

# Nepravilnosti u mitozu i mejozi - bolesti i evolucija

---

Šimić, Lucija

Undergraduate thesis / Završni rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:557809>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-03**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)



Sveučilište u Zagrebu  
Prirodoslovno-matematički fakultet  
Biološki odsjek

# Nepravilnosti u mitoz i mejozi – bolesti i evolucija

Završni rad

Lucija Šimić

Zagreb, 2022.

University of Zagreb  
Faculty of Science  
Department of Biology

Aberrations in Mitosis and Meiosis – Disorders and  
the Evolution

Bachelor thesis

Lucija Šimić

Zagreb, 2022.

Ovaj rad je izrađen u sklopu studijskog programa Preddiplomski studij molekularne biologije na Zavodu za molekularnu biologiju Biološkog odsjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta u Zagrebu, pod mentorstvom prof. dr. sc. Višnje Besendorfer.

# TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

---

Sveučilište u Zagrebu  
Prirodoslovno-matematički fakultet  
Biološki odsjek

Završni rad

## Nepravilnost u mitozu i mejozi – bolesti i evolucija

Lucija Šimić

Rooseveltov trg 6, 10000 Zagreb, Hrvatska

Sažetak: Tijekom razvoja eukariota pojavili su se procesi mitoze i mejoze, a o njihovoj važnosti govori i činjenica da su rašireni među svim živućim eukariotima. Za razvoj mitoze bila je ključna pojava mitohondrija, a homolozi svih važnijih mitotskih molekula pronađeni su prokariotima. Evolucija mejoze je kontroverznija te se može podijeliti u dvije teorije: mejoza se razvila iz bakterijske transformacije i mejoza se razvila iz mitoze. Kod svih eukariotskih organizama su pronađeni mejotski geni, što pokazuje da, prema današnjim dokazima, nije postojao period u eukariotskoj evoluciji gdje mejoza nije bila prisutna. Bolesti u mitozu i mejozi su uzrokovane nepravilnim razdvajanjem sestrinskih kromatida ili homolognih kromosoma, što rezultira aneuploidnim brojem kromosoma. Mitotske aneuploidije kod ljudi mogu dovesti do nastanka raka, dok mejotske aneuploidije najčešće rezultiraju trisomijama i monosomijama. Aneuploidije spolnih kromosoma se bolje podnose u odnosu na autosomalne zbog inaktivacije svih kopija kromosoma X osim jedne ili malog broja gena prisutnih na kromosomu Y.

**Ključne riječi:** mitoz, mejoza, evolucija, aneuploidija, nepravilno razdvajanje kromosoma

(29 stranica, 3 slike, 50 literaturnih navoda, jezik izvornika: hrvatski)

Rad je pohranjen u Središnjoj biološkoj knjižnici

Mentor: prof. dr. sc. Višnja Besendorfer

## BASIC DOCUMENTATION CARD

---

University of Zagreb  
Faculty of Science  
Department of Biology

Bachelor thesis

### Aberrations in Mitosis and Meiosis – Disorders and the Evolution

Lucija Šimić

Rooseveltova trg 6, 10000 Zagreb, Croatia

**Abstract:** The processes of mitosis and meiosis appeared during the development of eukaryotes, and the fact that they are spread among all living eukaryotes speaks of their importance. The appearance of mitochondria was crucial for the development of mitosis, and homologues of all important mitotic molecules have been found in prokaryotes. The evolution of meiosis is more controversial and can be divided into two theories: meiosis evolved from bacterial transformation and meiosis evolved from mitosis. Meiotic genes have been found in all eukaryotic organisms, which shows that, according to today's evidence, there was no period in eukaryotic evolution where meiosis was not present. Disorders in mitosis and meiosis are caused by nondisjunction of sister chromatids or homologous chromosomes, resulting in an aneuploid number of chromosomes. Mitotic aneuploidies in humans can lead to cancer, while meiotic aneuploidies most often result in trisomies and monosomies. Sex chromosome aneuploidies are more tolerable than autosomal ones due to the inactivation of all copies of the X chromosome except for one or a small number of genes present on the Y chromosome.

**Keywords:** mitosis, meiosis, evolution, aneuploidy, chromosome nondisjunction

(29 pages, 3 figures, 50 references, original in: Croatian)  
Thesis is deposited in Central Biological Library.

**Mentor:** prof. dr. sc. Višnja Besendorfer

# Sadržaj

---

1. Uvod.....	1
2. Mejoza se razvila iz transformacije .....	1
2.1. Podrijetlo transformacije.....	2
2.2. Homologna rekombinacija kao mehanizam popravka DNA .....	2
2.3. Transformacija i mejoza kao odgovor na stres .....	4
2.4. Protein RecA i njegovi ortolozi .....	5
2.5. Selektivni pritisci koji su osigurali mejozu.....	5
2.5.1. Hipoteza o evoluciji mejoze uslijed oksidativnog stresa .....	6
3. Mejoza se razvila iz mitoze.....	7
3.1. Mitotska rekombinacija .....	7
3.2. Ključan korak u razvoju mejoze iz mitoze .....	8
3.3. Hipoteza - mejoza se nije razvila zbog popravka DNA.....	9
3.3.1. Zašto mitotski popravak DLL nije dovoljan.....	10
3.3.2. Zašto je bio potreban bolji mehanizam popravka oksidativnog stresa .....	10
3.4. Molekularna strana mitoze i mejoze .....	10
3.5. Zaključak o evoluciji mejoze .....	11
4. Evolucija mitoze .....	12
4.1. Mitoza se razvila iz prokariotske mašinerije za replikaciju i razdvajanje DNA.....	12
4.2. Važnost mitohondrija.....	12
4.3. Utjecaj pojave jezgre.....	13
4.4. Centromera i proteini SMC – sličnosti s prokariotima .....	14
4.5. Kinetohora – nova eukariotska inovacija.....	14
5. Bolesti koje su posljedica nepravilnosti u mitozu i mejozi .....	15
5.1. Uvod.....	15
5.2. Usporedba aneuploidija spolnih i autosomalnih kromosomima.....	16
5.2.1. Autosomalne trisomije .....	16
5.2.2. Trisomije spolnih kromosoma .....	17
5.2.3. Monosomija spolnih kromosoma.....	18
5.3. Uzroci nepravilnog razdvajanja u mitozu .....	18
5.4. Uzroci nepravilnog razdvajanja u mejozi .....	19
5.4.1. Utjecaj majčinske dobi.....	19

5.5.	Zašto je povećan broj kromosoma štetan.....	21
5.6.	Zaključak.....	22
6.	Literatura.....	23
7.	Životopis .....	29



# Evolucija mejoze

## 1. Uvod

---

Evolucija mejoze i dalje nije u potpunosti razjašnjena. Postoje dvije glavne teorije o podrijetlu mejoze. Prva teorija predlaže da se mejoza razvila iz mitoze, dok se u drugoj teoriji smatra da je mejoza evoluirala iz prokariotske transformacije.

Mejoza se prvi put pojavila prije više od milijardu godina (Lenormand i sur., 2016). Isprva je smatrano da nemaju svi eukarioti sposobnost mejoze, odnosno da je došlo do vrlo ranog grananja u evolucijskom stablu eukariota, a tek nakon toga do pojave mejoze. Razlog za ovakvo razmišljanje je to što kod mnogih današnjih protista nije opaženo spolno razmnožavanje, a samim time i mejoza. Npr. amebe se smatraju općenito nespolnim organizmima (Lahr i sur., 2011).

Jedan od takvih organizama u kojima do tad nije bilo opaženo spolno razmnožavanje je i parazit *Giardia intestinalis*. Međutim, Ramesh i sur. (2005) su analizom genoma vrste *G. intestinalis* pokazali da ovaj parazit sadržava mejotske gene uključujući i pet gena specifičnih za mejozu koji su vrlo rašireni u spolnim eukariotima. Ovime je pokazano da se mejoza pojavila vrlo rano u eukariotskoj evoluciji. I na primjeru ameba je pokazano da su današnji nespolni rodovi evoluirali nedavno, a da je njihov predak imao mogućnost spolnog razmnožavanja (Lahr i sur., 2011). Iz ovoga se može zaključiti da je zadnji zajednički predak eukariota imao mogućnost spolnog razmnožavanja i mejoze. Također, bitno je i napomenuti da su prvi eukarioti vjerojatno bili jednostanični haploidi, a prvi diploidi su mogli nastati ili endomitozom ili fuzijom dvije haploidne stanice (Willkins i Holliday, 2009).

## 2. Mejoza se razvila iz transformacije

---

Transformacija je proces u kojem bakterija uzima stranu DNA iz okoliša i zatim ju integrira u svoj kromosom procesom homologne rekombinacije (Johnston i sur., 2014). Da bi bakterija unijela i integrirala stranu DNA, mora posjedovati odgovarajuće potrebne gene, a bakterije s ovom sposobnošću se nazivaju kompetentnima.

Bernstein i Bernstein (2013) smatraju da se mejoza razvila iz bakterijske transformacije. Kao dokaze za ovo navode sličnosti u odvijanju oba procesa te sličnosti na molekularnoj razini u enzimima potrebnim za transformaciju i rekombinaciju. Bernstein i Bernstein (2013) kao ključne za bakterijsku transformaciju opisuju tri koraka: 1) ulazak strane donorske DNA u stanicu recipijenta; 2) poravnanje homolognih dijelova donorske DNA i kromosoma recipijenta te njihova genetska rekombinacija; 3) prijenos rekombiniranog kromosoma na potomstvo. Dalje navode da se koraci slični ovima događaju i u mejozi: 1) spajanje gameta; 2) sparivanje homolognih kromosoma i rekombinacija; 3) stvaranje haploidnih gameta putem dvostruke diobe. Kao najbitniji korak u mejozi izdvajaju poravnanja homolognih kromosoma i rekombinaciju između nesestrinskih kromatida, koji je nalik koraku 2) u transformaciji.

## 2.1. Podrijetlo transformacije

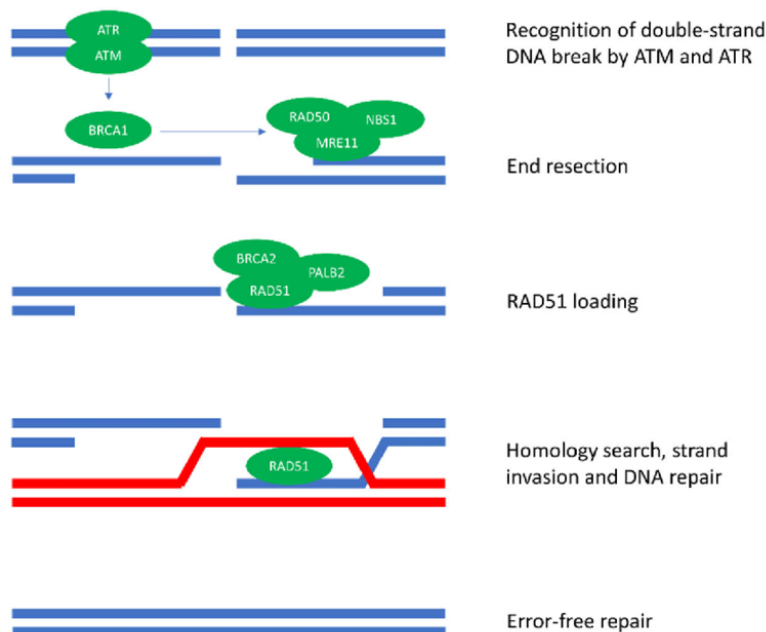
Prema endosimbiotskoj teoriji, eukarioti su nastali simbiozom aerobnih bakterija, iz kojih su se razvili mitohondriji i kloroplasti, i stanice domaćina – arheja (Cox i sur., 2008). Ako je početna pretpostavka da se mejoza razvila iz transformacije, onda je zadnji prokariotski predak eukariota trebao imati sposobnost transformacije. Sposobnost transformacije je stoga mogla doći od bakterije ili od arheje.

Danas se na temelju filogenetičkih dokaza smatra da su se mitohondriji razvili iz alfabroteobakterija (Martijn i sur., 2018). Sposobnost transformacije je ustanovljena i u nekim živućim predstavnicima roda alfabroteobakterija poput *Agrobacterium tumefaciens* (Demanèche i sur., 2001). Transformacija je pronađena i u određenim živućim arhejama poput *Halobacterium volcani* (Cline i sur., 1989). Prisutnost transformacije u nekim vrstama arheja i alfabroteobakterija ukazuje na mogućnost da su te vrste zadržale sposobnost transformacije kroz vrijeme. Stoga su jedan ili oba simbionta koja su sudjelovala u postanku eukariota vjerojatno imali sposobnost transformacije.

## 2.2. Homologna rekombinacija kao mehanizam popravka DNA

Oštećenja DNA uključuju deaminaciju i metilaciju baza, depurinaciju te jednolančane i dvolančane lomove. Ova oštećenja su opasna jer može doći do pogrešnog prepoznavanja baza pri čemu se ugrađuje pogrešna baza i nastaje mutacija, ali može doći i do blokiranja DNA polimeraze i RNA polimeraze što u konačnici može biti i smrtonosno za stanicu (Darmon i sur., 2014). Za sprječavanje ovakvih ishoda razvili su se mehanizmi popravka DNA poput popravka krivo sparenih baza, popravka izrezivanjem baza, popravka izrezivanjem nukleotida, nehomologno sparivanje krajeva i homologna rekombinacija. U slučaju dvolančanog loma (DLL) DNA jedino homologna rekombinacija (HR) osigurava točan popravak. Za HR je potrebno prisustvo drugog homolognog kromosoma (Bernstein i Bernstein, 2013).

U homolognoj rekombinaciji, nakon stvaranja DLL, dolazi do razgradnje 5' krajeva na mjestu loma pri čemu nastaju 3' stršeci krajevi. Jedan 3' stršeci kraj napada homologni DNA dupleks koji će služiti kao kalup za sintezu nedostajućeg dijela lanca, a postupak je prikazan na slici 1. Ovisno o načinu razrješavanja ove intermedijarne strukture, među ova dva dupleksa može, ali i ne mora, doći do crossing-overa.



**Slika 1:** Popravak dvolančanog loma homolognom rekombinacijom. Za popravak je potrebno prisustvo homolognog kromosoma (prikazan crveno) (Preuzeto sa

[https://www.researchgate.net/figure/Homologous-recombination-repair-HR-HR-commences-with-the-recognition-of-doublestrand\\_fig1\\_351404355](https://www.researchgate.net/figure/Homologous-recombination-repair-HR-HR-commences-with-the-recognition-of-doublestrand_fig1_351404355)

### 2.3. Transformacija i mejoza kao odgovor na stres

Još jedna sličnost transformacije i mejoze je to što u stresnim uvjetima dolazi do induciranja ovih procesa. Dokazano je da aminoglikozidni antibiotici ili mitomicin C, koji oštećuju DNA, potiču transformaciju u vrsti *Streptococcus pneumoniae* (Prudhomme i sur., 2006). Zhang i sur. (2018) su pokazali i da stresni uvjeti poput uzgoja bakterija u podlozi bez triptofana također znatno povećavaju učestalost transformacije u vrsti *Bacillus subtilis*. Ovi rezultati potvrđuju pretpostavku da se transformacija razvila kao odgovor za popravak oštećenja DNA uslijed stresa. Transformacijom se u bakteriju unosi DNA koja može biti homologna bakterijskom kromosomu, a što je potrebno za popravak homolognom rekombinacijom.

U slučaju eukariota, pokazano je da kvasac *Saccharomyces cerevisiae*, koji se inače razmnožava pupanjem, prolazi kroz mejozu u stresnim uvjetima pri čemu stvara haploidne spore koje se dalje razvijaju tek u boljim životnim uvjetima (Tannenbaum, 2008). Višestanične zelene alge *Volvox carteri*, koje se inače nespolno razmnožavaju, uslijed izlaganja toplinskom šoku također prelaze na spolno razmnožavanje (Kirk i Kirk, 1986). Nedelcu i sur. (2004) su pokazali da je spolno razmnožavanje vrste *Volvox carteri* rezultat povišenog broja staničnih reaktivnih kisikovih radikala (ROS), čiji se broj značajno povećava uslijed izlaganja toplini. Iz ovoga proizlazi da je mejoza bila način kojim je stanica popravljala oštećenja DNA uzrokovanih oksidativnim stresom. Ovo potvrđuju i eksperimenti u kojima se bilježi porast mejotske rekombinacije, koja je rezultat popravka DNA homolognom rekombinacijom, uslijed izlaganja eukariota tvarima koje oštećuju DNA. Tako su Prudhommeau i Proust (1974.) pokazali da je u vrsti *Drosophila melanogaster* rekombinacija povišena pri izlaganju UV svjetlu. I u cikli je zabilježeno više crossing-overa kad je cikla izložena povišenoj temperaturi (Arrieta i sur. 2021.), što ima svoj potencijal u poljoprivrednom uzgoju jer se stvara genetički raznolikije potomstvo ako se određena kultura uzgaja u stresnim uvjetima.

## 2.4. Protein RecA i njegovi ortolozi

Protein RecA i njegovi strukturni homolozi pronađeni su u svim živućim organizmima – bakterijama, arhejama i eukariotima, od kvasaca pa do čovjeka (Roca i Cox, 1997). Protein RecA spada u skupinu rekombinaza, a on zajedno s jednolančanom DNA prisutnom na mjestu loma sudjeluje u stvaranju nukleoproteinskog filameta koji pretražuje homolognu dvolančanu DNA koja će služiti kao kalup za popravak (Del Val i sur., 2019). Stoga ovaj protein ima ključnu ulogu u popravku DNA homolognom rekombinacijom, pa tako i u transformaciji. Protein RecA se veže na jednolančanu stranu DNA i zatim pretražuje bakterijski kromosom za mjesta homologije i posreduje u izmjeni lanaca u bakteriji *B. subtilis* (Kidane i Graumann, 2005).

U eukariotima su pronađeni brojni ortolozi RecA proteina koji su svojom strukturom i funkcijom slični proteinu RecA (Bernstein i Bernstein, 2013), što je još jedan dokaz za evoluciju mejoze iz transformacije. Homolozi proteina RecA, Rad51 i Dmc1 pronađeni su u kvascu, a njihove su varijante prisutne i u drugim eukariotima. Imaju sličnu ulogu kao i RecA, odnosno vežu se preferentno na jednolančanu DNA te kataliziraju reakciju izmjene lanaca s homolognim DNA dupleksom. U eukariotima su oba homologa potrebna za uspješno odvijanje mejotske rekombinacije (Sauvageau i sur. 2005). U miševima kojima nedostaje gen *Dmc1* opažena je apoptoza germinativnih stanica i sterilnost jer je protein Dmc1 potreban za stvaranje sinapse između homolognih kromosoma (Yoshida i sur., 1998).

## 2.5. Selektivni pritisci koji su osigurali mejozu

Kad razmatramo podrijetlo mejoze, postavlja se i pitanje koja je bila njena prvotna funkcija, odnosno koji su selektivni pritisci osigurali mejotsku evoluciju.

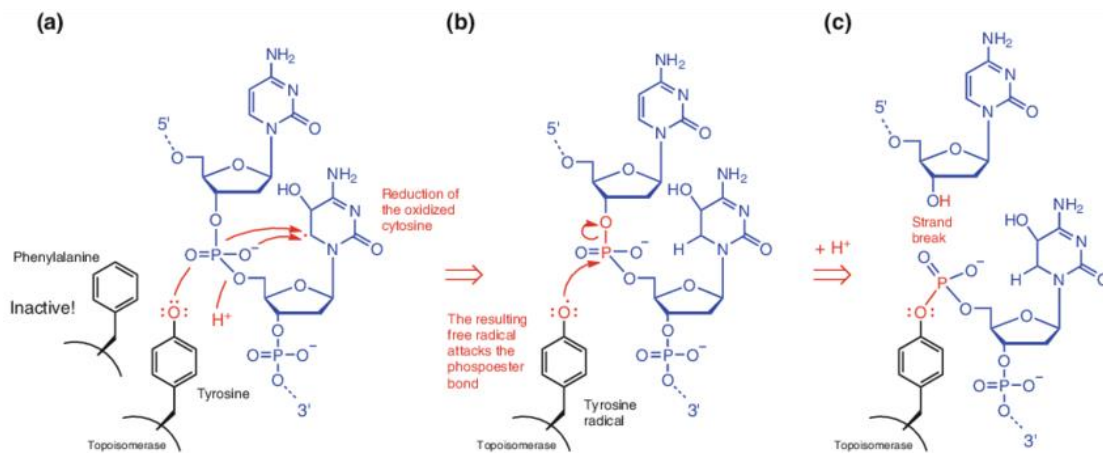
Iako većini prvo na pamet padne ideja da se mejozom stvaraju genetski varijabilne gamete koje nose nova svojstva koja će omogućiti preživljavanje, Otto (2009) u svom radu objašnjava da ovo nije nužno istina jer spolno razmnožavanje i rekombinacija ne rezultiraju uvijek varijacijom, a kad se varijacija i stvori ona nije nužno povoljna za potomstvo. Za ovo koristi primjer heterozigotnog lokusa Aa koji je poželjan u danim uvjetima. Spolnim razmnožavanjem potomstvo bi bilo raznolikije jer bi uključivalo i AA i aa fenotipove, no ovakve jedinice podliježu prirodnoj selekciji jer nisu prilagođene okolišu. Također, u obzir treba uzeti i druge troškove

poput dužeg vremenskog trajanja mejoze, a u slučaju reprodukcije u koju su uključena dva roditelja i pronalaženje partnera, parenje i rizik povezan s time (Mirzaghaderi, Hörandl, 2016). Bez obzira na ove troškove, mejoza je sveprisutna (Mirzaghaderi, Hörandl, 2016), što znači da mejoza ima neku drugu funkciju koja je omogućila njenu selekciju.

Dalje, uočeno je da je broj DLL znatno veći od broja crossing-overa (CO) (Xue i sur., 2018), što znači da se ostatak DLL popravljiva ili homolognom rekombinacijom koja ne rezultira CO ili drugim mehanizmima popravka. Ovo upućuje na pretpostavku da ovi programirani DLL nisu uvedeni u svrhu rekombinacije, jer je to neučinkovito zbog malog broja CO, već nečeg drugog. Xue i sur. (2018) su pokazali i da uvođenje hipomornog alela proteina Spo11 rezultira manjim brojem DLL i CO u vrsti *Arabidopsis thaliana*, što ukazuje na njegovu ulogu u stvaranju DLL.

### 2.5.1. Hipoteza o evoluciji mejoze uslijed oksidativnog stresa

Jedna od ideja predlaže da se mejoza razvila kao mehanizam popravka DNA uslijed oksidativnog stresa. Ovo potvrđuje i činjenica da se mejoza inducira u stresnim uvjetima koji povećavaju količinu ROS-a. Horandl i Hadacek (2013) predlažu jedan od hipotetskih modela u kojem opisuju redoks procese uključene u popravak oksidativnog stresa. Oni smatraju da protein Spo11, koji je specifičan za mejozu, ima tirozinske lance koji djeluju kao antioksidansi. Ako postoji oksidirani radikal na npr. atomu dušične baze lanca DNA, tirozini u proteinu Spo11 reduciraju ove radikale pri čemu se oni sami oksidiraju i postaju tirozilni radikali. Ovi radikali sad napadaju fosfodiestersku vezu DNA lanca pri čemu nastaje DLL. Ovaj je mehanizam prikazan na slici 2.



**Slika 2:** Enzim Spo11 uključen u popravak oksidirane dušične baze DNA pri čemu se inicira nastanak dvolančanog loma. (Preuzeto sa <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3825497/figure/Fig3/>)

Ovaj model, u kojem hidroksilna skupina tirozina ima važnu katalitičku ulogu, potvrđuje i eksperiment u kojem su proučavani mutirani proteini Spo11 koji imaju fenilalanin umjesto tirozina. Fenilalanin je strukturno sličan tirozinu, ali nema hidroksilnu skupinu i u ovakvim mutantima nema inicijacije DLL (Hartung i sur. 2007).

Prema ovom modelu oksidativna šteta na DNA se popravljna na način koji rezultira DLL. Jedini siguran način za popravak DLL je homolognom rekombinacijom, što zahtijeva dodatan homologni kromosom kao kalup. HR često ne rezultira CO. Ovaj model objašnjava zašto određeni organizmi, poput prethodno spomenutih kvasaca, prelaze na spolno razmnožavanje uslijed stresa. Također, ovakav popravak oksidativne štete čini mejozu ključnom u eukariotskoj reprodukciji (Horandl i Hadacek, 2013).

### 3. Mejoza se razvila iz mitoze

---

Druga teorija predlaže da se najprije razvila mitozna, a tek je zatim iz mitoze evoluirala mejoza. Dokazi za ovo su sličnosti u mehanizmima i staničnoj mašineriji koja sudjeluje u oba procesa. No, kad bi ovo bila istina morao bi postojati period u evoluciji eukariota gdje nije bila prisutna mejoza i spolno razmnožavanje, za što nema dokaza.

#### 3.1. Mitotska rekombinacija

Iako je rekombinacija zasigurno ključni korak mejoze, ona nije jedinstvena za mejozu. Ovo dokazuje porodica proteina RecA koja se koristi za rekombinaciju u prokariotima i eukariotima, ali i postojanje mitotske rekombinacije (Willkins i Holliday, 2005). Mitotska rekombinacija ima znatno manju učestalost i crossing-overi se događaju između sestrinskih kromatida, a ne nesestrinskih kao u mejozi, pa Willkins i Holliday (2005) zaključuju kako je mitotska rekombinacija prethodila mejotskoj rekombinaciji.

### 3.2. Ključan korak u razvoju mejoze iz mitoze

Willkins i Holliday (2005) u svom radu klasificiraju korake koji su specifični za mejozu, a uključuju: 1) sparivanje homolognih kromosoma; 2) rekombinaciju između nesestrinskih kromatida; 3) supresiju razdvajanja sestrinskih kromatida tijekom prve rekombinacije; 4) nedostatak replikacije kromosoma (S faze) tijekom druge mejotske diobe. Problem u ovome je što je skoro nemoguće da su sve ove nove osobine nastale istovremeno. No, nije vjerojatno ni da se mejoza razvijala korak po korak s obzirom da je potrebno obaviti sva četiri koraka za stvaranje ispravnog haploidnog seta kromosoma.

Willkins i Holliday ovaj problem rješavaju tako što predlažu da je u postanku mejoze ključno bilo stvaranje stabilne sinapse u genomu koja je ostala stabilna do metafaze i zatim ušla u mitotski ciklus. Sinapsa je definirana kao sparivanje homolognih kromosoma duž njihove čitave dužine, a stvara se tijekom profaze mejoze I. Kromosomi su povezani preko proteinske strukture koja se naziva sinaptonemalni kompleks. Dokazi koji potvrđuju mogućnost postojanja nekadašnje mitotske sinapse su malobrojni. Pronađeno je homologno sparivanje u mitotskim stanicama reda Diptera, poput roda *Drosophila*, no ovakvo sparivanje se prekida u interfazi ili profazi mitoze (McKee, 2004), a prema teoriji Willkina i Hollidaya ono treba trajati do mejoze. Također, smatra se da osim reda Diptera ne postoje druge vrste koje imaju ovakvo somatsko sparivanje (Joyce i sur. 2016).

No Willkins i Holliday smatraju da ako je takva mitotska sinapsa postojala u prvim eukariotskim stanicama, onda je bilo samo potrebno osigurati da ona traje sve do metafaze. Sestrinske kromatide se ne razdvajaju u prvoj diobi zbog promijenjene orijentacije kinetohora, a zbog izostanka razdvajanja sestrinskih kromatida, nema ni udvostručavanja kromosoma u mejozi II, što objašnjava novi treći i četvrti korak.

Oni stoga predlažu da je precizno poravnanje homolognih kromosoma glavna inovacija mejoze. Stvaranje sinapse sprječava mogućnost ektopične rekombinacije, tj. rekombinacije između homolognih sekvenci koje nisu na istim pozicijama u homolognim kromosomima, a što dovodi do duplikacija, delecija i inverzija. Prednosti koje su ovim osigurane su trenutne. Glavna prednost



mejoze je onda sprječavanje štete koja bi mogla nastati uslijed rekombinacije, a ne uspostavljanje izvornog slijeda DNA, kao što je to slučaj u hipotezi da je mejoza nastala zbog popravka DNA.

Iako se greške uslijed rekombinacije događaju i između potpuno sparenih homologa u mejozi, one su znatno češće ako ovo sparivanje nije ispravno. Dokaz za ovo je muška regija Y-kromosoma, koja ne ostvaruje sparivanje s X-kromosomom i zbog toga sadrži osam palindroma koje su nastali duplikacijom uslijed rekombinacijskih grešaka (Rozen i sur. 2003).

Druga prednost mejoze prema Willkinsu i Hollidayu je to što ona vremenski ograničava rekombinaciju. U suprotnom bi nerazriješene rekombinacijske strukture ograničavale segregaciju kromosoma u anafazi, što bi rezultiralo fragmentacijom i nepravilnim razdvajanjem kromosoma. Iako danas postoje kontrolne točke u staničnom ciklusu (eng. checkpoints) koje ovo sprječavaju, moguće je da rani eukarioti nisu imali ove mehanizme.

### 3.3. Hipoteza - mejoza se nije razvila zbog popravka DNA

Willkins i Holliday smatraju da pretpostavka da se mejoza razvila kao mehanizam popravka DNA nije dovoljno točna jer to implicira da tadašnji mehanizmi popravka DNA nisu bili dovoljno dobri. Danas je poznato da prokarioti nastanjuju mjesta s ekstremnim životnim uvjetima, poput cijanobakterija koje su pronađene u ledu, termalnim izvorima, jezerima s visokim salinitetom i drugim ekstremnim staništima (Rampelotto, 2013), a što znači da ovi organizmi imaju dovoljno dobro razvijen popravak DNA da poprave štetu koja može nastati u ovakvim uvjetima. Također, poznat je i popravak DLL homolognom rekombinacijom između sestrinskih kromatida u mitozu, što je prema njihovom mišljenju još jedan razlog da mejoza nije bila potrebna za popravak DNA.

No, ova dva razloga se lako mogu objasniti ako pogledamo nove organele u eukariotima u odnosu na prokariote, a koji izlažu eukariote znatno većem oksidativnom stresu. Isto tako, kod mitotskog popravka DLL postoji vrlo velika vjerojatnost da su obje sestrinske kromatide oštećene ako postoji vanjski uzrok oštećenja te stoga nema ispravnog kalupa potrebnog za homolognu rekombinaciju

### 3.3.1. Zašto mitotski popravak DLL nije dovoljan

Za homolognu rekombinaciju je potreban homologni kromosom koji će se koristiti kao kalup, što se u mitozu događa jedino kad postoje sestrinske kromatide. Stoga ovaj proces nije moguć u kasnoj mitotskoj i G<sub>1</sub> fazi staničnog ciklusa. Također, ovo nije moguće ni u G<sub>0</sub> stanicama koje više nemaju stanični ciklus koji uključuje mitozu. Dalje, u mitotskom popravku postoji velika šansa da je stres koji je oštetio jednu kromatidu jednako oštetio i drugu sestrinsku kromatidu te stoga nema ispravnog kalupa za popravak homolognom rekombinacijom. Međutim se popravak HR koristi samo u germinativnim stanicama dok su u somatskim dovoljni nehomolgni mehanizmi koji imaju veću stopu mutacije (Hörandl i Hadacek, 2013).

### 3.3.2. Zašto je bio potreban bolji mehanizam popravka oksidativnog stresa

Prvi su eukarioti sadržavali nove organele – mitohondrije koji su omogućili novo svojstvo aerobnog disanja. Aerobno disanje omogućuje oksidaciju organskih molekula u svrhu dobivanja energije u obliku ATP-a pri čemu dolazi do redukcije kisika. U mitohondrijima se odvija lanac prijenosa elektrona u kojem može doći do stvaranja ROS-ova poput vodikovog peroksida H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> i hidroksilnog radikala <sup>•</sup>OH koji mogu nanijeti veliku štetu lipidima, proteinima i DNA (Hörandl i Hadacek, 2013). Iz ovoga je jasno da su eukarioti imali znatno veću potrebu za popravkom DNA od prokariota. Tadašnji prokariotski mehanizmi popravka nisu bili dovoljni da se nose s ovom novom količinom oksidativnog stresa zbog čega je bio potreban razvoj novih i boljih mehanizama.

## 3.4. Molekularna strana mitoze i mejoze

Potrebno je odgovoriti i na pitanje koje su nove molekule bile potrebne za mejozu. Willkins i Holliday smatraju da je ključna bila evolucija kohezina. Oni predlažu da je taj novi kohezinski protein Rec8, koji preko centromera povezuje sestrinske kromatide i specifičan je za mejozu. O

njegovoj važnosti u mejozi govori činjenica da se kod mutanata *rec8* u kvascu, koji imaju deletiran ovaj gen, u mejozi I umjesto redukcijske odvija ekvacijska dioba te dolazi do preuranjenog razdvajanja sestrinskih kromatida (Watanabe i Nurse, 1999).

Sličnost mitoze i mejoze je uočljiva i u molekularnoj mašineriji. Tako npr. protein shugoshin (Sgo) štiti centromerne kohezine od preuranjenog razdvajanja u mitozu i od cijepanja u mejozi I, a njegova regulacija, koja uključuje enzime kinaze i fosfataze, je također ista u oba procesa (Rivera i Losada, 2006).

Smatra se i da u početku mejoza nije bila vezana za spolno razmnožavanje, već je uslijed nekih diploidizacijskih događaja bilo potrebno opet uspostaviti haploidno stanje (Willkins i Holliday, 2009).

### 3.5. Zaključak o evoluciji mejoze

Smatram da je ispravnija hipoteza o evoluciji mejoze iz transformacije zbog brojnih sličnosti poput korištenja proteina RecA u prokariotskoj rekombinaciji i njegovih ortologa u eukariotskoj rekombinaciji i indukcije oba procesa u stresnim uvjetima. No najvažnije je što pretpostavka o razvoju mejoze iz mitoze podrazumijeva period u kojem je bilo prisutno samo nespolno razmnožavanje. Za ovo nisu pronađeni dokazi, već je pokazano suprotno – svi eukariotski organizmi sadrže određen set mejotskih gena.

Ipak, ne mogu se zanemariti niti brojne sličnosti u mehanizmu i molekularnoj mašineriji koju koriste mitozu i mejozu. Moguće je da su određene molekule koje su se u početku koristile u mitozu kasnije koristile i u mejozi. Stoga je moj zaključak da se mejoza razvila iz transformacije, ali je istovremeno koristila evoluirajuću molekularnu mašineriju za DNA replikaciju i segregaciju i od tuda potječu sličnosti mitoze i mejoze.

## 4. Evolucija mitoze

---

### 4.1. Mitoza se razvila iz prokariotske mašinerije za replikaciju i razdvajanje DNA

Mitoza je univerzalna za sve eukariote što upućuje na činjenicu da se razvila rano u evoluciji eukariota. Postoje prokariotski homolozi svih ključnih molekula koje eukarioti koriste u mitozu: bakterijski homolog aktina je protein MreB, homolog tubulina je FtsZ (Erickson, 2007), a porodica proteina SMC prisutna je u eukariotima i prokariotima (Hirano, 2005). Bakterijski homolog tubulina, protein FtsZ uključen je u bakterijsku staničnu diobu, veže i hidrolizira ATP te ima određene vrlo slične aminokiselinske sljedove kao i tubulin (Erickson, 2007).

Prokariotski geni su dospjeli u eukariote uslijed endosimbiotskog prijenosa gena iz bakterijskog endosimbionta u kromosom domaćina, a zanimljivo je da u eukariotskom genomu ima znatno više gena eubakterijskog podrijetla u odnosu na arhejsko (Esser i sur., 2004). Svi eukarioti koriste diobeno vreteno građeno od mikrotubula što upućuje na to da ga je koristio i zadnji zajednički predak eukariota (eng. last eukaryotic common ancestor – LECA). Iz sličnosti na molekularnoj razini, ali i funkcionalnih sličnosti može se zaključiti da se mitoza razvila evolucijom molekula koje su prokarioti koristili za replikaciju DNA i njeno razdvajanje pri staničnoj diobi.

### 4.2. Važnost mitohondrija

Današnji konsenzus je da su eukarioti nastali endosimbiozom u kojoj su sudjelovale dvije domene: Bacteria i Archaea, a gdje je arheja služila kao domaćin koji je fagocitirao bakterije iz kojih su se razvili plastidi ili mitohondriji (Williams i sur. 2013). Stoga domaćin, koji je bio prokariot, a ne eukariot, nije prolazio kroz proces mitoze. Garg i Martin (2016) u svome radu isključuju mogućnost da se mitoza razvila u stanici koja nije sadržavala mitohondrije. Izračunali su količinu ATP-a koja je potrebna za sintezu i kasniju depolimerizaciju mikrotubula koji sudjeluju u segregaciji kromosoma i rezultat je da stanica za razdvajanje jednog kromosoma koristi istu količinu energije kao i prokarioti pri stvaranju nove stanice kćeri. Zaključak je da je

stanica koja je razdvajala kromosome mikrotubulima morala imati mitohondrije, a što je i u skladu s prethodno spomenutom endosimbiotskom teorijom u kojoj je arheja domaćin koji nema svojstvo mitoze.

Prema nekim teorijama, pojava mitohondrija nije utjecala samo na dostupnu količinu energije u stanici, već i na pojavu endomembranskih sustava. Poznato je da bakterije, arheje i mitohondriji luče membranske vezikule, a Gould i sur. (2016) predlažu da su fuzijom tih vezikula nastale eukariotske strukture poput jezgrine ovojnice, endoplazmatskog retikuluma, Golgijevog tijela i drugih.

### 4.3. Utjecaj pojave jezgre

Na evoluciju mitoze značajan je utjecaj imala i pojava jezgre, odnosno jezgrine ovojnice. Jedna od teorija za prvotnu funkciju jezgrine ovojnice predlaže da je njeno uvođenje omogućilo separaciju prekrajanja i translacije mRNA (Martin i Koonin, 2006). Spliceosomsko prekrajanje je spor proces u odnosu na brzu translaciju, a problem nastaje ako se mRNA translatira prije nego što se dovrši prekrajanje jer translacija introna ima za posljedicu defektne proteine. Stoga je bilo potrebno omogućiti završetak prekrajanja prije nego što započne translacija, što je novost u odnosu na prokariotsku kotranskripcijsku translaciju. Zato se smatra da je mitozu u početku bila zatvorena, odnosno jezgrina ovojnica se nije razgrađivala jer je bilo potrebno odvojiti prekrajanje od translacije (Garg i Martin, 2016).

Međutim, uvođenje jezgre je dovelo i do određenih problema. Kromosomi se sad više ne mogu prihvatiti za staničnu membranu tijekom diobe jer su okruženi jezgrinom ovojnicom, a i segregacija kromosoma više nije povezana sa staničnom diobom. Garg i Martin (2016) predlažu da je rješenje ovog problema pronađeno u polimerizaciji tubulina pri čemu nastaju mikrotubuli.

Poznato je da postoje bakterijski homolozi tubulina (Erickson, 2007), što znači da je za stvaranje mikrotubula bilo potrebno samo osigurati sintezu dovoljno velike količine tubulinskih monomera. Stvaranje jezgre u eukariotima je oslobodilo citosol od kromatina te je tako nastao odjeljak u stanici koji se u potpunosti može posvetiti stvaranju proteina, a za što su naravno bili potrebni i mitohondriji koji oslobađaju veliku količinu energije. Monomeri aktina i tubulina spontano polimeriziraju u uređene strukture, a ATP je potreban tek za njihovu depolimerizaciju

(Garg i Martin, 2016). Iz ovoga je vidljivo da je u takvim uvjetima moglo doći do spontanog stvaranja proteina citoskeleta koji imaju ulogu u segregaciji kromosoma.

#### 4.4. Centromera i proteini SMC – sličnosti s prokariotima

Za razdvajanje kromosoma mikrotubulima potrebna je i centromera – područje kromosoma koje omogućuje vezanje proteina poput kinetohora, a na koje se zatim prihvaćaju mikrotubulinske niti. Bakterije imaju područja *parS* koja su nalik centromerama, a koje prepoznaju i vežu proteini ParB (Jalal i Le, 2020) te stoga pojava centromera nije bila potpuno novo eukariotsko postignuće.

Još jedna skupina proteina je zajednička prokariotima i eukariotima - porodica proteina SMC. U eukariotima je prisutno najmanje šest različitih proteina SMC koji stvaraju tri kombinacije heterodimera. Tako SMC1 i SMC3 stvaraju kohezin koji je potreban za povezivanje sestrinskih kromatida, a SMC2 i SMC4 stvaraju kondenzin koji sudjeluje u kondenzaciji kromatina. U bakterijama je prisutan samo jedan protein SMC koji stvara homodimer i također ima ulogu u segregaciji kromosoma (Hirano, 2005).

#### 4.5. Kinetohora – nova eukariotska inovacija

I dok određeni mitotski proteini imaju svoje homologe u prokariotima, neki su isključivo eukariotske inovacije. Jedan od takvih proteinskih kompleksa je i kinetohora koja je drugačija od proteina koje prokarioti koriste za povezivanje DNA i mašinerije za segregaciju.

Kinetohore su veliki multiproteinski kompleksi koji se vežu na centromernu DNA i povezuju kromosome i mikrotubule (Tromer i sur. 2019). Obzirom na nedostatak homologije, smatra se da se kinetohora razvila nakon odvajanja eukariota od prokariota. Svi eukarioti koriste diobeno vreteno građeno od mikrotubula što upućuje na to da ga je koristio i zadnji zajednički predak eukariota (LECA), a iz ovoga proizlazi i da je LECA imao i kinetohoru i centromere. Kinetohora se stoga razvila nakon odvajanja eukariota od prokariota, a prije nego što je došlo do pojave LECA.

U današnjoj eukariotskoj mitotskoj mašineriji se nalaze i druge molekule poput ciklina, separaze, APC/C i proteasoma (Akiyoshi i Gull, 2013). Dodatak brojnih novih molekula pokazuje na

povećanje kompleksnosti u razvoju mitoze pa tako npr. u prepoznavanju regija nalik centromerama u bakterijama sudjeluje 1 protein dok je za eukariote ustanovljeno da je LECA imao kinetohor građen od 52 proteina (Tromer i sur. 2019). Neke komponente mitoze stoga su se razvile iz prokariota, a neke su potpuno nove i nastale su u procesu eukariogeneze.

## 5. Bolesti koje su posljedica nepravilnosti u mitozu i mejozi

---

### 5.1. Uvod

Razdvajanje sestrinskih kromatida ili homolognih kromosoma tijekom anafaze nije uvijek potpuno točno zbog čega stanica ponekad postane aneuploidna. Aneuploidija se odnosi na stanje abnormalnog broja kromosoma (Gottlieb i sur. 2021), odnosno kad postoji višak ili manjak pojedinih kromosoma. Uobičajen broj kromosoma u ljudskim somatskim stanicama je  $2n = 46$  gdje  $n$  označava haploidan broj kromosoma. Primjeri aneuploidije su trisomije ( $2n+1$ ), gdje je broj kromosoma u ljudskim stanicama 47 ili monosomije ( $2n-1$ ), gdje je broj kromosoma 45. Svaki tip aneuploidije se može pripisati nepravilnom razdvajanju kromosoma tijekom mitoze, mejoze I ili mejoze II (Gottlieb i sur. 2021).

Ako se nepravilno razdvajanje sestrinskih kromatida jednog kromosoma dogodi u mitozu, nastat će dvije aneuploidne stanice kćeri, jedna s  $2n+1$  kromosoma, a druga s  $2n-1$  kromosoma. Ako se tijekom mejoze I homologni kromosomi ne razdvoje, na kraju mejoze će sve četiri stanice kćeri biti aneuploidne, dvije s  $n+1$ , a dvije s  $n-1$  brojem kromosoma. Ako se dvije sestrinske kromatide ne razdvoje tijekom mejoze II, dvije stanice će imati normalan haploidan broj kromosoma, jedna će imati  $n+1$ , a jedna  $n-1$  broj kromosoma.

Naravno, i posljedice za organizam su drugačije ovisno radi li se o nepravilnom razdvajanju u mitozu ili mejozi. Tako mitotsko nepravilno razdvajanje stvara somatski mozaicizam, odnosno samo će stanice koje su nastale diobom iz originalne stanice imati aneuploidan broj kromosoma, a što ponekad može rezultirati i rakom (Gottlieb i sur. 2021). Mejozsko nepravilno razdvajanje

ima veće posljedice jer većina aneuploidija nije spojiva sa životom (Gottlieb i sur. 2021), tj. rezultiraju spontanom pobačajem.

## 5.2. Usporedba aneuploidija spolnih i autosomalnih kromosomima

Aneuplodije spolnih kromosomima imaju znatno veću vijabilnost od aneuploidija autosomalnih kromosomima jer u stanicama dolazi do inaktivacije kromosoma X tako da samo jedan ostane aktivan, a kromosom Y nosi malen broj gena (Holand i Cleveland, 2012). Ovaj je rezultat i očekivan ako pretpostavimo da je povećana razina genskih produkata – proteina glavni uzrok štetnosti aneuploidija (Torres i sur. 2007). Stoga se inaktivacijom suvišnih kromosoma X smanjuje prekomjerna genska ekspresija, a zbog malog broja gena, prisutnost više od jednog kromosoma Y neće imati poguban utjecaj na stanicu. Doista, žene s tri kromosoma X vrlo se često ne razlikuju od ostalih žena te su plodne, dok trisomije autosomalnih kromosoma uvijek imaju posljedice. Žene s jednim kromosomom X pokazuju određen fenotip, no monosomija bilo kojeg autosomalnog kromosoma je uvijek pogubna.

### 5.2.1. Autosomalne trisomije

- **Trisomija 13 - Patauov sindrom**

Trisomija kromosoma 13 uzrokuje brojne mane poput mikrocefalije (smanjena glava novorođenčeta), poremećaja u razvoju oka, umne zaostalosti i urođenih srčanih bolesti (Gottlieb i sur. 2021), a zbog čega je smrtnost visoka i manje od 10% oboljelih preživi dulje od jedne godine (The Merck manual of diagnosis and therapy, 2006).

- **Trisomija 18 - Edwardsov sindrom**

Kod suviška kromosoma 18 javljaju se problemi poput mikrocefalije, smanjene čeljusti, nisko smještenih ušiju, umne zaostalosti i urođenih srčanih bolesti, što rezultira očekivanom životnom dobi manjoj od jedne godine (Gottlieb i sur. 2021).

- **Trisomija 21 - Downov sindrom**

Trisomija 21 je najčešća ljudska genetska bolest i javlja se u 1 od 400-1500 novorođenčadi (Kazemi i sur. 2016). Oboljeli imaju karakterističan izgled lica, što uključuje nabore epikantusa u unutarnjim kutovima očiju, oči ukošene prema gore, spljošteni zatiljak, smanjene i okruglaste uške (The Merck manual of diagnosis and



therapy, 2006). Prisutan je i nizak rast i umna zaostalost, a česte su i urođene srčane mane te povećan rizik od infekcija i leukemije, zbog čega je očekivani životni vijek skraćen i iznosi oko 50 godina (The Merck manual of diagnosis and therapy, 2006).

Kromosom 21 je najmanji ljudski autosomalni kromosom te sadrži najmanje protein-kodirajućih gena (Kazemi i sur. 2016). Stoga dodatna kopija kromosoma 21 ima manji utjecaj na stanicu od dodatne kopije bilo kojeg drugog kromosoma pa je zato očekivani životni vijek u slučaju Downovog sindroma znatno viši u odnosu na Patauov ili Edwardsov sindrom.

### 5.2.2. Trisomije spolnih kromosoma

- **Klinefelterov sindrom**

Klinefelterov sindrom uključuje skup kromosomskih poremećaja gdje muškarac sadrži barem jedan dodatan kromosom X uz normalan muški kariotip XY: 47, XXY; 48, XXXY; 49, XXXXY. Najčešća je pojava aneuploidije XXY koja se javlja kod 1 od 500 muškaraca, a što ga čini i najčešćim poremećajem u broju spolnih kromosoma u ljudima (Visootsak i Graham, 2006). Simptomi su različiti, a često muškarci s kariotipom 47, XXY imaju normalan izgled i inteligenciju, iako neki pokazuju niži verbalni IQ. Jedina konstantna fizička osobina u su mali testisi (Visootsak i Graham, 2006). Većina pogođenih su iznadprosječne visine sa dužim rukama i nogama, a vrlo je česta i neplodnost (Visootsak i Graham, 2006).

- **XYY sindrom**

Oko 1/1000 muške djece ima dodatan kromosom Y, zbog čega su pogođeni višlji od prosjeka, a uočljivi su i poremećaji ponašanja, hiperaktivnost i nešto niži IQ od članova svoje obitelji (The Merck manual of diagnosis and therapy, 2006).

- **Trostruki X sindrom**

Žene s trostrukim X sindromom su obično fenotipski normalne iako se ponekad mogu uočiti menstrualne nepravilnosti i neplodnost (The Merck manual of diagnosis and therapy, 2006). Učestalost sindroma je 1/1000 žena (The Merck manual of diagnosis and

therapy, 2006). Dodatan treći kromosom se inaktivira i stoga su unutar jezgre vidljiva dva Barrova tjelešca.

### 5.2.3. Monosomija spolnih kromosoma

- **Turnerov sindrom**

Turnerov sindrom označava izostanak jednog kromosoma X pri čemu fenotipski nastaje žena (45, X). Simptomi uključuju niski rast, kožne nabore na stražnjoj strani vrata, širok prsni koš, a zbog disgeneze gonada jajnici ne sadrže jajne stanice te nema ulaska u pubertet i takve žene su neplodne (The Merck manual of diagnosis and therapy, 2006). Unutar jezgre nisu vidljiva Barrova tjelešca. Ovo je jedina monosomija koja je spojiva sa životom.

### 5.3. Uzroci nepravilnog razdvajanja u mitozu

Procjenjuje se da je čak 86% tumora koji ne sadrže ciste i 72% hematopoetskih rakova aneuploidno (Potapova i Gorbsky, 2012). Međutim, neodgovoreno je pitanje je li rak uzrok ili posljedica aneuploidije. Neki smatraju da je aneuploidija samo nuspojava tumorskih stanica, dok drugi vjeruju da je aneuploidija bitan element koji doprinosi rastu i razvoju tumora (Holland i Cleveland, 2012). Potrebno je i odgovoriti na pitanje što uzrokuje nepravilno razdvajanje kromosoma tijekom mitoze.

Prema Hollandu i Clevelandu (2012), vodeći uzrok aneuploidija u ljudskim tumorima su merotelna prihvaćanja. Merotelno prihvaćanje označuju grešku gdje je jedan kinetohor povezan na mikrotubule iz oba pola. Holland i Cleveland (2012) govore da mitotske kontrolne točke (eng. checkpoints) rijetko prepoznaju merotelna prihvaćanja kao neispravna, ali bez obzira na ovo, većina ovakvih kromosoma se ispravno razdvoji u anafazi jer je prihvaćanje s pogrešnog pola obično slabije jačine. Kao jedan od uzroka za aneuploidije uzrokovane merotelnim prihvaćanjima u tumorskim stanicama Holland i Cleveland navode hiperstabilizirane interakcije kinetohora i mikrotubula. U aneuploidnim tumorskim stanicama prisutna je prekomjerna ekspresija određenih gena poput *MAD2*, koji hiperstabiliziraju prihvaćanje mikrotubula na kinetohore. Ovo znači da će i mikrotubuli s pogrešnog pola jednakom jačinom biti privezani na kinetohor, a zbog čega

nastaju zaostali kromosomi koji se ili nepravilno razdvoje ili ne dostignu ni jedan pol te u tom slučaju stvaraju mikronukleus. Ovo je samo jedan od primjera gdje mitotske greške doprinose inicijaciji ili razvoju tumora.

#### 5.4. Uzroci nepravilnog razdvajanja u mejozi

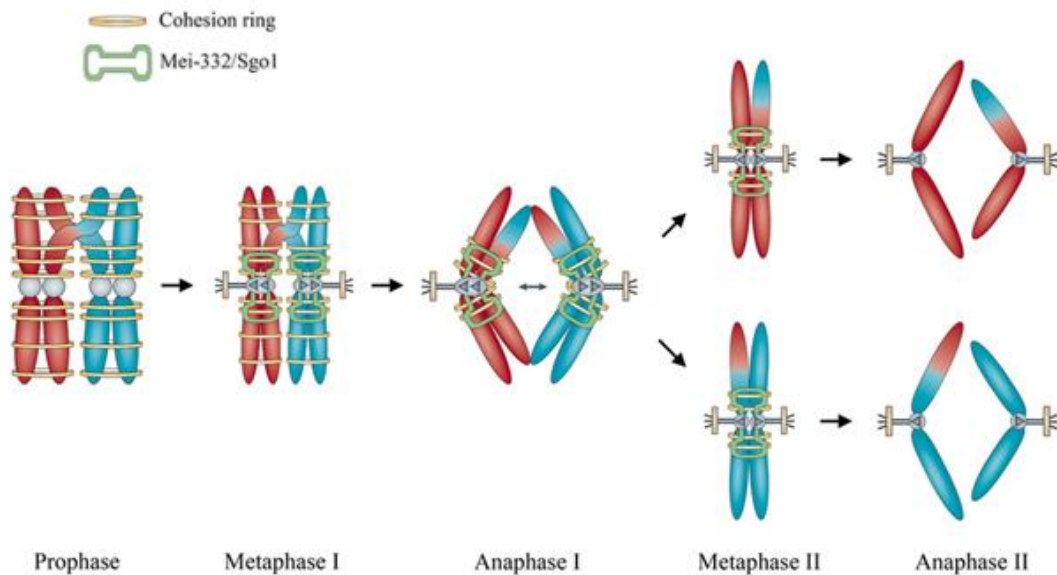
Očinski je doprinos aneuploidijama izraženiji kod spolnih kromosoma pa tako 50% slučajeva Klinefelterovog sindroma (47, XXY) ima očinsko porijeklo (Uroz i Templado, 2012). Ipak, većina ljudskih aneuploidija je rezultat pogrešaka u oogenezi (Potapova i Gorbsky, 2017). Potapova i Gorbsky (2017) u svome radu navode da je razlog za ovo slabija osjetljivost ženskih oogenetskih kontrolnih točaka koje ne uspijevaju prepoznati pojedine nepravilno poravnate kromosome i stoga ne zaustavljaju kromosomsku diobu, dok su tijekom muške spermatogeneze kontrolne točke uspješnije u prepoznavanju i zaustavljanju pogrešaka. Ovo svojstvo prema njima proizlazi iz različitih omjera citoplazme i jezgre. Tako ženske oocite imaju znatno veći udio citoplazme u odnosu na jezgru te su stoga i signali kontrolne točke preslabi, a što potkrepljuje i pokus u kojem je dokazano da se kirurškim otklanjanjem dijela citoplazme oocite povećava odgovor na nepravilno poravnate kromosome (Hoffmann i sur. 2011).

##### 5.4.1. Utjecaj majčinske dobi

Poznato je da se vjerojatnost aneuploidije u oocitama povećava kako se povećava i majčinska dob (Potapova i Gorbsky, 2017). Tako je vjerojatnost rađanja djeteta s Downovim sindromom 1/40 kod majki starijih od 40 godina dok za majke mlađe od 20 godina iznosi 1/2000 (The Merck manual of diagnosis and therapy, 2006). Vodeća hipoteza je da je uzrok povezanosti starije majčinske dobi i aneuploidija raspadanje kohezina (Cheng i Liu, 2017). Kohezin povezuje sestrinske kromatide, a pri njihovom razdvajanju dolazi do proteolitičke razgradnje kohezina, koja mora biti vremenski precizno regulirana. Potapova i Gorbsky (2017) opisuju kako se kohezija sestrinskih kromatida u mejozi prekida u dva koraka. Prvo se u anafazi I cijepaju kohezini koju povezuju dijelove kromatida između kojih se dogodila rekombinacija, a što omogućuje odvajanje homolognih kromosoma. Pri tome kohezini u blizini centromere i kinetohora ostaju očuvani. Dalje se u anafazi II cijepaju kohezini koje povezuju sestrinske

kinetohore, što omogućuje razdvajanje kromatida na suprotne polove. Ovi su događaji prikazani na slici 3.

Protein Shugoshin je ključan u ovom procesu jer on štiti kohezine u području centromera i kinetohora od cijepanja u mejozi I (Cheng i Liu, 2017).



**Slika 3:** Prestanak kohezije u mejozi I i mejozi II. U anafazi I vidljiv je nestanak kohezinskih prstenova oko distalnih dijelova kromatida, a Shugoshin (zeleno) štiti centromerne kohezinske prstenove. U anafazi II dolazi i do nestanka centromernih kohezina, što rezultira odvajanjem sestrinskih kromatida na suprotne polove. (Preuzeto i prilagođeno sa [https://www.researchgate.net/figure/Illustration-of-the-role-of-cohesins-in-the-origin-of-meiosis-A-Cohesins-hold-sister\\_fig2\\_272192885](https://www.researchgate.net/figure/Illustration-of-the-role-of-cohesins-in-the-origin-of-meiosis-A-Cohesins-hold-sister_fig2_272192885))

U oocitama starijih žena vidljiv je povećan broj razdvajanja sestrinskih kromatida u mejozi I, a ovakve razdvojene kromatide imaju nasumičnu orijentaciju u mejozi II (Potapova i Gorbysky,

2017). Postavlja se pitanje zašto se ovo događa samo kod žena, a ne i muškaraca. Oogeneza kod žena započinje već u fetalnom razdoblju te se zaustavlja u profazi mejoze I. Prema sadašnjim razumijevanjima, kohezinski kompleks se može uspostaviti samo u S fazi staničnog ciklusa (Potapova i Gorbsky, 2017), koja prethodi mejozi. Ovo znači da će kohezini u svim oocitama biti uspostavljeni već u fetalnom razdoblju, a mejoza će se nastaviti nakon spolnog sazrijevanja žene i to na mjesečnoj bazi tijekom njenog reproduktivnog života. Stoga u žena kohezinski kompleksi moraju trajati desetljećima, a zbog čega je razumljivo da se dio proteina uključenih u izgradnju kohezina ili očuvanje kohezina prijevremeno razgradi (Potapova i Gorbsky, 2017).

Jedan od proteina uključenih u zaštitu kohezina je Shugoshin. U mišjim oocitama kojima nedostaje protein Shugoshin 2 vidljiv je velik broj prijevremeno razdvojenih kromatida (Cheng i Liu, 2017). Ovo pokazuje njegov značaj u koheziji i vidljivo je da raspadanje Shugoshina također može biti jedan od uzroka utjecaja majčinske dobi na aneuploidiju,

### 5.5. Zašto je povećan broj kromosoma štetan

U diploidnim organizmima geni su prisutni u dvije kopije koje se, uz iznimku spolnih kromosoma, obje transkribiraju. Pri promjeni broja kromosoma dolazi i do promjene količine genskih produkata. Aneuploidije kromosoma koji sadrže puno gena rezultiraju promijenjenom ekspresijom tisućama gena, a transkripcijski faktori koji potječu s aneuploidnih kromosoma će promijeniti i ekspresiju na ostalim kromosomima (Potapova i Gorbsky, 2017).

Kvasac u koji je unesen kromosom koji sadrži ljudsku ili mišju DNA, a koja se ne transkribira, ima normalnu proliferaciju (Torres i sur., 2007). Ovo pokazuje da povećana količina DNA nije štetna sama po sebi već su štetni njeni produkti. Torres i sur. (2007) su u istom eksperimentu s kvascima pokazali i da je fenotip kvasaca koji sadrže različite dodatne kvaščeve kromosome isti bez obzira na to koji je dodatan kromosom u pitanju. Odnosno, nije bitan identitet gena koje pojedini kromosom nosi, već povećana količina proteina koja nastaje kao posljedica.

Međutim, točan način na koji povećana količina proteina djeluje na stanicu nije u potpunosti poznat. Moguće je da se višak proteina nakuplja zbog čega stanica povećava razinu razgradnje i smatanja proteina, kako bi normalizirala količinu proteina. Ovakve stanice imaju povećanu osjetljivost na spojeve koji ometaju razgradnju ili smatanje proteina, a povećana je i potreba za

energijom, zbog čega aneuploidija u normalnim stanicama smanjuje njihovu proliferaciju (Torres i sur. 2010).

Naravno, ovo nije slučaj u ljudima gdje identitet suvišnog kromosoma znatno utječe na fenotip. Aneuplodije svih autosomalnih kromosoma osim kromosoma 13, 18 i 21 rezultiraju smrću. Tako se u slučaju Downovog sindroma smatra da su sve promjene posljedica dodatne kopije kromosoma 21, ali da su za to zaslužni samo neki geni prisutni na kromosomu 21 (Kazemi i sur. 2016). Neki od takvih genskih produkata su morfogeni, regulatori transkripcije, ligandi i receptori te proteini uključeni u staničnu adheziju (Kazemi i sur. 2016). Ovakve molekule utječu i na ostatak stanice, što objašnjava zašto njihova prekomjerna ekspresija ima veći utjecaj na stanicu.

## 5.6. Zaključak

I dok pogreške u mitozu mogu rezultirati rakom, pogreške u mejozi imaju veći značaj jer utječu na potomstvo. Pri tome je vidljiva veća tolerancija prema aneuploidijama spolnih kromosoma u odnosu na autosomalne kromosome. Glavni razlog štetnosti aneuploidija je višak ili manjak genskih produkata. Višak eksprimiranih proteina remeti ravnotežu u stanici, a još je veći utjecaj ako su prekomjerno eksprimirani proteini poput regulatora ili signalnih molekula. Glavni uzrok aneuploidija u mitozu je stvaranje merotelnih prihvaćanja dok je u mejozi vrlo značajno raspadanje kohezinskih kompleksa koje je izraženije u žena starije dobi.

## 6. Literatura

---

1. Akiyoshi, B., & Gull, K. (2013). Evolutionary cell biology of chromosome segregation: insights from trypanosomes. *Open biology*, 3(5), 130023.  
<https://doi.org/10.1098/rsob.130023>
2. Arrieta, M., Willems, G., DePessemier, J., Colas, I., Burkholz, A., Darracq, A., Vanstraelen, S., Pacolet, P., Barré, C., Kempeneers, P., Waugh, R., Barnes, S., & Ramsay, L. (2021). The effect of heat stress on sugar beet recombination. *TAG. Theoretical and applied genetics*. 134(1), 81–93. <https://doi.org/10.1007/s00122-020-03683-0>
3. Beers M. H. & Merck Research Laboratories. (2006). *The merck manual of diagnosis and therapy* (18th ed.). Merck Research Laboratories.
4. Beers M. H. & Porter R. S. (2006). *The merck manual of diagnosis and therapy* (18th ed.). Merck Research Laboratories Division of Merck & Co.
5. Bernstein, H., & Bernstein, C. (2013). Evolutionary Origin and Adaptive Function of Meiosis. In C. Bernstein, & H. Bernstein (Eds.), *Meiosis*. IntechOpen.  
<https://doi.org/10.5772/56557>
6. Cheng, J. M., & Liu, Y. X. (2017). Age-Related Loss of Cohesion: Causes and Effects. *International journal of molecular sciences*, 18(7), 1578.  
<https://doi.org/10.3390/ijms18071578>
7. Cline, S. W., Schalkwyk, L. C., & Doolittle, W. F. (1989). Transformation of the archaeobacterium *Halobacterium volcanii* with genomic DNA. *Journal of bacteriology*, 171(9), 4987–4991. <https://doi.org/10.1128/jb.171.9.4987-4991.1989>
8. Cox, C. J., Foster, P. G., Hirt, R. P., Harris, S. R., & Embley, T. M. (2008). The archaeobacterial origin of eukaryotes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(51), 20356–20361.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.0810647105>
9. Darmon, E., Eykelenboom, J. K., Lopez-Vernaza, M. A., White, M. A., & Leach, D. R. (2014). Repair on the go: *E. coli* maintains a high proliferation rate while repairing a chronic DNA double-strand break. *PloS one*, 9(10), e110784.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110784>

10. Del Val, E., Nasser, W., Abaibou, H., & Reverchon, S. (2019). RecA and DNA recombination: a review of molecular mechanisms. *Biochemical Society transactions*, 47(5), 1511–1531. <https://doi.org/10.1042/BST20190558>
11. Demanèche, S., Kay, E., Gourbière, F., & Simonet, P. (2001). Natural transformation of *Pseudomonas fluorescens* and *Agrobacterium tumefaciens* in soil. *Applied and environmental microbiology*, 67(6), 2617–2621. <https://doi.org/10.1128/AEM.67.6.2617-2621.2001>
12. Erickson H. P. (2007). Evolution of the cytoskeleton. *BioEssays : news and reviews in molecular, cellular and developmental biology*, 29(7), 668–677. <https://doi.org/10.1002/bies.20601>
13. Esser, C., Ahmadinejad, N., Wiegand, C., Rotte, C., Sebastiani, F., Gelius-Dietrich, G., Henze, K., Kretschmann, E., Richly, E., Leister, D., Bryant, D., Steel, M. A., Lockhart, P. J., Penny, D., & Martin, W. (2004). A genome phylogeny for mitochondria among alpha-proteobacteria and a predominantly eubacterial ancestry of yeast nuclear genes. *Molecular biology and evolution*, 21(9), 1643–1660. <https://doi.org/10.1093/molbev/msh160>
14. Garg, S. G., & Martin, W. F. (2016). Mitochondria, the Cell Cycle, and the Origin of Sex via a Syncytial Eukaryote Common Ancestor. *Genome biology and evolution*, 8(6), 1950–1970. <https://doi.org/10.1093/gbe/evw136>
15. Gottlieb, S. F., Tupper, C., Kerndt, C. C., & Tegay, D. H. (2021). Genetics, Nondisjunction. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
16. Gould, S. B., Garg, S. G., & Martin, W. F. (2016). Bacterial Vesicle Secretion and the Evolutionary Origin of the Eukaryotic Endomembrane System. *Trends in microbiology*, 24(7), 525–534. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2016.03.005>
17. Hartung, F., Wurz-Wildersinn, R., Fuchs, J., Schubert, I., Suer, S., & Puchta, H. (2007). The catalytically active tyrosine residues of both SPO11-1 and SPO11-2 are required for meiotic double-strand break induction in *Arabidopsis*. *The Plant cell*, 19(10), 3090–3099. <https://doi.org/10.1105/tpc.107.054817>
18. Hirano T. (2005). SMC proteins and chromosome mechanics: from bacteria to humans. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 360(1455), 507–514. <https://doi.org/10.1098/rstb.2004.1606>



19. Hoffmann, S., Maro, B., Kubiak, J. Z., & Polanski, Z. (2011). A single bivalent efficiently inhibits cyclin B1 degradation and polar body extrusion in mouse oocytes indicating robust SAC during female meiosis I. *PloS one*, 6(11), e27143.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027143>
20. Holland, A. J., & Cleveland, D. W. (2012). Losing balance: the origin and impact of aneuploidy in cancer. *EMBO reports*, 13(6), 501–514.  
<https://doi.org/10.1038/embor.2012.55>
21. Jalal, A., & Le, T. (2020). Bacterial chromosome segregation by the ParABS system. *Open biology*, 10(6), 200097. <https://doi.org/10.1098/rsob.200097>
22. Johnston, C., Martin, B., Fichant, G. *et al.* Bacterial transformation: distribution, shared mechanisms and divergent control. *Nat Rev Microbiol* **12**, 181–196 (2014).  
<https://doi.org/10.1038/nrmicro3199>
23. Joyce, E. F., Erceg, J., & Wu, C. T. (2016). Pairing and anti-pairing: a balancing act in the diploid genome. *Current opinion in genetics & development*, 37, 119–128.  
<https://doi.org/10.1016/j.gde.2016.03.002>
24. Kazemi, M., Salehi, M., & Kheirollahi, M. (2016). Down Syndrome: Current Status, Challenges and Future Perspectives. *International journal of molecular and cellular medicine*, 5(3), 125–133.
25. Kidane, D. & Graumann, P.L. (2005). Intracellular protein and DNA dynamics in competent *Bacillus subtilis* cells. *Cell*, Vol. 122, pp. 73-84.
26. Kirk, D. L., & Kirk, M. M. (1986). Heat shock elicits production of sexual inducer in *Volvox*. *Science (New York, N.Y.)*, 231(4733), 51–54.  
<https://doi.org/10.1126/science.3941891>
27. Lahr, D. J., Parfrey, L. W., Mitchell, E. A., Katz, L. A., & Lara, E. (2011). The chastity of amoebae: re-evaluating evidence for sex in amoeboid organisms. *Proceedings. Biological sciences*, 278(1715), 2081–2090. <https://doi.org/10.1098/rspb.2011.0289>
28. Lenormand, T., Engelstädter, J., Johnston, S. E., Wijnker, E., & Haag, C. R. (2016). Evolutionary mysteries in meiosis. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 371(1706), 20160001.  
<https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0001>

29. Martijn, J., Vosseberg, J., Guy, L. *et al.* Deep mitochondrial origin outside the sampled alphaproteobacteria. *Nature* **557**, 101–105 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0059-5>
30. McKee B. D. (2004). Homologous pairing and chromosome dynamics in meiosis and mitosis. *Biochimica et biophysica acta*, *1677*(1-3), 165–180. <https://doi.org/10.1016/j.bbaexp.2003.11.017>
31. Mirzaghaderi G, Hörandl E. The evolution of meiotic sex and its alternatives. *Proc Biol Sci.* 2016 Sep 14;283(1838):20161221. doi: 10.1098/rspb.2016.1221. PMID: 27605505; PMCID: PMC5031655.
32. Otto S. P. (2009). The evolutionary enigma of sex. *The American naturalist*, *174 Suppl 1*, S1–S14. <https://doi.org/10.1086/599084>
33. Potapova, T., & Gorbsky, G. J. (2017). The Consequences of Chromosome Segregation Errors in Mitosis and Meiosis. *Biology*, *6*(1), 12. <https://doi.org/10.3390/biology6010012>
34. Prudhomme, M., Attaiech, L., Sanchez, G., Martin, B., & Claverys, J. P. (2006). Antibiotic stress induces genetic transformability in the human pathogen *Streptococcus pneumoniae*. *Science (New York, N.Y.)*, *313*(5783), 89–92. <https://doi.org/10.1126/science.1127912>
35. Prudhommeau, C., & Proust, J. (1974). UV irradiation of poplar cells of *Drosophila melanogaster* embryos. V. A study of the meiotic recombination in females with chromosomes of different structure. *Mutation research*, *23*(1), 63–66.
36. Ramesh, M. A., Malik, S. B., & Logsdon, J. M., Jr (2005). A phylogenomic inventory of meiotic genes; evidence for sex in Giardia and an early eukaryotic origin of meiosis. *Current biology : CB*, *15*(2), 185–191. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2005.01.003>
37. Rampelotto P. H. (2013). Extremophiles and extreme environments. *Life (Basel, Switzerland)*, *3*(3), 482–485. <https://doi.org/10.3390/life3030482>
38. Rivera, T., & Losada, A. (2006). Shugoshin and PP2A, shared duties at the centromere. *BioEssays : news and reviews in molecular, cellular and developmental biology*, *28*(8), 775–779. <https://doi.org/10.1002/bies.20448>
39. Roca, A. I., & Cox, M. M. (1997). RecA protein: structure, function, and role in recombinational DNA repair. *Progress in nucleic acid research and molecular biology*, *56*, 129–223. [https://doi.org/10.1016/s0079-6603\(08\)61005-3](https://doi.org/10.1016/s0079-6603(08)61005-3)

40. Sauvageau, S., Stasiak, A. Z., Banville, I., Ploquin, M., Stasiak, A., & Masson, J. Y. (2005). Fission yeast rad51 and dmc1, two efficient DNA recombinases forming helical nucleoprotein filaments. *Molecular and cellular biology*, 25(11), 4377–4387. <https://doi.org/10.1128/MCB.25.11.4377-4387.2005>
41. Tannenbaum E. (2008). A comparison of sexual and asexual replication strategies in a simplified model based on the yeast life cycle. *Theory in biosciences = Theorie in den Biowissenschaften*, 127(4), 323–333. <https://doi.org/10.1007/s12064-008-0049-5>
42. Torres, E. M., Dephoure, N., Panneerselvam, A., Tucker, C. M., Whittaker, C. A., Gygi, S. P., Dunham, M. J., & Amon, A. (2010). Identification of aneuploidy-tolerating mutations. *Cell*, 143(1), 71–83. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.08.038>
43. Torres, E. M., Sokolsky, T., Tucker, C. M., Chan, L. Y., Boselli, M., Dunham, M. J., & Amon, A. (2007). Effects of aneuploidy on cellular physiology and cell division in haploid yeast. *Science (New York, N.Y.)*, 317(5840), 916–924. <https://doi.org/10.1126/science.1142210>
44. Tromer, E. C., van Hooff, J., Kops, G., & Snel, B. (2019). Mosaic origin of the eukaryotic kinetochore. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 116(26), 12873–12882. <https://doi.org/10.1073/pnas.1821945116>
45. Uroz, L., & Templado, C. (2012). Meiotic non-disjunction mechanisms in human fertile males. *Human reproduction (Oxford, England)*, 27(5), 1518–1524. <https://doi.org/10.1093/humrep/des051>
46. Visootsak, J., & Graham, J. M., Jr (2006). Klinefelter syndrome and other sex chromosomal aneuploidies. *Orphanet journal of rare diseases*, 1, 42. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-1-42>
47. Watanabe, Y., Nurse, P. Cohesin Rec8 is required for reductional chromosome segregation at meiosis. *Nature* **400**, 461–464 (1999). <https://doi.org/10.1038/22774>
48. Xue, M., Wang, J., Jiang, L., Wang, M., Wolfe, S., Pawlowski, W. P., Wang, Y., & He, Y. (2018). The Number of Meiotic Double-Strand Breaks Influences Crossover Distribution in *Arabidopsis*. *The Plant cell*, 30(10), 2628–2638. <https://doi.org/10.1105/tpc.18.00531>
49. Yoshida, K., Kondoh, G., Matsuda, Y., Habu, T., Nishimune, Y., & Morita, T. (1998). The mouse RecA-like gene Dmc1 is required for homologous chromosome synapsis

during meiosis. *Molecular cell*, 1(5), 707–718. [https://doi.org/10.1016/s1097-2765\(00\)80070-2](https://doi.org/10.1016/s1097-2765(00)80070-2)

50. Zhang, X., Jin, T., Deng, L., Wang, C., Zhang, Y., & Chen, X. (2018). Stress-Induced, Highly Efficient, Donor Cell-Dependent Cell-to-Cell Natural Transformation in *Bacillus subtilis*. *Journal of bacteriology*, 200(17), e00267-18. <https://doi.org/10.1128/JB.00267-18>

## 7. Životopis

---

Rođena 5.12.2000. u Zagrebu, gdje završava osnovnoškolsko obrazovanje. Od 2015.-2019. godine pohađa Prvu gimnaziju u Zagrebu. Godine 2019. upisuje preddiplomski studij Molekularne biologije na Biološkom odsjeku Prirodoslovno-matematičkog fakulteta u Zagrebu. Tijekom 2022. odrađuje laboratorijsku stručnu praksu na Institutu Ruđer Bošković u Zagrebu