faze na početku druge mejotske diobe (profaza II). Ukoliko u analizu tijekom ove dvije diobe krećemo pod pretpostavkom da je mejoza evoluirala iz mitoze (vidjeti Uvod), postavlja se pitanje koje su se to promjene trebale dogoditi u mitozu kako bi se iz nje razvila mejoza. Metodom dedukcije zaključujemo je da je za to najvjerojatnije bio potreban jedan ključan korak, koji je tada za svoju posljednicu imao navedena nova svojstva.





Slika 3. Cjelokupni tijek prve (MI) i druge (MII) mejotske diobe. (Preuzeto i prilagođeno s <http://www.estrellamountain.edu/faculty/farabee/biobk/BioBookmeiosis.html>)



Slika 4. Usporedba fazâ mitoze i fazâ mejoze. Za detalje u vezi novitetâ koji su na inili razliku između mitoze i mejoze, vidjeti **Tablicu 1**. (Preuzeto i prilagođeno s <http://www.estrellamountain.edu/faculty/farabee/biobk/BioBookmeiosis.html>)

Tablica 1. Usporedba fazâ mitoze i fazâ mejoze. etiri nova svojstva mejoze u odnosu na mitozu ispisana su kurzivom i crvenom bojom, a faze mejoze u kojima se noviteti pojavljuju masnim slovima. (Preuzeto i prilago eno iz Wilkins i Holliday, 2009)

Mitotska faza	Rezultat	Mejotska faza	Rezultat
S-faza	Udvostru enje kromatina	S-faza I	Udvostru enje kromatina; stvaranje lomova u DNA
Profaza	Kondenzacija kromatina	<b>Profaza I</b>	Kondenzacija kromatina; <i>sparivanje homologa, rekombinacija</i>
Metafaza	Poravnavanje kromosoma (2 sestrinske kromatide) u sredini diobenog vretena	Metafaza I	Poravnavanje homologa (4 kromatide, 2 kromosoma) u sredini diobenog vretena
Anafaza	Cijepanje centromera <sup>5</sup> ; razdvajanje sestrinskih kromatida	<b>Anafaza I</b>	Razdvajanje homologa; <i>srije eno cijepanje centromera</i>
Telofaza	Dekondenzacija kromatina; dvije stanice-k eri s ploidijom kao i stanica-majka, kromosomi sastavljeni od jedne kromatide	Telofaza I	Djelomi na ili potpuna dekonenzacija kromatina; dvije haploidne jezgre s repliciranim kromatidama
		<b>Profaza II</b>	<i>Izostanak S-faze</i> ; kondenzacija kromosoma
		Metafaza II	Poravnavanje repliciranih kromatida
		Anafaza II	Cijepanje centromera; razdvajanje kromatida
		Telofaza II	Dekondenzacija kromatida; etiri haploidne jezgre, kromosomi sastavljeni od jedne kromatide

<sup>5</sup> Odvajanje sestrinskih kromatida u podru ju centromerne regije.

### 3. Traženje ključnog koraka u evoluciji mejoze iz mitoze

Mejoza je, vjerojatno, nastala samo jednom u evolucijskoj prošlosti, na što upućuje njeno rano pojavljivanje u razvoju eukariota i visoka konzerviranost njenog tijeka i komponenti u iznimno širokom spektru taksonomskih skupina.

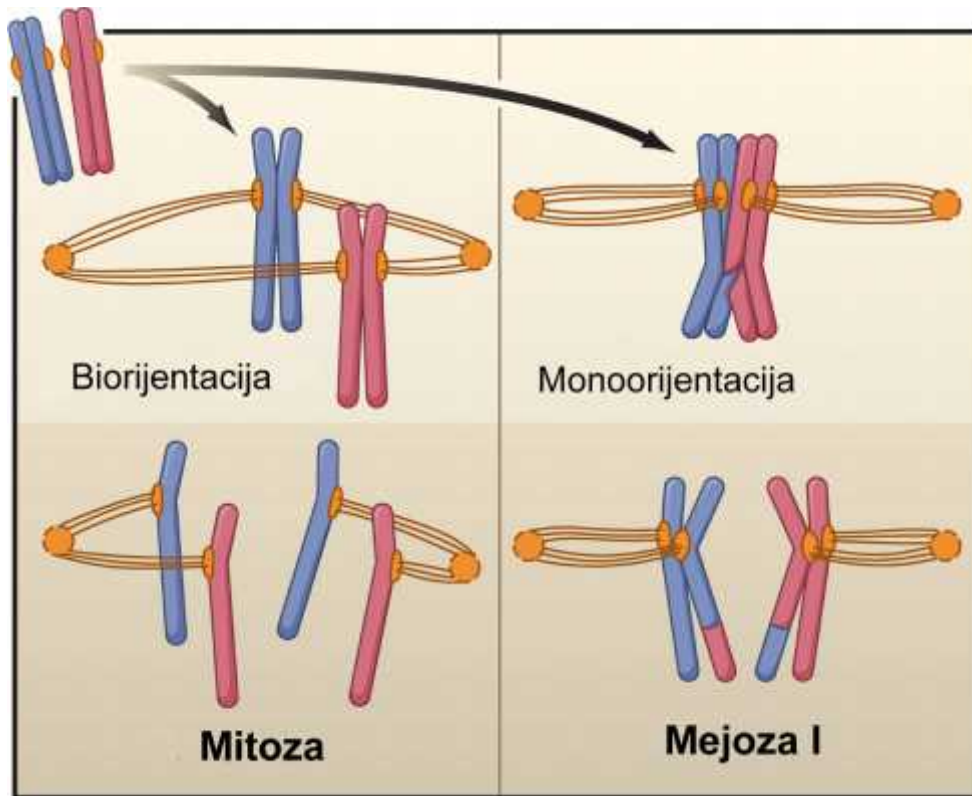
U **Tablici 1.** navedene su četiri nove osobine mejoze u odnosu na mitozu. Pitanje je kako je do njih došlo, što je dovelo do toga da se od evolucijske linije mitoze odvojila linija mejoze, je li tu presudan bio utjecaj intrinzičnih ili ekstrinzičnih faktora koji su djelovali na proces mitoze u stanici te je li moguće da je neki od ta četiri koraka (ili neki izgubljeni korak) sam bio ključan za niz promjena i mejozu kao rezultat. Krenimo redom.

Kad se razmišlja o mejozi u odnosu na mitozu, uglavnom se ističu brojne sličnosti među njima te jedna "krucijalna" razlika: crossing-over, odnosno međusobno izmjenjivanje dijelova homolognih kromosoma homolognom rekombinacijom u profazi I. Ta pojava jest bitna razlika, koja donosi sa sobom prednosti spolnog razmnožavanja pred nespolnim (nove kombinacije alela i veća adaptibilnost), ali nije i najbitnija. Homologna rekombinacija nije svojstvena jedino mejozi, već se pojavljuje puno rjeđe i u nešto drukčijem izdanju i u mitozu (somatske stanice gljiva, biljaka i životinja), a što je još bitnije, pojavljuje se u velikoj mjeri u svih prokariotskih organizama (obitelj RecA-proteina esencijalna je u rekombinaciji u sve tri domene života), što govori da je nastala puno prije eukariota pa i same mejoze te ne može biti ključan novitet koji je doveo do mejoze (Wilkins i Holliday, 2009).

Nakon S-faze, koja je vrlo slična mitotskoj S-fazi, rezultat su kromosomi od kojih se svaki sastoji od para sestrinskih kromatida. Na sestrinske kromatide su se vezali kohezini pa se one ne razdvajaju većine jedan kromosom, gotovo kao da se replikacija nije niti dogodila: svaki udvostrueni kromosom se, kao i u mitozu, sparuje sa svojim homologom istavom duljinom (sinapsa) i istu strukturu od četiri kromatide zvanu bivalent (Alberts i sur., 1994). Između tako sparenih homologa omogućena je homologna rekombinacija (na jednom ili više mjesta duž kromosoma) i formiranje sinaptonemskog kompleksa. Po završetku rekombinacije, kromosomi se dodatno kondenziraju te se, još uvijek sparni sa svojim homologom, poravnaju u sredinu diobenog vretena formirajući i metafaznu ploču. Kinetohori se ne cijepaju, za razliku od mitoze, te ni sestrinske kromatide ne putuju na suprotne, nego na isti pol. Činjenica da se kinetohori ne cijepaju daje zaključiti da su niti diobenog vretena vezane na centromernu regiju na neki drugi način nego u mitozu, odnosno, da su pri vezivanju kinetohornih mikrotubula kinetohori (pa i centromerna regija i sestrinske kromatide) bili drukčije prostorno smješteni<sup>6</sup>. Dakle, samo sparivanje homolognih kromosoma koje nužno utječe na prostornu orijentaciju sestrinskih kromatida oba kromosoma, a koje se ne događa u mitozu, dovodi do drukčijeg vezanja niti vretena na centromernu regiju, necijepanja kinetohora i, konačno, do nerazdvajanja sestrinskih kromatida.

---

<sup>6</sup> Monoorijentacija sestrinskih kromatida u mejozi I, nasuprot biorijentaciji u mitozu (Watanabe, 2006.)



Slika 1. Monoorijentacija sestričkih kromatida u mejozi I, nasuprot biorijentaciji u mitozu. (Preuzeto i prilagođeno iz Watanabe 2003)

Homologni kromosomi odvučeni su na suprotne polove, a sestričke kromatide na isti pol diobenog vretena. Formiranjem dvije jezgrične ovojnice oko dva nastala haploidna seta (iako svaki kromosom još uvijek ima dvije kromatide) kromosoma završava MI fazu mejoze (telofaza I). DNA koja se nalazi u tim jezgrama je već replikirana i zapravo, spremna za novu diobu (ekvivalent  $G_2$ -fazi nakon S-faze u mitotskom ciklusu (Wilkins i Holliday, 2009)) - sestričke kromatide postoje, kao i na početku mitoze, samo je broj kromosoma haploidan, smanjen (upola) za sve homologne kromosome. Znači da bi, tehnički, mogla započeti nova dioba koja bi sada (bez homolognih kromosoma i njihovog sparivanja) trebala biti identična mitozu. To se i događa. Ponovna replikacija je prije toga vjerojatno na isti način kao i u  $G_2$ -fazi: faktori koji dozvoljavaju replikaciju<sup>7</sup> ("licensing factors") vezali su se na ishodište replikacije nakon S-faze, ali nerazdvajanje sestričkih kromatida govori da dioba nije gotova i da ne smije započeti nova te faktori ostaju i dalje vezani - sprečavaju ponovnu replikaciju. Jezgre nastale nakon telofaze I ulaze u MII, gdje su koraci identični mitotskim te slijede profaza II, metafaza II, anafaza II (u kojoj se razdvajaju sestričke kromatide - kohezini su uklonjeni još u anafazi I), telofaza II i konačno

<sup>7</sup> Ovi faktori su inicijatorski proteini koji svojim vrstnim vezanjem na ishodište replikacije sprečavaju ponovnu replikaciju DNA prije kraja staninog ciklusa (završene diobe stanice). Mogu se vezati na DNA samo tijekom mitoze (dakle, nakon S-faze) te ostaju vezani i uklanjaju se vjerojatno potaknuti razdvajanjem sestričkih kromatida na području centromera (Alberts i sur., 1994, Wilkins i Holliday, 2009).

citokineza, kojom nastaju četiri haploidne stanice-k eri. Mehanizmi i komponente koji su uključeni u MII jako su slični onima u mitozu (Wilkins i Holliday, 2009).

Kod nekih eukariota (vinska mušica, kvasac) primijećeno je sparivanje homologa u mitozu. Ono jest vrlo slično mejozi, ali jedna od najvećih razlika jest ta da se mitotsko (somatsko) sparivanje homologa prekida već u profazi mitoze, dok mejozi traje od završetka S-faze do metafaze. Faktori koji dovode do sparivanja (i nerazdvajanja sestrinskih kromatida) su, dakle, vjerojatno postojali puno prije razvitka mejoze, no u mejozi su ušli na neki način promijenjeni te omogućili ili dulje trajanje sinapse među homologima.

### 3.1. Molekularni aspekt

Ono što se do danas zna jest da je za pojavu profaznog sparivanja homolognih kromosoma presudno bilo nastajanje kohezina Rec8 iz koje postoje i neke druge vrste kohezina. Protein Rec8 se pojavljuje već kod Protista, te ima svoje homologe u gotovo svim eukariotima (visoko konzervirani). Bez njega se proces razdvajanja kromosoma ne odvija (vidjeti potpoglavlja 2.2.1. i 3.1.1.).

Kod prokariota postoji velik broj homologa proteina koji su inače specifični za spolno razmnožavanje. Primjerice, proteini iz obitelji RecA-proteina koji sudjeluju u rekombinaciji. O čemu je kako se sam proces rekombinacije, bez obzira na promjene u svojoj prostor-vrijeme odrednici (dijelu i tipu stanice te dijelu staničnog ciklusa u kojem se odvija) i konačnom utjecaju koji ima na stanicu, razvijao kontinuirano sve od prokariota. Razvoj eukariotskih homologa RecA (Dmc1) omogućio je interhomolognu rekombinaciju, rekombinaciju među homolognim regijama zasebnih kromosoma<sup>8</sup>.

#### 3.1.1. Kohezini Rec8 (Rec21) su specifični za mejozu

Protein Rec8<sup>9</sup> je kohezin i pripada već spomenutoj skupini proteina za strukturalno održavanje kromosoma (SMC). Rec8 je nužan za koheziju sestrinskih kromatida i sparivanje homolognih kromosoma. Njegov homolog (paralog) je protein koji je mitotski kohezin i povezuje sestrinske kromatide do njihovog razdvajanja u anafazi mitoze. Rec8 je, ipak, specifičan za mejozu. Mutanti u Rec8 kod kvasca pokazuju prerano odvajanje sestrinskih kromatida, znatno smanjenu stopu rekombinacije pa i potpuni izostanak mejoze (Wilkins i Holliday, 2009). Iako se homologni proteini iz obitelji SMC nalaze u sve tri domene života, homolog Rec8 kod prokariota ne postoji.

---

<sup>8</sup> Intrahomologna rekombinacija podrazumijeva rekombinaciju među homolognim regijama istog kromosoma.

<sup>9</sup> Rec8 je kohezin kod kvasca *Schizosaccharomyces pombe*, a Rec21 je njegov homolog kod ljudi (nešto više a.k.; N-terminus 57% homologan Rec8).

Neke od karakteristika kvaš evog Rec8 su: fosforilira se u kasnijim fazama mejotske profaze I, što se pokazalo jako bitnim za uspješan popravak homolognim rekombinacijom (Watrin, Peters, 2006), uvjetuje op enito normalnu razinu rekombinacije u mejozi, pravilno odvajanje homolognih kromosoma u metafazi I, održava uobi ajen broj dvolan anih lomova tijekom profaze I, ostaje prisutan na centromernim regijama u metafazi I, dok je u metafazi II potpuno odsutan, nalazi se u lateralnim elementima sinaptonemskog kompleksa te sudjeluje u njegovom nastanku (uspostavlja aksijalni element sinaptonemskog kompleksa (Eijpe i sur., 2003)). Na temelju ovih i još nekih karakteristika, zaklju eno je da Rec8 sudjeluje u stvaranju svojevrsne osi preko koje se povezuju sestrinske kromatide (pogotovo na centromerima), odnosno uvjetuje koheziju me u sestrinskim kromatidama<sup>10</sup> (KSK) te pomaže aktivaciju proteina koji stvaraju dvolan ane lomove i sudjeluju u rekombinaciji. Pokazano je da u Metazoa homolozi Rec8 imaju jednake uloge, osim što su one nadopunjene i poboljšane sve efikasnijim sinaptonemskim kompleksom (Solari, 2002).

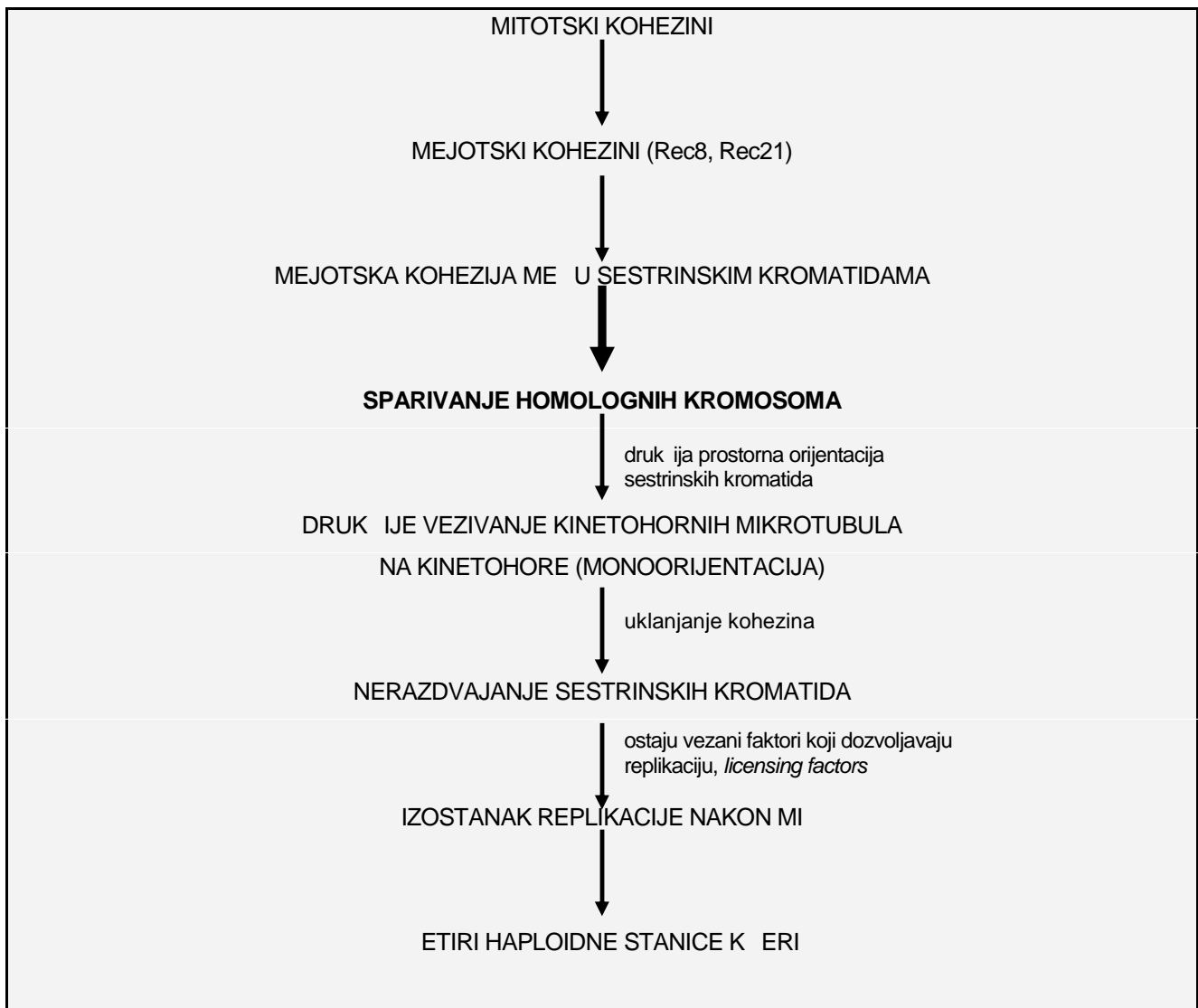
Sve navedene karakteristike opravdavaju raniju izjavu da je za klju ni korak u evoluciji mejoze iz mitoze presudno bilo nastajanje kohezina Rec8.

---

Dakle, na najdublje pitanje ovdje: je li se mejoza razvila zbog utjecaja nekih drasti no promijenjenih okolišnih imbenika i tako induciranih mutacija ili pak zbog spontanih mutacija na jednom klju nom koraku, možemo iz dosadašnjih znanja samo pretpostaviti odgovor da je to dramati no novo svojstvo rezultat kombinacije obje skupine imbenika. Ipak, pomnim pra enjem razlika mejoze u odnosu na mitozu na bazi noj razini (Wilkins i Holliday, 2009, Revenkova i Jessberger, 2005, Solari, 2002), može se zaklju iti da je za ovu prebitnu divergenciju u evoluciji zaslužan razvoj mejotskog tipa kohezina (Rec8 i eukariotski homolozi). Mejotski kohezin je vjerojatno imao promijenjen afinitet za vezanje na DNA (poja an), pogotovo za centromernu regiju, nakon replikacije. Taj je razvoj, iako mu osnovni uzrok ne znamo, pokrenuo kaskadu promjena koje su na koncu rezultirale postojanjem muškog i ženskog spola na Zemlji.

---

<sup>10</sup> Vidjeti poglavlje 2.2.1. Mejotske diobe i kohezija me u sestrinskim kromatidama.



Slika 5. Shematski prikaz slijeda spomenutih promjena koje su dovele do evolucije mejoze iz mitoze.

## 4. Seleksijski pritisci

Veliki novitet mejoze koji unosi najviše promjene u postojeće stanje u stanici jest opsežna stopa homologne rekombinacije koja se po inje događati zahvaljujući i sparivanju homologa. Sa današnjeg stajališta, selekcija bi vrlo lako propustila toliku stopu rekombinacije, jer ona, ukoliko je efikasna, eliminira iz populacije nepoželjne gene, a pomaže opstanak korisnih gena, odnosno, novih i povoljnijih kombinacija alela. No, kako je već slikovito rečeno u Uvodu: selekcija ne vidi budućnost. To znači da je povećana stopa rekombinacije do koje su doveli noviteti na molekularnom nivou i sparivanje homolognih kromosoma morala imati i neki neposredniji učinak.

Pregledom proteina uključenih u homolognu rekombinaciju od prokariota do eukariotske mitoze i mejoze, vidljiva je značajna stopa homologije među njima. Rekombinacija se, kako je već rečeno, razvijala kontinuirano od prokariota do mejoze. U prokariotima, rekombinacija je opće svojstvo i glavni mehanizam za popravak DNA. Pri pojavi, služila je za popravak oštećenja nastalih UV-zračenjem i ostalim agensima, kojima je rana Zemljina atmosfera (nedostatak ozonskog omotača, reduktivni uvjeti...) obilovala. Zašto onda ne razmotriti pretpostavku da je ta prvobitna uloga rekombinacije bila ono što ju je i održalo u eukariotskoj stanici, bez obzira na ili upravo zahvaljujući i modifikacijama koje je prošla. Sparivanje homolognih kromosoma nakon replikacije DNA dovelo je do toga da se rekombinacija odvija na puno brži i precizniji način, rekombinacija je postala visoko učinkovita. Ako je kao takva promijenjena prošla selekciju, to znači da raniji tipovi rekombinacije i mehanizmi popravka naslijeđeni iz prokariota za eukariote nisu bili dovoljni, da su bili neodovoljno točni, nedovoljno brzi te da neka popravljena oštećenja jednostavno nisu bila popravljena.

### 4.1. Prednosti i opasnosti popravka rekombinacijom u prvim eukariota

Razlog većih zahtjeva eukariota na polju popravka DNA leži u činjenici da je eukariotski genom puno kompleksniji i veći od prokariotskog. Osnovni mehanizmi na koji genom raste jest duplikacija njegovih dijelova (paralozi). U doba nastanka prvih eukariota, genom je, dakle, rastao, a postojeći sustavi popravka za njega jednostavno nisu bili dovoljni. Kako je glavna karakteristika homologne rekombinacije ta da se njome izmjenjuju dijelovi međusobno homolognih sekvenci kromosoma (unutar istog ili među zasebnim kromosomima), a eukariotski genom je sadržavao mnoge kvazihomologne sekvence unutar sebe (paralozi) rezultat su bile brojne netočne rekombinacije (rekombinacije između kvazihomolognih sekvenci na različitim dijelovima istog - intragenetski ili među zasebnim kromosomima - intergenetski) i gubitak izvorne informacije.

Sparivanje homolognih kromosoma duž cijele njihove duljine dakle, nije samo dovodilo molekule DNA u položaj povoljan za rekombinaciju, već je i povećalo točnost rekombinacije time da ju je ograničilo na određeno vrijeme staničnog ciklusa, kada se mogla odviti velika većina potrebnog popravka te dovelo u neposrednu blizinu



"prave" homologne sekvence. Tako su smanjene greške u popravku prouzrokovane slabo kontroliranom rekombinacijom, rekombiniranjem površinskih, izloženih i vjerojatno kvazihomolognih regija kromatina te intergenskom rekombinacijom. Sve te greške, koje zadiru u o uvanost geneti ke informacije, imaju za direktnu posljedicu brojne delecije, duplikacije i inverzije (intragenska rekombinacija) ili translokacije i dicentri ne kromosome (intergenska rekombinacija) koje uvelike smanjuju vijabilnost. Pokazano je da se eukariotskim stanicama s nefunkcionalnim rekombinacijskim popravkom izme u ostalog smanjuje vijabilnost za 20%, pove ava stopa mitotske rekombinacije kako bi se nadoknadio defekt u mejotskoj (o ito je da je i mejotska rekombinacija razvijena prvenstveno radi popravka DNA) te stanice daju nevijabilne ili aneuploidne produkte mejoze. Dakle, sinapsa me u homolognim kromosomima je opstala prvenstveno radi pove avanja vjernosti rekombinacije (Wilkins i Holliday, 2009). Tako er, o ekivano, brojnim pokusima je potvr eno da rekombinacija mora biti strogo regulirana (niska razina aktivnosti rekombinacijskih enzima u normalnim uvjetima u stanicama i sl.).

Osim opasnosti koje je donosilo rekombiniranje me u kvazihomolognim sekvencama, prije negoli se ustalilo sparivanje homolognih kromosoma, rekombinacija je bila opasna na još jednoj razini. Ako bi se rekombinacija mogla dešavati u bilo kojem dijelu stani nog ciklusa, razrješenje petlji nastalih izmjenama lanaca ne bi se doga alo odmah nakon rekombinacije. Kada bi se takve nerazriješene petlje našle, primjerice, u anafazi, kromosomi se ne bi pravilno razdijelili na polove ili bi došlo do lomova i fragmentiranja kromosoma. S pove anjem veli ine genoma i broja kromosoma, vjerojatnost ovakvih doga aja bi se pove ala. U modernih eukariota postoje mehanizmi koji uvelike otežavaju takve doga aje, ali mogu e je da oni kod prvih eukariota nisu bili razvijeni. Takve su stanice tada morale odvagati izme u popravka rekombinacijom i opasnosti koje on sa sobom donosi (rekombiniranje me u kvazihomolognim sekvencama i rekombinacija nerazriješena prije ulaska u mitozu). Da ne bi bilo biranja izme u dva zla (zadržati popravak rekombinacijom ili ne), selekcija je propustila upravo nevjerojatno povoljan novitet sparivanja homolognih kromosoma, kojeg je omogućilo razvijanje novog oblika kohezina.

## 4.2. Od paraspolnih ciklusa do spolnog razmnožavanja

U vrijeme kada je mejoza nastajala u ranim eukariotima oni su bili jednostani ni i haploidni organizmi. Ako je u njima bio razvijen novi tip kohezina i sparivanje homolognih kromosoma, kako je to moglo dovesti do pojave mejoze, kojom nastaju stanice s polovim brojem kromosoma? Mijenjanje itavog mehanizma mitoze/mejoze I, kojim bi se dioba odvila bez sparivanja homolognih kromosoma, ne treba niti razmatrati, jer time pada u vodu hipoteza koja ini osnovu ovog rada.

Alternativna pretpostavka je da su se prije razvoja mejoze trebali razviti diploidni eukarioti. Istraživanja pokazuju da me u najstarijim danas živim skupinama eukariota ima skupina (najstarije skupine gljiva, npr. gljive sluznja e, *Myxomycota*) kod kojih dolazi do diploidizacije, odnosno, u jednom dijelu ciklusa se iz

haploidnih spora, plazmogamijom pa kariogamijom stvara diploidna "zigota". Treba imati na umu da ove stanice iz kojih nastaje diploid nisu nikakve spolne stanice, odnosno, gamete. Nakon stapanja jezgara slijedi rekombinacija i mejoza te se ponovno uspostavlja haploidno stanje. Dakle, sparivanje homologa i prvi sljedeći diploidnih eukariota su povezani. Ovakav ciklus, u kojem dolazi do diploidizacije pa zatim rekombinacije i mejoze naziva se "paraspolni ciklus". Može se zaključiti da je takav ciklus bio izvor mejoze i prvih diploida. Ipak, ti diploidi su u potpuno drukčijoj kategoriji negoli diploidi nastali stapanjem spolnih stanica. (Wilkins i Holliday, 2009). Postojanje gameta i nastajanje diploida njihovim stapanjem je, dakle, posljedica mejoze, a ne obrnuto.

Takva prva mejoza dešavala se odmah nakon fuzioniranja jezgara te se na taj način brzo obnovila haploidnost u prvenstveno haploidnih organizama. Pretpostavlja se da je to ipak bio neki oblik redukcijske diobe **sličan** današnjoj mejozi, zbog toga jer s nastankom takve "paramejoze" **nisu** odmah počele nastajati gamete i nije se odmah razvilo spolno razmnožavanje.

## 5. Testiranje hipoteze

Kroz ovaj seminarski rad formirale su se barem tri osnovne pretpostavke koje se ti u evolucije mejoze iz mitoze, a to su sljede e: |1| sparivanje homolognih kromosoma dovelo je do dvokora ne mejoze; |2| rekombinaciju je trebalo smjestiti u određeno mjesto i vrijeme u stanici (dioba) kako bi se smanjilo rekombiniranje me u kvazhomolognim sekvencama i pove ao postotak uspješno razriješenih petlji; |3| razvoj mejoze omogućen je nastankom novog tipa (mejotskih) kohezina. Te pretpostavke ine hipotezu na kojoj se ovaj seminar temelji, ukratko: mejoza je evoluirala iz mitoze zahvaljuju i razvoju jednog ključnog koraka - sparivanju homolognih kromosoma u preprofazi I mejoze. U nastavku slijede prijedlozi testiranja ove hipoteze, odnosno, konkretnije, laboratorijskog (indirektnog) testiranja tri navedene pretpostavke.

|1| Ako bismo u diploidnim mitotskim stanicama na neki način (primjerice, aktiviranjem mejotskih kohezina Rec8 i rekombinacijskog Dmc1 u stanicama kvasca) potaknuli sparivanje homolognih kromosoma u profazi, o ekivali bismo pokretanje diobe u dva koraka, sli ne mejozi. Ukoliko bi rezultat bio pozitivan, zna io bi da je hipoteza vrlo vjerojatno to na. Ukoliko bi rezultat bio negativan, on ne bi bio zadovoljavaju i dokaz protiv hipoteze, jer bi se moglo pretpostaviti da su današnje stanice razvile određena svojstva koja cijelu kaskadu od sparivanja homologa do mejoze ine manje automatskom (Wilkins i Holliday, 2009).

|2| Ako bismo u diploidnim mitotskim stanicama potaknuli visok stupanj rekombinacije ili bismo u mejotskim stanicama potaknuli još intenzivniju, hiperrekombinaciju, o ekivali bismo pad vijabilnosti potomaka. Broj takvih intenzivnijih rekombinacijskih doga anja pove ao bi se s pove anjem broja kromosoma po haploidnom setu, s pove anjem stupnja ploidiije (broja setova kromosoma) i s pove anjem rekombinacijskih doga aja u jezgri op enito. Da bismo to i eksperimentalno potvrdili, mogli bismo pripremiti diploidan ili tetraploidan soj kvasca sa konstruktom u genomu koji sadži inducibilni rad51 ili Dmc1. Poticanjem poja ane ekspresije i aktivnosti ovih proteina, o ekivali bismo potomke u kojima bi varirao broj kopija pojedinih sekvenci (CNV<sup>11</sup>) ili aneuploide. Što roditeljski soj ima više (setova) kromosoma, o ekivano bi trebalo biti više CNV ili aneuploidnih potomaka (Wilkins i Holliday, 2009).

|3| Tre i test mogao bi se zapravo izvesti kao suprotan-prvi test, samo bismo isklju ili rekombinacijske enzime iz pri e. Ukoliko bismo pripremili diploidan soj kvasca sa deletiranim ili inaktiviranim genom za mejotske kohezine (Rec8), haploidne stanice ne bi trebale nastajati, što bi dokazalo da je prisutnost mejotskih kohezina prvi korak koji regulira ho e li u stanici do i do mejoze. Ako ne do e do mejoze, to bi išlo u prilog hipotezi, sugeriraju i da je nastanak mejotskih kohezina pokrenuo kaskadu koja je dovela do mejoze. Tako er, kao i u |1|, ukoliko bi rezultat bio negativan, to bi samo zna ilo da su ti putevi u današnjim stanicama manje automatski.

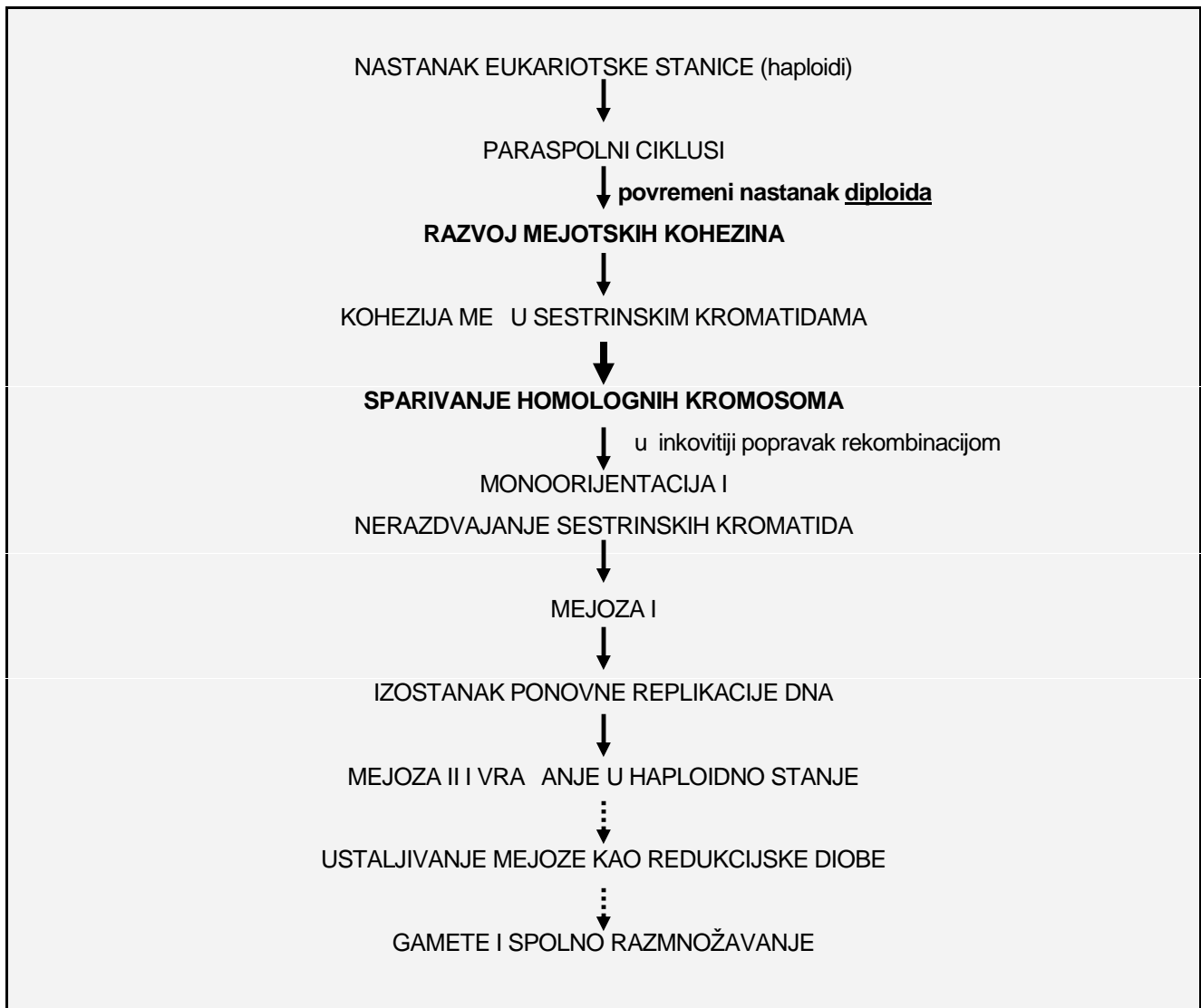
---

<sup>11</sup> Kratica engleskog izraza "*copy number variants*"

U slučaju nedovoljno inducirane rekombinacije aktiviranjem rekombinacijskih enzima, trebalo bi izazvati dvolane lomove DNA neletalnim X-zračenjem ili određenim enzimima. Tada bi se također ekvivala smanjena vijabilnost potomaka zbog varijacija u broju određenih sekvenci i rearanžiranja dijelova genoma u poliploidnim, više nego u diploidnim, sojevima. Poklapanje rezultata s ekvivanjima potvrdilo bi pretpostavku da su snažni selekcijski pritisci djelovali u smjeru smanjenja ektopične rekombinacije (zbog povećanja genoma) i povećanja točnosti rekombinacije (Wilkins i Holliday, 2009).

## 6. Zaključak

Kao zaključak seminarskom radu prilažem sumarni shematski prikaz koji prikazuje uzročno-posljedične veze među događajima koji su doveli do nastanka mejoze i, konačno, spolnog razmnožavanja (Slika 6.). Navedeni događaji zahvaćaju više razina, od citološke do evolucijske, no njihov vremenski slijed te presudan utjecaj na evoluciju mejoze razlog su postojanja samo jednog shematskog prikaza.



Slika 6. Sumarni shematski prikaz koji prikazuje uzročno-posljedične veze na više razina, koje su vjerojatno dovele do nastanka mejoze i, konačno, spolnog razmnožavanja, a koje su spomenute u ovom seminarskom radu.

## 7. Literatura

- Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts i K., Walter, P., 1994. *Molecular Biology of the Cell*. 3<sup>rd</sup> ed. The National Center for Biotechnology Information, Bethesda, MD.
- Anderson, J. B. i Kohn, L. M., 2007. Dikaryons, diploids and evolution. ASM volume: Sex in fungi: molecular determination and evolutionary implications. Prilagodili Heitman, J., Casselton, L., Taylor, J. W., i Kronstad, J.
- Eijpe, M., Offenberg, H., Jessberger, R., Revenkova, E. i Heyting, C., 2003. Meiotic cohesin REC8 marks the axial elements of rat synaptonemal complexes before cohesins SMC1 $\beta$  and SMC3. *The Journal of Cell Biology*, Vol 160, 657-670.
- Jenkins, C. D. i Kirkpatrick, M., 1993. Deleterious Mutation and Ecological Selection in the Evolution of Life Cycles. The evolution of haploid-diploid life cycles. Symposium on Some Mathematical Questions in Biology: June 19-23, 1993, Snowbird, Utah /Editor: Mark Kirkpatrick, American Mathematical Society.
- Mazzarello, P., 1999. A unifying concept: the history of cell theory. *Nature Cell Biology* 1, E13 - E15.
- McGuinness, B. E., Hirota, T., Kudo, N.R., Peters, J.M. i Nasmyth, K., 2005. Shugoshin prevents dissociation of cohesin from centromeres during mitosis in vertebrate cells. *PLoS Biology*, 3 e86.
- Peters, J. M., Tedeschi, A. i Schmitz, J., 2008. The cohesin complex and its roles in chromosome biology. *Genes Dev.* Nov 15;22(22):3089-114.
- Revenkova, E. i Jessberger, R., 2005. Keeping sister chromatids together: cohesins in meiosis. *Reproduction* 130: 783-790.
- Solari, A. J., 2002. Primitive forms of meiosis: The possible evolution of meiosis, *Biocell* 26(1): 1-13.
- Terret, M. E., Wassmann, K., Waizenegger, I., Maro, B., Peters, J. M. i Verlhac, M. H., 2003. The meiosis I-to-meiosis II transition in mouse oocytes requires separase activity. *Current Biology* 13 1797–1802

Watanabe, Y., 2003. A One-Sided View of Kinetochore Attachment in Meiosis. *The Cell*, Vol 126. 1030-1032  
(izvor slike)

Watrin, E. i Peters, J.M., 2006. Cohesin and DNA damage repair. *Experimental Cell Research*, 312 (14). 2687-93

Internetski izvori

[http://en.wikipedia.org/wiki/Synaptonemal\\_complex](http://en.wikipedia.org/wiki/Synaptonemal_complex)

<http://www.estrellamountain.edu/faculty/farabee/biobk/BioBookmeiosis.html> (izvor slikâ)

<http://www.meiosis-dfg.tu-dresden.de>

## 8. Sažetak

Podrijetlo mejoze bilo je i ostaje jedno od najintragantnijih pitanja biologije. činjenica da bez mejoze ne bi bilo spolnog razmnožavanja, koje je osnovni način stvaranja potomstva i opstanka vrste kroz vrijeme za većinu eukariotskih organizama, održava zanimanje za sve aspekte ovog tipa stanične diobe. Njena sličnost s mitozom, kao i veća složenost, dovode do zaključka da je mejoza evoluirala iz mitoze. Značajne prednosti pred selekcijskim pritiscima, koje nedvojbeno imaju organizmi koji se spolno razmnožavaju, uglavnom se objašnjavaju izmjenom dijelova homolognih kromosoma (crossing-over) u profazi I, koja zatim dovodi do novih kombinacija alela, veće varijabilnosti unutar vrste te veće sposobnosti preživljavanja u promjenjivim uvjetima okoliša. U ovom seminarском radu pokušala sam dati pregled tijeka mitotske, odnosno, mejotske diobe, njihovu usporedbu, naglasiti razlike te pružiti jasan slijed zaključaka na temelju dedukcije Wilkinsa i Hollidayja - slijedeći mećusobne uzorono-posljedične veze između noviteta u mejozi, zaključeno je da je nastanak mejoze kao redukcijske diobe bio presudan jedan jedini novitet: sparivanje homolognih kromosoma istavom njihovom duljinom. Razmatram hipotezu o rekombinacijskom popravku DNA koji je omogućio opstanak takvog noviteta, njegove prednosti i mane pred selekcijskim pritiscima te povezanost prvotnih paraspolnih ciklusa s konačnim rezultatom - spolnim razmnožavanjem. Zaključujem predlaganjem nekoliko načina laboratorijskog testiranja ove hipoteze.

## 9. Summary

The origin of meiosis was and remains to be one of the most intriguing research fields of biology. The fact that sexual reproduction, that is the main strategy by which the majority of eucaryotic organisms create offspring and persist as distinct species over time, would have been impossible without the development of meiosis keeps the continuing interest in this form of cellular division. Its similarity, as well as its higher complexity over mitosis, lead to the conclusion that meiosis had evolved from mitosis. Significant advantages of sexually reproducing organisms when they are faced with selection pressures, are mostly explained by the act of crossing-over during prophase I, which then brings about new alelic combinations, higher intraspecific variability and the capability to survive in a changing environment. In this paper, I have tried to give an overview of the courses of the mitotic and meiotic division and their comparison. I have also tried to emphasize the differences and give a clear sequence of conclusions based on Wilkins' and Holliday's deduction - by following the causal connections between meiotic novelties, it has been concluded that the dawn of meiosis had been possible thanks to a single novelty: the pairing of homologous chromosomes along their entire length. I look into the hypothesis of recombinational DNA repair that had enabled the persistence of such a novelty, its advantages and disadvantages under selection pressures and the connection of initiative parasexual cycles to the final result - sexual reproduction. I finally conclude by proposing a few ways to test the hypothesis in the laboratory.