

## МОЛЕКУЛЯРНЫЙ МЕХАНИЗМ ГОМОЛОГИЧНОЙ РЕКОМБИНАЦИИ В МЕЙОЗЕ: ПРОИСХОЖДЕНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

© Э. В. Бабынин

*Казанский государственный университет;  
электронный адрес: Edward.Babynin@ksu.ru*

Половое размножение преобладает среди эукариотических организмов. Проблема преимущества полового размножения перед бесполом остается предметом непрекращающихся дискуссий. Согласно одной из гипотез, половое размножение и гомологичная рекомбинация, которая сопровождает образование половых клеток в мейозе, возникли для того, чтобы повысить изменчивость и как следствие — приспособляемость организмов. Многочисленные исследования показывают важную роль гомологичной рекомбинации в репарации ДНК у различных систематических групп независимо от способа их размножения. Участие гомологичной рекомбинации в мейозе, однако, невозможно объяснить только ее репаративными функциями. Гипотеза, согласно которой рекомбинация в половом процессе служит источником изменчивости, также не в состоянии удовлетворительно объяснить существование этого процесса. Имеются убедительные доказательства того, что гомологичная рекомбинация в мейозе необходима для формирования бивалентов. Физическая связь между гомологами, которая образуется при участии рекомбинации, требуется для правильной сегрегации хромосом в мейотическом делении и формировании полноценных гамет.

Ключевые слова: мейоз, рекомбинация, половое размножение, синаптонемальный комплекс, сегрегация хромосом.

Возникновение и широкое распространение полового размножения среди различных групп живых организмов является центральной проблемой эволюционной теории. Несмотря на большое разнообразие форм полового размножения, центральным звеном этого процесса является специализированный тип клеточного деления — мейоз, в результате которого диплоидные клетки дают начало гаплоидным половым клеткам, или гаметам. Однако процессы, происходящие в мейозе, не ограничиваются редукцией числа геномов. Важным событием во время мейоза является рекомбинация.

Вопросу о значении полового процесса для живых организмов, а также рекомбинации, сопровождающей этот тип размножения, посвящено много теоретических и экспериментальных работ. Согласно одному из господствующих мнений, биологическое значение рекомбинации и полового размножения заключается в том, что они повышают изменчивость и как следствие — адаптивный потенциал популяции. Эта гипотеза была выдвинута еще Августом Вейсманом (Weismann, 1889), и его аргументы получили широкое признание в XX столетии. Поскольку комбинативная изменчивость может иметь значение только на уровне группы и не несет прямой выгоды для индивида, подавляющее большинство работ, посвященных данному вопросу, направлено на определение селективной ценности рекомбинации на популяционном уровне.

Отследить эффект рекомбинации в естественной популяции живых организмов — весьма сложная задача, поэтому большинство исследователей прибегали к по-

мощи математического и компьютерного моделирования. Моделирование — хороший и строгий инструмент для эволюционного анализа, однако в модели невозможно учесть все параметры существующей реальности. К тому же каждая модель базируется на тех или иных предпосылках, выбранных исследователем, и эффект рекомбинации на приспособленность в этих моделях оказывается зависимым от исходных параметров (Feldman et al., 1980; Burt, 2000; Otto, Lenormand, 2002; Rice, 2002; Hadany, Beker, 2003). Проведенные исследования показывают, что потребность в генетическом разнообразии не может быть достаточной причиной для возникновения и эволюции сложных систем рекомбинации, поэтому вопрос о значении рекомбинации остается открытым.

На сегодняшний день идентифицировано множество генов, которые участвуют в мейозе. Установление их функции, взаимодействия и регуляции позволяет построить всестороннюю картину процессов, происходящих в мейозе (см. обзоры: Kleckner, 1996; Roeder, 1997; Smith, Nicolas, 1998; Villeneuve, Hillers, 2001; Богданов, 2003). Молекулярный аппарат гомологичной рекомбинации является наиболее консервативным компонентом механизма мейотического деления. Гены, ответственные за рекомбинацию, сходны у всех клеточных форм живых организмов от бактерий до человека, что свидетельствует о возникновении механизма рекомбинации задолго до появления полового размножения. Настоящая работа посвящена ревизии сложившихся представлений о значении гомологичной рекомбинации в мейозе.

### Механизм гомологичной рекомбинации в мейозе

Многое из того, что известно о механизме мейотической рекомбинации, получено на основе генетических и биохимических исследований мейоза у дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*. Дрожжи имеют ряд преимуществ для изучения процесса мейотической рекомбинации. Гаплоидные и диплоидные штаммы могут поддерживаться неопределенно долго, и мейоз можно вызвать у диплоидных клеток по желанию экспериментатора при переносе на соответствующую питательную среду. Мейотические мутанты, даже те, которые гибнут при вступлении в мейоз, легко поддерживаются при культивировании. Поскольку мейоз у дрожжей индуцируется условиями культивирования, возможна синхронизация клеток для их одновременного входа в мейотический клеточный цикл, что дает возможность получить почти чистую популяцию мейоцитов.

Инициация мейотической рекомбинации происходит на стадии лептотены профазы I после основного синтеза ДНК (Borde et al., 2000; Cervantes et al., 2000). Активация рекомбинационных событий начинается с формирования в молекуле ДНК двухнитевых разрывов (ДНР) (Szostak et al., 1983; Sun et al., 1989, 1991). ДНР у *S. cerevisiae* создаются эндонуклеазой Spo11 (Bergerat et al., 1997; Keeney et al., 1997), которая имеет гомологию с субъединицей A топоизомеразы VI архебактерий. Гомологи Spo11 найдены у всех исследованных представителей эукариот, включая человека (Keeney et al., 1997; Dernburg et al., 1998; McKim, Hayashi-Nagihara, 1998; Romanienko, Camerini-Otero, 1999; Grelon et al., 2001), что указывает на присутствие этого гена у общего предка эукариот.

ДНР располагаются на хромосоме не случайным образом. Надрезание происходит почти исключительно в межгенных GC-богатых регионах, которые содержат транскрипционные промоторы. Образование ДНР происходит в участке ДНК не с какой-либо определенной последовательностью, а располагается случайно внутри области размером 50—200 пар оснований. Факторы, управляющие распределением ДНР, неизвестны, но они, вероятно, связаны с особенностями функциональной и структурной организации хромосомы (Baudat, Nicolas, 1997).

Для того чтобы создать ДНР, Spo11 нуждается по крайней мере в десяти других белках: Rad50, Mre11, Xrs2, Mei4, Mer1, Mer2, Mre2, Rec102, Rec104 и Rec114. Белковый комплекс Rad50/Mre11/Xrs2 необходим для удаления Spo11 белка, а также для надрезания образовавшихся после разрыва концов ДНК и формирования выступающего 3'-ОН однонитевого конца (рис. 1) (Sun et al., 1991). Rad50 и Mre11, которые являются гомологами белков *Escherichia coli* SbcC и SbcD соответственно, образуют комплекс, обладающий эндо- и экзонуклеолитической активностью (Sharples, Leach, 1995).

Образующиеся в мейозе 3'-ОН однонитевые концы ДНК являются высокореккомбиногенными и вторгаются в участок ДНК со сходной нуклеотидной последовательностью на гомологичной хромосоме (инвазия) (Hunter, Kleckner, 2001). После спаривания однонитевого конца с двухнитевой ДНК происходит реакция обмена цепей, в результате которой образуется гетеродуплекс, состоящий наполовину из материнской и наполовину из отцовской цепей ДНК (Goyon, Lichten, 1993; Nag, Petes, 1993). Вторгающаяся цепь играет роль праймера для инициации

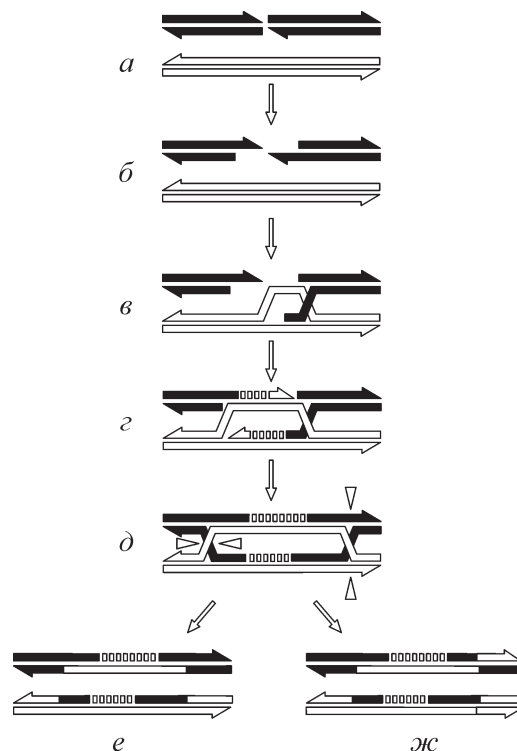


Рис. 1. Модель гомологичной рекомбинации в мейозе.

*a* — на одном из двух рекомбинирующих дуплексов ДНК эндонуклеаза Spo11 создает двухнитевой разрыв; *б* — 5'-концы разрезанного дуплекса деградируют благодаря функционированию белкового комплекса Rad50/Mre11/Xrs2 с образованием выступающего одноцепочечного 3'-конца; *в* — один из 3'-концов вторгается в интактный гомологичный дуплекс, образуя D-петлю; *г* — D-петля расширяется в результате репаративного синтеза ДНК, где 3'-концы выступают праймерами; процесс завершается сшивкой цепей ДНК лигазой IV; *д* — миграция ветвей ведет к формированию двух структур Холлидея; *е* — если обе структуры Холлидея разрезаются в одинаковом направлении, то сохраняется исходная конфигурация фланкирующих маркеров (конверсия); *ж* — разрешение двух структур Холлидея в противоположных направлениях приводит к реципрокному обмену между фланкирующими маркерами (кроссинговер).

нового синтеза ДНК. Для того чтобы произошла инициация репликации, вторгшийся 3'-конец должен иметь сходную последовательность с неповрежденной ДНК. Несовпадения в последовательности нуклеотидов приводят к удалению таких 3'-концов (Маркина и др., 2002).

Инвазия нити ДНК требует участия нескольких белков: Rad51, Rad52, Rad55, Rad57 и Dmc1. Среди этих белков Rad51 играет центральную роль и как катализатор, и как организатор белкового комплекса. Белок Rad51 является структурным гомологом хорошо изученного бактериального белка RecA (Basile et al., 1992). Подобно белку RecA у бактерий, Rad51 окружает молекулу ДНК, образуя нуклеопротеиновый филамент (Yu et al., 2001). Структура таких филаментов оказалась более консервативной, чем последовательность аминокислот в белках, их образующих. Сам по себе Rad51 имеет слабую специфичность связывания с однонитевой ДНК, но его специфичность усиливается при взаимодействии с Rad52 (Sung, 1997). Rad52 стимулирует связывание Rad51 с репликационным белком A, покрывающим однонитевые участки ДНК (West, 2003). Подобно Rad52, два других белка — Rad55 и Rad57 — выступают как посредники рекомбинации, образуя друг с другом устойчивый гетеродимер.

Пик активности Rad51 приходится на начало лепто-тены и сохраняется до тех пор, пока происходит спаривание хромосом, а затем полностью исчезает в середине пахитены. В результате деятельности комплекса Rad51 с другими белками происходит формирование объединения между цепями ДНК материнской и отцовской хроматид (рис. 1), включающее в себя две структуры Холлидея с каждой стороны области обмена (Schwacha, Kleckner, 1995).

Для завершения рекомбинации и надлежащего расхождения хромосом в первом мейотическом разделении требуется разрешение каждой структуры Холлидея. У прокариот разрешение структур Холлидея производится продуктами генов *ruvA*, *ruvB* и *ruvC* (West, 1997). Механизм надраззания включает в себя введение симметрично расположенных надраззов в цепях одинаковой полярности, которые восстанавливаются ДНК-лигазой.

В настоящее время у эукариот не идентифицировано ни одного белка — очевидного кандидата для разрешения структур Холлидея. У дрожжей RuvC-подобные резольвазы были выявлены (у *S. cerevisiae* — Cse1 и у *Schizosaccharomyces pombe* — Ydc2), но они функционируют в митохондриях (Kleff et al., 1992; Whitby, Dixon, 1997; Oram et al., 1998). Миграция и разрешение ветвей наблюдались в экстрактах клеток млекопитающих (Constantinou et al., 2001, 2002). Биохимические исследования показывают, что обнаруженные активности соответствуют RuvABC, но идентификация белков, ответственных за это, еще не осуществлена.

Модель репарации ДНР предполагает, что продуктами разрешения структур Холлидея могут быть альтернативно либо кроссоверные молекулы, либо некроссоверные, в зависимости от того как соединение было разрезано (Szostak et al., 1983). Если два соединения окажутся разрезанными в противоположной ориентации, то это приведет к образованию рекомбинантной хромосомы (рис. 1). Если же надраззы будут сделаны в той же самой ориентации, то обмен между хромосомами произойдет только по участку между двумя структурами Холлидея (конверсия).

При условии, что разрешение интермедиатов рекомбинации — процесс стохастический, существует равная вероятность того, что произойдет кроссинговер или конверсия. Результат, ожидаемый для случайного разрешения структур Холлидея, отмечается в том случае, когда разделение объединенных молекул производится бактериальными ферментами (Schwacha, Kleckner, 1995). Напротив, в мейозе значительно более высокая фракция событий рекомбинации завершается кроссинговером (Paques, Haber, 1999). Это означает, что мейотические клетки имеют механизм, который предпочтительно обеспечивает кроссинговер как результат рекомбинации. Развитие такого механизма было важной вехой на пути эволюции полового размножения.

Было показано, что для нормального уровня кроссоверной рекомбинации в мейозе требуются два гена — *msh4* и *msh5* (Ross-Macdonald, Roeder, 1994; Hollingsworth et al., 1995). У мутантов по генам *msh4* и *msh5* вероятность кроссинговера снижена, они имеют нарушения расхождения хромосом во время мейоза I, в результате этого — низкую жизнеспособность спор. Белки Msh4 и Msh5 являются гомологами бактериального белка MutS, который вовлечен в репарацию неправильно спаренных оснований, однако у эукариот они не участвуют в этом типе репарации. Вероятно, в процессе эво-

люции бактериальные белки приобрели новую функцию, связанную с разрешением структур Холлидея (Roeder, 1995).

Сравнительный анализ показывает, что многие из генов, обеспечивающих рекомбинацию в мейозе у эукариотических организмов, имеют свои гомологи у прокариот (Bianco et al., 1998). У прокариот нет ни мейоза, ни истинной сингамии — не существует никакого полового размножения, которое имеет место у эукариот. Гомология белков рекомбинации указывает на то, что в процессе эволюции белки прокариот стали использоваться для новой цели — полового размножения.

## Рекомбинация у прокариот

На сегодняшний день у прокариот выявлено около 20 генов, которые требуются для нормального уровня гомологичной рекомбинации. Среди них такие, как *recA*, *recB*, *recC*, *recD*, *recF*, *recG*, *recJ*, *recN*, *recO*, *recQ*, *recR*, *ruvA*, *ruvB*, *ruvC* и *ssb* (Kowalczykowski et al., 1994). Поскольку рекомбинация для организмов с половым размножением в первую очередь рассматривалась как механизм, обеспечивающий генетическое разнообразие, в аналогичном свете пытались видеть значение систем гомологичной рекомбинации для прокариот. Отсутствие полового размножения у бактерий, однако, указывает на то, что основное значение рекомбинации для этих организмов — не обеспечение комбинативной изменчивости, а, скорее, иное. Даже открытие таких процессов, как трансформация, трансдукция и конъюгация, не может в полной мере объяснить значение рекомбинации, поскольку все эти процессы у прокариот носят факультативный характер.

Наиболее явные указания на роль белком рекомбинации в клеточных процессах получены при изучении фенотипа мутантов с нарушенным рекомбинационным аппаратом. Характерными особенностями таких штаммов были низкая жизнеспособность и повышенная чувствительность к ДНК-повреждающим агентам. Все это свидетельствовало в пользу того, что Rec-белки необходимы в первую очередь для того, чтобы обслуживать репликацию и репарацию ДНК. В целом ряде работ, появившихся в последнее время, обсуждается взаимосвязь репликации ДНК и гомологичной рекомбинации (Flores-Rozas, Kolodner, 2000; Michel et al., 2001; Cox, 2002; McGlynn, 2004). На различных экспериментальных системах — от бактериофагов до клеточных линий млекопитающих — было показано, что сбой в продвижении вилки репликации является связующей точкой этих сторон метаболизма ДНК.

Когда репликативный аппарат сталкивается с нерепарированным повреждением ДНК, происходят остановка репликации и деструкция компонентов вилки репликации. Выделяют два основных пути восстановления остановившихся вилок репликации с участием рекомбинации (Cox, 2002). Первый реализуется, когда вилка репликации достигает однонитевого разрыва; в этом случае однонитевой разрыв конвертируется в двухнитевой (коллапс) (рис. 2). Второй запускается, если вилка репликации сталкивается с каким-либо другим типом повреждения ДНК, препятствующим репликации. В этом случае происходит объединение недавно синтезированных цепей с восстановлением родительского дуплекса (рис. 2). И коллапс, и остановка вилки репликации активно

конвертируются к ДНР, которые становятся промежуточным звеном в процессе рестарта вилки репликации (Kogoma, 1997). Образовавшийся при этом двухнитевой конец внедряется в хромосому благодаря гомологичной рекомбинации, катализируемой RecA и RecBC-белками.

Идея о том, что рекомбинация у прокариот отвечает за восстановление поврежденной вилки репликации, нова. В 1966 г. Ханавальт (Hanawalt, 1966) предложил схему, согласно которой происходит коллапс вилки репликации при наличии одностебельных разрывов в ДНК. В 1974 г. Скалка (Skalka, 1974) предположил, что клетка использует гомологичную рекомбинацию, чтобы восстановить разрушенную вилку репликации. В 1976 г. Хиггинс и соавторы (Higgins et al., 1976) разработали модель перестройки остановившейся вилки репликации.

Кузьминов (Kuzminov, 1995), объединив многие несвязанные результаты, имеющие отношение к репликации и рекомбинации у *E. coli*, сформулировал ясную модель реактивации бактериальной вилки репликации, которая должна быть инактивирована после столкновения с разрывом маточной цепи, и аргументировал, что центральная роль ферментов рекомбинации у *E. coli* — восстановление инактивированной вилки репликации. Группой исследователей под руководством Б. Мичела (Seigneur et al., 1998) получены экспериментальные доказательства существования такого пути восстановления репликации, а также показано, что появление двухнитевых разрывов — довольно частое событие даже при нормальных условиях роста.

Современный уровень знаний о механизмах этого процесса (Kuzminov, 1999; Michel et al., 2001; Cox, 2002) позволил проложить путь к изменению парадигмы в изучении рекомбинации и сосредоточить теперь внимание на том, что рекомбинация является в первую очередь процессом репарации ДНК для всех типов клеток. Если остановка вилки репликации происходит часто, то эффективная система для *origin*-независимого возобновления репликации был бы существенна для нормальной жизнедеятельности клетки. Существование такой системы могло бы быть основой для объяснения многих наблюдений *origin*-независимых и рекомбинационно-зависимых типов репликации ДНК (Kogoma, 1997). В течение SOS-ответа, когда повышается уровень разрывов и брешей в молекуле ДНК, высокий уровень рекомбинационно-зависимой репликации будет почти неизбежен. Многие факты указывают на то, что рекомбинационно-зависимая репликация является ключевым звеном адаптивного мутагенеза (Бабынин, 2004). Таким образом, возникновение молекулярных систем рекомбинации и их обязательное присутствие у всех живых организмов определяются необходимостью гомологичной рекомбинации для репарации остановившейся вилки репликации.

Нельзя с полной уверенностью утверждать, что рекомбинация не играла никакой роли в создании новых комбинаций и что это не было предметом селекции, но у нас также нет никаких оснований считать, что эта сторона была ведущей в возникновении молекулярных механизмов рекомбинации. Значение репарационной функции настолько велико, что оно затмевает любой возможный полезный эффект генетического обмена. Например, бактерии с мутациями, нарушающими активность только RecA-белка, имеют сниженную жизнеспособность на 50 % (Cox, 1993). Существенное преимущество в жизне-

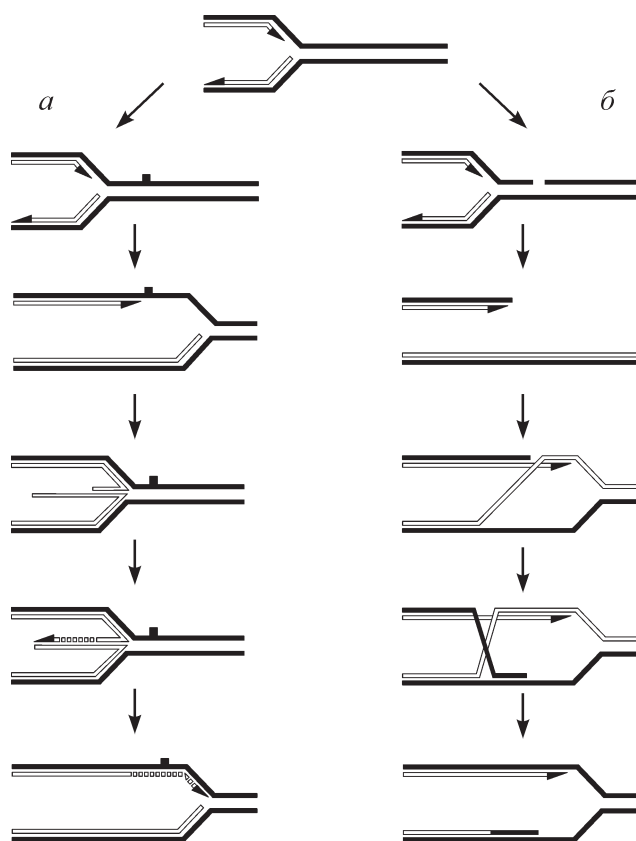


Рис. 2. Схема путей восстановления остановившейся вилки репликации с помощью гомологичной рекомбинации при достижении ДНК-полимеразой повреждения ДНК (а) или одностебельного разрыва (б).

способности, которое дают клеткам гены рекомбинации, указывает на ведущую роль репарационной функции этих генов для их возникновения в процессе эволюции.

### Участие гомологичное рекомбинации в репарации у эукариот

Большинство генов гомологичной рекомбинации у дрожжей были изолированы благодаря тому, что мутации в этих генах повышали чувствительность клеток к ионизирующему излучению; с тех пор их стали обозначать как «*rad*»-гены (Game, 2000). Дальнейшая характеристика *rad*-мутантов показала, что часть из них, например, *rad51*, *rad52*, *rad54*, *rad55* и *rad57*, имеют также нарушения гомологичной рекомбинации в митозе и в мейозе.

Гомологи ключевого гена рекомбинации *rad51 S. cerevisiae* были обнаружены у млекопитающих, в том числе и у человека (Morita et al., 1993; Shinohara et al., 1993; Yoshimura et al., 1993). Однако установить точную роль *rad51* у этих организмов было трудно. Мутации в *rad51* приводят к гибели зародышей на ранних эмбриональных стадиях (Lim, Hasty, 1996; Tsuzuki et al., 1996). У *S. cerevisiae* делеция гена *rad51* ведет к накоплению ДНР, снижению числа жизнеспособных спор, но не является летальной (Shinohara et al., 1992). Подобные видовые различия нельзя объяснить различиями в функционировании этих белков. Вероятнее всего, подобные различия определяются тем, что размер генома позвоночных живот-

ных в сотни раз больше генома дрожжей и потому требуют больше затрат на поддержание своей целостности.

Исследование функций *rad51* у млекопитающих стало возможно при использовании клеточных линий условных нокауты, у которых экспрессия *rad51* находилась под контролем репрессибельного промотора. В результате было показано, что регулируемое выключение гена сопровождается остановкой клеточного деления на стадии G<sub>2</sub>/M, накоплением хромосомных разрывов и в конечном счете гибелью клеток (Sonoda et al., 1998). Летальный эффект мутаций в гене *rad51*, следовательно, связан с нарушением репарации ДНР, возникающих в ходе репликации ДНК.

ДНР являются в высшей степени опасными повреждениями молекулы ДНК. У эукариот нерепарированные ДНР могут быть причиной хромосомных делеций и клеточной гибели. Ошибки, возникающие при репарации ДНР, приводят к хромосомным перестройкам. Чтобы противостоять этим вредным эффектам у эукариот, выработались два пути репарации ДНР: 1) соединение негомологичных концов ДНК и 2) гомологичная рекомбинация (Jackson, 2002). Хотя первый путь более быстрый, он часто сопровождается делециями. Второй путь требует больше времени, но он менее ошибочный. Точность репарации в этом случае обеспечивается тем, что восстановление генетической информации ведется с участием второй неповрежденной молекулы ДНК, имеющей гомологию с репарируемым участком.

В отличие от мутантов по гомологичной рекомбинации клеточные линии, мутантные по системе соединения негомологичных концов, продолжают деление и имеют лишь невысокий уровень хромосомной нестабильности (Sonoda et al., 2001). Это наблюдение позволяет предположить, что с участием гомологичной рекомбинации преимущественно репарируются ДНР, возникающие при репликации, тогда как система соединения негомологичных концов ДНК активизируется в ответ на повреждение, порождаемые экзогенными факторами.

Важная роль генов гомологичной рекомбинации в обеспечении репликации подтверждается тем, что у млекопитающих Rad51-белок образует скопления в ядре в течение S- и G<sub>2</sub>-фазы клеточного деления, а экспозиция клеток ДНК-повреждающими агентами увеличивает число таких скоплений (Haaf et al., 1999; Raderschall et al., 1999; Tashiro et al., 2000). Активная работа Rad51 в ходе репликации указывает на то, что гомологичная рекомбинация является частью механизма рестарта репликации не только у бактерий, но и у высших эукариот (Lundin et al., 2002).

Сейчас у млекопитающих выявлено пять *rad51*-подобных генов: *XRCC2*, *XRCC3*, *rad51B*, *rad51C*, и *rad51D*. Консервативная структура генов, входящих в семейство *recA/Rad51*, позволяет предполагать, что они также участвуют в рекомбинационной репарации. Гены *XRCC* были обнаружены подобно тому, как были выявлены *rad*-гены: мутации в этих генах повышают чувствительность клеток к ДНК-повреждающим агентам, в частности к рентгеновскому излучению (X-Ray, Cross-Complementing) (Thacker, 1999). Весьма сходные, но не идентичные фенотипы мутантов всех пяти членов этого семейства говорят о том, что эти белки не дублируют друг друга и, вероятно, работают как отдельные функциональные единицы в гомологичной рекомбинации (Takata et al., 2001). Физическое взаимодействие между Rad51 и XRCC3, XRCC3 и Rad51C, Rad51B и Rad51C, Rad51C

и Rad51D, а также между Rad51D и XRCC2 указывают на то, что паралоги Rad51 формируют белковый комплекс и функционируют совместно (Schild et al., 2000).

Поскольку процессы рекомбинационной репарации участвуют в устранении ДНР, их значение в поддержании целостности генома проявляется и на хромосомном уровне. Геномная нестабильность является отличительной чертой раковых клеток. Подобные отклонения возникают в том случае, когда повреждены гены системы репарации ДНР или же нарушена координация репарации с циклами клеточного деления.

Есть основания считать, что между рекомбинацией, репарацией ДНК и опухолеобразованием существует прямая связь. Показано, что продукты генов *BRCA1* и *BRCA2*, ответственных за предрасположенность к раку легких и яичников («Breast CAncer» — рак легких), требуются для нормального уровня гомологичной рекомбинации и репарации ДНР (Moynahan et al., 1999, 2001). Клеточные линии, которые являются дефектными в *BRCA1* или *BRCA2*, имеют значительные хромосомные перестройки и хромосомные разрывы (Yu et al., 2000), а мутации, полностью инактивирующие работу этих генов у мышей, вызывают гибель в раннем эмбриогенезе (Ludwig et al., 1997). В мейотических и митотических клетках млекопитающих Rad51 локализуется вместе с продуктами генов *BRCA1* и *BRCA2* (Mizuta et al., 1997; Scully et al., 1997).

Другой пример наследственного заболевания, сопровождающегося высоким уровнем спонтанных сестринских хроматидных обменов и увеличенным риском раковых заболеваний, — синдром Блума. Ген *blm*, мутация в котором ведет к развитию данного заболевания, кодирует геликазу, входящую в подсемейство RecQ-геликаз (Karow et al., 1997). Активность Blm-белка наблюдается в ядрах делящихся клеток (Neff et al., 1999). Участие этого белка в мейотической рекомбинации подтверждается тем, что в мейотических клетках он локализуется совместно с Rad51 и Dmc1 (Moens et al., 2000).

Таким образом, для различных организмов показана ключевая роль рекомбинации в репарации ДНР, вызванных экзогенно или возникших в ходе репликации хромосомной ДНК. Прогресс в изучении репарации ДНР, конечно, внесет свой вклад в наше понимание отношений между клеточным ответом на повреждения ДНК, рекомбинацией и наследственными заболеваниями. Вероятно, это будет также иметь значение для оценки степени риска при лечении с использованием ионизирующей радиации и других кластогенных препаратов и улучшать терапевтический эффект для агентов в профилактике рака.

### Рекомбинация обеспечивает правильное расхождение хромосом в мейозе

Поскольку первоочередной функцией рекомбинации является репарация повреждений ДНК, была выдвинута гипотеза, согласно которой аналогичную функцию рекомбинация выполняет в мейозе (Bernstein et al., 1985). Согласно этой гипотезе, формирование новых комбинаций генов — просто побочный эффект репарации ДНК, а не причина, по которой рекомбинация и половое размножение возникли в эволюции. Анализ молекулярных процессов, происходящих во время мейоза (см. раздел «Механизм гомологичной рекомбинации в мейозе»), показывает, что гомологичная рекомбинация действительно

осуществляет репарацию ДНР, однако появление этих ДНР в мейозе запланировано, т. е. они создаются самой клеткой.

Кроме того, что рекомбинационные события, происходящие в мейозе, запрограммированы, у них есть еще одна специфическая черта, необъяснимая с точки зрения репарационной гипотезы. В митотических клетках в рекомбинационной репарации участвуют сестринские хроматиды, тогда как в мейозе рекомбинация происходит преимущественно между гомологами (Kadyk, Hartwell, 1992; Schwacha, Kleckner, 1997). Рекомбинация между сестринскими хроматидами не создает новых комбинаций, поскольку они являются копиями друг друга. Новые комбинации возникают в том случае, когда гомологичные хромосомы различаются по набору аллельных форм генов. События, которые происходят в мейозе, на первый взгляд как нельзя лучше соответствуют требованиям, необходимым для осуществления комбинативной изменчивости. Но является ли это причиной для возникновения и поддержания кроссинговера в мейозе?

Если мы принимаем гипотезу о том, что гомологичная рекомбинация в мейозе возникла ради того, чтобы перемешивать отцовские и материнские гены, то исключение рекомбинации из мейоза не должно вести за собой какие-либо серьезные последствия, кроме отсутствия кроссоверов. Исследования, проведенные на различных видах организмов, показали, что нарушение мейотической рекомбинации сопровождается не просто отсутствием рекомбинантов, а ведет к серьезным нарушениям гаметогенеза. Отсутствие хиазм приводит к появлению унивалентов, случайной сегрегации гомологичных хромосом в анафазе мейоза I и как следствие — к массовой анеуплоидии (Hawley, 1988; Klein et al., 1996; Keeney et al., 1997; Dernburg et al., 1998; Grelon et al., 2001). Делеция гена *Spo11* у мышей приводит к тому, что ни самцы, ни самки не могут производить жизнеспособные гаметы (Vaudat et al., 2000; Romanienko, Camerini-Otero, 2000). Для человека показано, что нарушение рекомбинации — одна из основных причин нерасхождения хромосом в мейозе (Koehler et al., 1996). Последствия дефектов в рекомбинации иллюстрируют фундаментальную важность гомологичной рекомбинации и хиазм для сегрегации хромосом в мейозе.

Мейоз представляет собой два специализированных клеточных деления, в результате которых образуются дочерние клетки с уменьшенным в 2 раза числом хромосом по сравнению с материнской клеткой. Это достигается одним раундом репликации ДНК и двумя последующими делениями. Первое деление уникально тем, что во время него расходятся к полюсам гомологичные хромосомы (редукционное деление). Мейотическая рекомбинация происходит в течение мейотической профазы I после репликации ДНК, когда каждая из двух гомологичных хромосом представлена парой идентичных сестринских хроматид. Рекомбинация создает физическую связь между гомологичными хромосомами, в результате чего во время метафазы I в метафазной пластинке выстраиваются не отдельные хромосомы, как это имеет место в митозе, а биваленты, т. е. две гомологичные хромосомы, объединенные вместе (рис. 3). Биваленты ориентируются таким образом, что кинетохоры гомологичных хромосом захватываются микротрубочками от противоположных полюсов, так что в анафазе I сегрегируют гомологичные хромосомы. В анафазе II сегрегируют уже сестринские хроматиды (эквационное разделение).

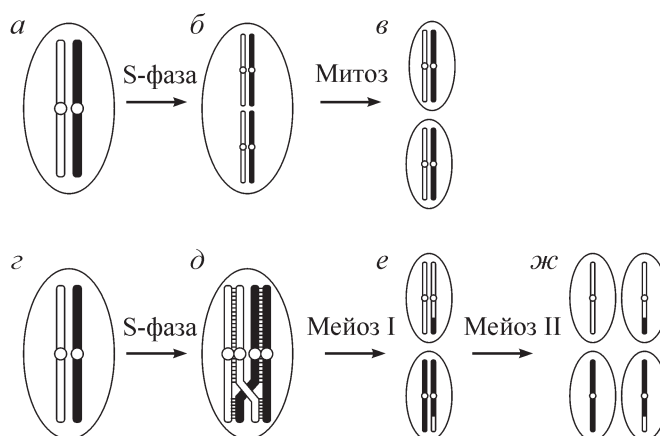


Рис. 3. Сегрегация хромосом в митозе (а—в) и мейозе (з—ж).

В метафазе митоза (б) в метафазной пластинке выстраиваются индивидуальные хромосомы, а во время анафазы расходятся сестринские хроматиды (в). Мейоз состоит из двух раундов сегрегации хромосом: мейоза I и мейоза II. В метафазе I мейоза (д) по экватору выстраиваются пары гомологичных хромосом (биваленты). В анафазе I сегрегируют гомологичные хромосомы, а сестринские хроматиды остаются соединенными у центромер (е). Сестринские хроматиды расходятся в анафазе II мейоза с образованием четырех гаплоидных клеток (ж).

Для того чтобы стало возможным редукционное деление, между гомологичными хромосомами должна быть установлена физическая связь, которая создает сопротивление растягивающей силе веретена. Такая физическая связь образуется в том случае, если между гомологичными хромосомами произойдет реципрокный обмен молекулами ДНК, благодаря чему будут сформированы хиазмы. Хиазмы между гомологами и когезия между плечами сестринских хроматид предотвращают разрушение бивалента на части, когда тот испытывает натяжение сил микротрубочек от противоположных полюсов, а также обеспечивает ориентацию сцепленных гомологов в метафазной пластинке (Petronczki et al., 2003). Только взаимные обмены цепей между гомологами гарантируют правильное распределение хромосом по гаметам в мейозе (Villeneuve, Hillers, 2001).

Для формирования хиазм необходимо, чтобы партнерами по рекомбинации были гомологичные хромосомы и чтобы рекомбинация между ними завершилась кроссинговером, а не конверсией. Механизм, который обеспечивает в мейозе предпочтительную рекомбинацию между гомологами, еще до конца не ясен. Есть основание полагать, что в этот процесс вовлечены белок Dmc1, а также белки синаптомембранного комплекса (СК).

Белок Dmc1 является гомологом Rad51 с высокой степенью сходства по последовательности аминокислот и сходными каталитическими активностями *in vitro*, хотя *in vivo* они, скорее всего, выполняют разные функции. Rad51 экспрессируется и в митотических, и в мейотических клетках, тогда как Dmc1 является мейоз-специфическим белком (Bishop et al., 1992). У дрожжей и млекопитающих Dmc1 и Rad51 в мейозе локализуются совместно, образуя руг с другим белковый комплекс (Bishop, 1994; Tarsounas et al., 1999). Мутанты по гену *dmc1*, у дрожжей терпят неудачу в реципрокной рекомбинации и не способны сформировать нормальный СК (Rockmill et al., 1995). У мышей нуль-мутация гена *dmc1* не влияет на их жизнеспособность, однако ведет к бесплодию в связи с остановкой мейоза на стадии зиготены. Как и у дрож-

жей, мутация этого гена у мышей ведет к нарушению синапсиса или образованию синапсиса между негомоллогичными хромосомами (Yoshimura et al., 1993; Pittman et al., 1998; Yoshida et al., 1998). Возможно, что Dmc1 играет свою роль в этот момент, когда происходит поиск гомологии между хромосомами. В отсутствие Dmc1 распознавание нарушается, устанавливаются незаконные взаимодействия между негомоллогичными хромосомами.

### Взаимоотношения между синаптомальным комплексом (СК) и гомологичной рекомбинацией

Кроме хиазм в формировании бивалента принимает участие также СК — лентоподобная белковая структура, образующаяся только в мейозе между хромосомами по всей их длине. Зрелый СК состоит из пары боковых элементов, объединяющих сестринские хроматиды, и центрального элемента между гомологами. Боковые элементы прикрепляются к центральному элементу поперечными нитями. Большая часть ДНК расположена вне СК и организована в хроматиновые петли, которые отходят от боковых элементов. Зрелый СК обеспечивает близкое сцепление гомологов, или синапсис.

Первоначально считали, что СК необходим для удержания гомологичных хромосом в близости друг с другом, чтобы мог произойти кроссинговер (Von Wettstein et al., 1984). Однако результаты разнообразных исследований указывают на то, что это предположение неверно. Детальный анализ последовательности событий в мейозе у дрожжей (Padmore et al., 1992) и растений (Maguire, 1995) показал, что двухнитевые разрывы с одноцепочечными выступающими концами появляются до формирования зрелого СК и исчезают в зиготене, когда еще только иницируется образование синапсиса.

В пользу того, что инициация рекомбинации не зависит от образования СК, говорит также то, что мутации, которые нарушают формирование СК (*zip1* и *mer1*) снижают, но не отменяют рекомбинацию (Sym, Roeder, 1994; Roeder, 1995). Напротив, ферменты, которые обеспечивают рекомбинацию (например, *rad50* и *spo11*), требуются для формирования полноценного СК (Alani et al., 1990; Loidl et al., 1994). Два вида *S. pombe* и *Aspergillus nidulans* имеют высокий уровень мейотической рекомбинации в отсутствие СК (Bahler et al., 1993).

Хотя СК не требуется для инициации рекомбинационных событий, протекание рекомбинации зависит от полноценного синапсиса. Кроссоверы, формирующиеся в отсутствие СК у дрожжей, не в состоянии обеспечить правильное расхождение гомологичных хромосом в мейозе I (Engelbrecht et al., 1990). У мутантов *red1*, которые не способны к формированию СК, рекомбинация хотя и не исключается полностью, однако снижена в несколько раз (Rockmill, Roeder, 1990).

Структурные ограничения, наложенные СК, также обеспечивают более высокую вероятность рекомбинации между гомологами. Так, например, у *S. cerevisiae* мутанты по генам *red1*, *mek1* и *hop1*, имеющие различные нарушения нормального формирования осевых элементов и дающие нежизнеспособные гаметы, имеют повышенную вероятность рекомбинации между сестринскими хроматидами (Thompson, Stahl, 1999). Хромосомы у дрожжей, мутантных по гену *zip1*, подвергаются рекомбинации с такой же частотой, что и дикий тип, но

имеют сниженную в 2—3 раза вероятность кроссинговера, поскольку рекомбинация завершается конверсией (Sym, Roeder, 1994; Storlazzi et al., 1996).

Еще один процесс, в котором задействован СК, — это интерференция. Гомологичные обмены в мейозе редко располагаются близко друг к другу на хромосоме. Когда два обмена происходят на том же самом плече хромосомы, они почти всегда оказываются удаленными друг от друга на некотором расстоянии. Показано, что у мутантов *zip1*, не способных к формированию СК, полностью отсутствует интерференция (Sym, Roeder, 1994). *S. pombe* и *A. nidulans*, которые не способны формировать СК, имеют исключительно высокую частоту обменов (Bahler et al., 1993). СК, вероятно, обеспечивает передачу запрещающего сигнала от одного кроссоверного участка до близлежащих потенциальных мест обмена (Egel, 1995). Предотвращая дополнительные обмены на хромосомах, интерференция гарантирует то, что кроссоверы равномерно распределяются по хромосоме.

Явление кроссоверной интерференции невозможно объяснить с той точки зрения, что рекомбинация служит для повышения изменчивости, поскольку при наличии интерференции уровень возможных комбинаций ниже. В свете того, что рекомбинация необходима для сегрегации, этот феномен понятен. Для сегрегации достаточно, чтобы между хромосомами произошел хотя бы один обмен, и большое количество участков обмена является излишним.

СК, таким образом, выполняет сразу несколько функций, основная из которых — поддержание сцепления между гомологичными хромосомами в течение редукционного деления. Рекомбинация выступает как сигнал для начала формирования СК. Чтобы процесс рекомбинации прошел должным образом, рекомбинирующие хромосомы должны быть гомологичными друг другу, т. е. иметь сходные последовательности ДНК. Участки кроссинговера в этом случае являются индикатором того, что между хромосомами существует гомология (Smithies, Powers, 1986). Синапсис гомологов запускается, если благодаря рекомбинации соединение гомологов уже установлено. Показано, что у мутантов *S. cerevisiae* с нарушением инициации ДНР снижается уровень гомологичного спаривания и имеет место синапсис между негомоллогичными хромосомами (Nairz, Klein, 1997). Формирование нормального СК между отдельными участками одной и той же хромосомы и между негомоллогичными хромосомами было зарегистрировано у растений (Hasenkampf, 1984; Loidl, Jones, 1986; Sherman et al., 1989).

### Сегрегация без рекомбинации

Детальные исследования, проведенные на дрожжах, раскрыли механизмы мейотической рекомбинации и синапсиса, а также показали, как эти процессы взаимосвязаны друг с другом. Показано, что ранние рекомбинационные события, особенно формирование ДНР при участии белка Spo11, совпадают по времени с иницированием синапсиса, а мутации, которые прерывают формирование ДНР, предотвращают синапсис. Результаты недавних исследований указывают на то, что основные процессы мейоза являются консервативными, однако имеются существенные различия среди организмов в отношениях между рекомбинацией и синапсисом. У млекопитающих и растений картина мейоза аналогична та-

ковой у дрожжей (Romanienko, Camerini-Otero, 2000; Grelon et al., 2001), но у дрозофилы и *C. elegans* синапсис может формироваться независимо от рекомбинации. Гомологи гена *spo11* присутствуют у *Drosophila melanogaster* (McKim, Hayashi-Hagihara, 1998) и *Caenorhabditis elegans* (Dernburg et al., 1998), однако функционирования Spo 11 у *C. elegans* и *D. melanogaster* не требуется для спаривания гомологичных хромосом и формирования СК.

Уже давно было известно, что объединение гомологов и их сегрегация могут происходить в отсутствие рекомбинации (Morgan, 1912) и хиазм (Cooper, 1959). Самцы дрозофил — наиболее изученный пример «ахиазматического мейоза», но такой тип мейоза является также обычным для самцов других Diptera и самок Lepidoptera (Mares, 1996). Когда в начале профазы мейоза у самцов *Drosophila* хромосомы становятся видимыми, гомологи оказываются уже спаренными по всей их длине и остаются спаренными до их сегрегации в анафазе. Было показано, что у дрозофилы гомологичные хромосомы находятся спаренными не только в мейозе, но и в течение интерфазы в соматических тканях (Hiraoka et al., 1993).

Явление соматического спаривания не является исключительной особенностью *D. melanogaster*. У дрожжей гомологичные хромосомы также спарены между собой через множественные интерстициальные взаимодействия (Loidl et al., 1994; Weiner, Kleckner, 1994). Однако контакты эти неустойчивые, и такое спаривание прерывается на S-стадии и затем восстанавливается в профазе ( $G_2$ ) независимо от специфичных для мейоза ДНР и СК. У Diptera же премейотическое спаривание не нарушается в мейотических клетках. Их хромосомы постепенно переходят от соматического спаривания к формированию СК (Wandall, Svendsen, 1985).

Механизм, благодаря которому гомологичные хромосомы находят друг друга и образуют пары в мейозе у *Drosophila*, еще непонятен. Гершензон (Gershenson, 1933) первым выдвинул идею о том, что за спаривание хромосом в сперматогенезе у дрозофилы отвечает центральный гетерохроматин. Зависимость ахиазматической сегрегации хромосом от гомологии ДНК гетерохроматиновых участков была подтверждена на самках *Drosophila* (Dernburg et al., 1996). Установлено, что для правильной сегрегации половых хромосом у самцов необходима повторяющаяся последовательность в 240 пар оснований, расположенная в нетранскрибируемом районе рДНК (McKee, Karpen, 1990). Эта последовательность находится в гетерохроматиновом участке и присутствует как на X-, так и на Y-хромосоме. Увеличение числа копий этой повторяющейся последовательности повышает взаимодействие X- и Y-хромосом. Аналогичную функцию выполняют псевдоаутосомальные регионы на половых хромосомах у млекопитающих (Rappold, 1993).

Различие в значении рекомбинации для сегрегации хромосом в мейозе у насекомых и дрожжей можно было бы также связать с долей гетерохроматиновых участков у этих организмов. Присутствие центромерного гетерохроматина в хромосомах *Drosophila* обеспечивает гомологичным хромосомам эффективное спаривание, тогда как хромосомы дрожжей испытывают недостаток в центромерном гетерохроматине. Однако поиск сайтов, ответственных за правильную сегрегацию аутосом в мейозе у *Drosophila*, не показал зависимости этого процесса от гетерохроматина. Напротив, оказалось, что за сегрегацию хромосомы 2 отвечает эухроматиновый участок, причем

эффективность эухроматинового блока зависела от его размера (McKee et al., 1993).

Было высказано предположение о том, что в сортировке гомологичных хромосом на пары могут принимать участие теломерные участки (Hiraoka, 1998). В течение ранней профазы I концы хромосом у многих организмов оказываются присоединенными к небольшому региону на ядерной мембране, образуя структуру, напоминающую букет. Образование букета показано для многих эукариотических видов (Loidl, 1990; Bass et al., 1997; Zickler, Kleckner, 1998). Действительно, прикрепление теломер к определенному участку на ядерной мембране ограничило бы поиск гомологов меньшим пространством, делая его более эффективным.

Предположение о том, что образование букета является необходимой предпосылкой для распознавания и спаривания гомологов, не согласуется, однако, с наблюдением, свидетельствующим о том, что в основном спаривание гомологов происходит до этого события (Zickler, Kleckner, 1999). Также было показано, что у кукурузы хромосомы, лишённые теломер, в мейозе спариваются нормально (McClintock, 1951). Эти факты, однако, не исключают возможности того, что эффективность поиска гомологов повышается при сближении теломер в букет. Мутации, которые нарушают кластеризацию теломер, действительно ведут к задержке спаривания и снижают рекомбинацию (Chua, Roeder, 1997; Conrad et al., 1997), хотя и не исключают их полностью.

Хотя пока еще неизвестен механизм, благодаря которому гомологичные хромосомы распознают друг друга, результаты, указанные выше, позволяют прийти к заключению о том, что в установлении гомологии все-таки играет роль последовательность нуклеотидов в ДНК. В ходе мейоза, по-видимому, имеют место два раунда определения гомологии. В первом участвуют системы, характерные для соматического спаривания, и оно выполняется по принципу «проб и ошибок». Если спаренными оказались негомологичные хромосомы, то взаимодействие между ними разрушается. Только когда в паре оказались «правильные» партнеры, запускается второй этап — образование устойчивого бивалента. Пусковым механизмом перехода к устойчивому соединению и образованию СК выступает появление на хромосомах ДНР благодаря белку Spo 11. Инициация ДНР, таким образом, не является предпосылкой для синапсиса гомологов, а, скорее, играет роль в подтверждении гомологии и стабилизации спаривания между хромосомами.

## Заключение

Гомологичная рекомбинация впервые появилась у прокариот как механизм защиты генетической информации от ошибок во время репликации и от разрушения ДНК под действием экзогенных факторов. У эукариот гомологичная рекомбинация, сохранив свое первоначальное значение, приобрела дополнительные функции, среди которых на первом месте стоит обеспечение правильной сегрегации хромосом в мейозе. Ключевую роль в инициации мейотической рекомбинации выполняет белок Spo 11, который имеет высокую степень гомологии с топоизомеразой VI архебактерий. Обмен цепей осуществляется благодаря белкам, которые являются гомологами прокариотического белка RecA. Эти данные указывают на филогенетическую связь эукариот с прокариотами



и архебактериями, а также дают важную информацию о происхождении эукариот.

Рекомбинация является центральным событием в мейозе. Тесная взаимосвязь этих двух событий послужила основой для объяснения биологического значения этих процессов. Согласно одной из точек зрения, высокоспециализированный тип клеточного деления — мейоз — и все многообразие типов полового размножения необходимы только для того, чтобы произошла рекомбинация. Фактический материал, представленный в этом обзоре, позволяет склониться к другому мнению относительно причин возникновения мейоза, которое было высказано Богдановым (2003), а еще ранее Мерреем и Шостаком (Murray, Szostak, 1985). Мейоз возник и служит не для того, чтобы повышать комбинативную изменчивость. Рекомбинация необходима для нормального протекания мейоза: для распознавания гомологий между хромосомами и правильной сегрегации хромосом в мейотическом делении. Хиазмы, образующиеся в результате рекомбинации, участвуют в ориентации гомологичных хромосом относительно веретена деления во время метафазы I мейоза. Расхождение гомологов в анафазе I к противоположным полюсам обеспечивает на следующем этапе мейотического деления правильное распределение сестринских хроматид по гаметам, что необходимо для формирования полноценных гамет.

#### Список литературы

- Бабынин Э. В. 2004. SOS-индуцибельные ДНК полимеразы и адаптивный мутагенез. *Генетика*. 40 (5) : 581—591.
- Богданов Ю. Ф. 2003. Изменчивость и эволюция мейоза. *Генетика*, 39 (4) : 453—473.
- Маркина В. К., Данилова О. А., Несчастнова А. А., Белицкий Г. А., Якубовская М. Г. 2002. Роль концевых участков дуплексов в спонтанном взаимодействии гомологичных линейных фрагментов ДНК. *Молекуляр. биол.* 36 (5) : 862—867.
- Alani E., Padmore R., Kleckner N. 1990. Analysis of wild-type and rad50 mutants of yeast suggests an intimate relationship between meiotic chromosome synapsis and recombination. *Cell*. 61 : 419—436.
- Bahler J., Wyler T., Loidl J., Kohli J. 1993. Unusual nuclear structures in meiotic prophase of fission yeast: a cytological analysis. *J. Cell Biol.* 121 : 241—256.
- Basile G., Aker M., Mortimer R. K. 1992. Nucleotide sequence and transcriptional regulation of the yeast recombinational repair gene RAD51. *Mol. Cell. Biol.* 12 : 3235—3246.
- Bass H. W., Marshall W. F., Sedat J. W., Agard D. A., Candé W. Z. 1997. Telomeres cluster *de novo* before the initiation of synapsis: a three-dimensional spatial analysis of telomere positions before and during meiotic prophase. *J. Cell Biol.* 137 : 5—18.
- Baudat F., Manova K., Yuen J. P., Jasin M., Keeney S. 2000. Chromosome synapsis defects and sexually dimorphic meiotic progression in mice lacking Spo11. *Mol. Cell.* 6 : 989—998.
- Baudat F., Nicolas A. 1997. Clustering of meiotic double-strand breaks on yeast chromosome III. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 94 : 5213—5218.
- Bergerat A., Massy B., Gadelle D., Varoutas P.-Ch., Nicolas A., Forterre P. 1997. An atypical topoisomerase from archaea with implications for meiotic recombination. *Nature*. 386 : 414—417.
- Bernstein H., Byerly H. C., Hopf F. A., Michod R. E. 1985. The evolutionary role of recombinational repair and sex. *Int. Rev. Cytol.* 96 : 1—28.
- Bianco P. R., Tracy R. B., Kowalczykowski S. C. 1998. DNA strand exchange proteins: a biochemical and physical comparison. *Front Biosci.* 3 : D570—D603.
- Bishop D. K. 1994. RecA homologs Dmc1 and Rad51 interact to form multiple nuclear complexes prior to meiotic chromosome synapsis. *Cell*. 79 : 1081—1092.
- Bishop D. K., Paark D., Xu L., Kleckner N. 1992. DMC1: a meiosis-specific yeast homolog of *E. coli* RecA required for recombination, synaptonemal complex formation, and cell cycle progression. *Cell*. 69 : 439—456.
- Borde V., Goldman A. S., Lichten M. 2000. Direct coupling between meiotic DNA replication and recombination initiation. *Science*. 290 : 806—809.
- Burt A. 2000. Perspective: sex, recombination, and the efficacy of selection — was Weismann right? *Evolution*. 54 : 337—351.
- Cervantes M. D., Farah J. A., Smith G. R. 2000. Meiotic DNA breaks associated with recombination in *S. pombe*. *Mol. Cell*. 5 : 883—888.
- Chua P. R., Roeder G. S. 1997. Tam1, a telomere-associated meiotic protein, functions in chromosome synapsis and crossover interference. *Genes. Develop.* 11 : 1786—1800.
- Conrad M. N., Dominguez A. M., Dresser M. E. 1997. Ndj1, a meiotic telomere protein required for normal chromosome synapsis and segregation in yeast. *Science*. 276 : 1252—1255.
- Constantinou A., Chen X.-B., McGowan C. H., West S. C. 2002. Holliday junction resolution in human cells: two junction endonucleases with distinct substrate specificities. *EMBO J.* 21 : 5577—5585.
- Constantinou A., Davies A. A., West S. C. 2001. Branch migration and Holliday junction resolution catalyzed by activities from mammalian cells. *Cell*. 104 : 259—268.
- Cooper K. W. 1959. Cytogenetic analysis of major heterochromatic elements (especially Xh and Y) in *Drosophila melanogaster*, and the theory of «heterochromatin». *Chromosoma*. 10 : 535—588.
- Cox M. M. 1993. Relating biochemistry to biology: how the recombinational repair function of the recA system is manifested in its molecular properties. *BioEssays*. 15 : 617—623.
- Cox M. M. 2002. The nonmutagenic repair of broken replication forks via recombination. *Mutat. Res.* 510 : 107—120.
- Dernburg A. F., McDonald K., Moulder G., Barstead R., Dresser M., Villeneuve A. M. 1998. Meiotic recombination in *C. elegans* initiates by a conserved mechanism and is dispensable for homologous chromosome synapsis. *Cell*. 94 : 387—398.
- Dernburg A. F., Sedat J. W., Hawley R. S. 1996. Direct evidence of a role for heterochromatin in meiotic chromosome segregation. *Cell*. 86 : 135—146.
- Egel R. 1995. The synaptonemal complex and the distribution of meiotic recombination events. *Trends Genet.* 11 : 206—208.
- Engbrecht J., Hirsch J., Roeder G. S. 1990. Meiotic gene conversion and crossing over: their relationship to each other and to chromosome synapsis and segregation. *Cell*. 62 : 927—937.
- Feldman M. W., Christiansen F. B., Brooks L. D. 1980. Evolution of recombination in a constant environment. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 77 : 4838—4841.
- Flores-Rozas H., Kolodner R. D. 2000. Links between replication, recombination and genome instability in eukaryotes. *Trends Biochem. Sci.* 25 : 192—196.
- Game J. C. 2000. The *Saccharomyces* repair genes at the end of the century. *Mutat. Res.* 451 : 277—293.
- Gershenson S. 1933. Studies on the genetically inert region of the X-chromosome of *Drosophila*. I. Behaviour of an X-chromosome deficient for a part of its inert region. *J. Genet.* 28 : 297—313.
- Goyon C., Lichten M. 1993. Timing of molecular events in meiosis in *Saccharomyces cerevisiae*: stable heteroduplex DNA is formed late in meiotic prophase. *Mol. Cell. Biol.* 13 : 372—382.
- Grelon M., Vezon D., Gendrot G., Pelletier G. 2001. AtSPO11-1 is necessary for efficient meiotic recombination in plants. *EMBO J.* 20 : 589—600.
- Haaf T., Raderschall E., Reddy G., Ward D. C., Radding C. M., Golub E. I. 1999. Sequestration of mammalian Rad51-recombination protein into micronuclei. *J. Cell Biol.* 144 : 11—20.
- Hadany L., Beker T. 2003. Fitness-associated recombination on rugged adaptive landscapes. *J. Evol. Biol.* 16 : 862—870.

- Hanawalt P. C. 1966. The UV sensitivity of bacteria: its relation to the DNA replication cycle. *Photochem. Photobiol.* 5 : 1—12.
- Hasenkampf C. A. 1984. Synaptonemal complex formation in pollen mother cells of *Tradescantia*. *Chromosoma*. 90 : 275—284.
- Hawley R. S. 1988. Exchange and chromosomal segregation in eukaryotes. In: Genetic recombination / R. Kucherlapati, G. R. Smith (Eds). Washington, D. C.: Amer. Soc. Microbiol. 497—528.
- Higgins N. P., Kato K. H., Strauss B. S. 1976. A model for replication repair in mammalian cells. *J. Mol. Biol.* 101 : 417—425.
- Hiraoka Y. 1998. Meiotic telomeres: a matchmaker for homologous chromosomes. *Genes Cells*. 3 : 405—413.
- Hiraoka Y., Dernburg A. F., Parmelee S. J., Rykowski M. C., Agard D. A., Sedat J. W. 1993. The onset of homologous pairing during *Drosophila melanogaster* embryogenesis. *J. Cell Biol.* 120 : 591—600.
- Hollingsworth N. M., Ponte L., Halsey C. 1995. MSH5, a novel MutS homolog, facilitates meiotic reciprocal recombination between homologs in *Saccharomyces cerevisiae* but not mismatch repair. *Genes Develop.* 9 : 1728—1739.
- Hunter N., Kleckner N. 2001. The single-end invasion: an asymmetric intermediate at the double-strand break to double-holliday junction transition of meiotic recombination. *Cell*. 106 : 59—70.
- Jackson S. P. 2002. Sensing and repairing DNA double-strand breaks. *Carcinogenesis*. 23 : 687—696.
- Kadyk L. C., Hartwell L. H. 1992. Sister chromatids are preferred over homologs as substrates for recombinational repair in *Saccharomyces cerevisiae*. *Genetics*. 132 : 387—402.
- Karow J. K., Chakraverty R. K., Hickson I. D. 1997. The Bloom's syndrome gene product is a 3'—5' DNA helicase. *J. Biol. Chem.* 272 : 30 611—30 614.
- Keeney S., Giroux C. N., Kleckner N. 1997. Meiosis-specific DNA double-strand breaks are catalyzed by Spo11, a member of a widely conserved protein family. *Cell*. 88 : 375—384.
- Kleckner N. 1996. Meiosis: how could it work? *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 93 : 8167—8174.
- Kleff S., Kempf B., Sternglanz R. 1992. Identification and characterization of yeast mutants and the gene for a cruciform cutting endonuclease. *EMBO J.* 11 : 699—704.
- Klein S., Zenvirth D., Sherman A., Ried K., Rappold G., Simchen G. 1996. Double-strand breaks on YACs during yeast meiosis may reflect meiotic recombination in the human genome. *Nat. Genet.* 13 : 481—484.
- Koehler K., Hawley R., Sherman S., Hassold T. 1996. Recombination and non disjunction in flies and humans. *Hum. Mol. Genet.* 5 : 1495—1504.
- Kogoma T. 1997. Stable DNA replication: interplay between DNA replication, homologous recombination, and transcription. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 61 : 212—238.
- Kowalczykowski S. C., Dixon D. A., Eggleston A. K., Luder S. D., Rehrauer W. M. 1994. Biochemistry of homologous recombination in *Escherichia coli*. *Microbiol. Rev.* 58 : 401—465.
- Kuzminov A. 1995. Collapse and repair of replication forks in *Escherichia coli*. *Mol. Microbiol.* 16 : 373—384.
- Kuzminov A. 1999. Recombination; repair of DNA damage in *Escherichia coli* and bacteriophage lambda. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 63 : 751—813.
- Lim D. S., Hasty P. 1996. A mutation in mouse rad51 results in an early embryonic lethal that is suppressed by a mutation in p53. *Mol. Cell. Biol.* 16 : 7133—7143.
- Loidl J. 1990. The initiation of meiotic chromosome pairing: the cytological view. *Genome*. 33 : 759—778.
- Loidl J., Jones G. H. 1986. Synaptonemal complex spreading in *Allium*. I. Triploid *A. sphaerocephalon*. *Chromosoma*. 93 : 420—428.
- Loidl J., Klein F., Scherthan H. 1994. Homologous pairing is reduced but not abolished in asynaptic mutants of yeast. *J. Cell Biol.* 125 : 1191—1200.
- Ludwig T., Chapman D. L., Papaioannou V. E., Efstratiadis A. 1997. Targeted mutations of breast cancer susceptibility gene homologs in mice: lethal phenotypes of Brca1, Brca2, Brca1/Brca2, Brca1/p53 and Brca2/p53 nullizygous embryos. *Genes Develop.* 11 : 1226—1241.
- Lundin C., Erixon K., Arnaudeau C., Schultz N., Jenssen D., Meuth M., Helleday T. 2002. Different roles for nonhomologous end joining and homologous recombination following replication arrest in mammalian cells. *Mol. Cell. Biol.* 22 : 5869—5878.
- Maguire M. P. 1995. The relationship of homologous synapsis and crossing over in a maize inversion. *Genetics*. 137 : 281—288.
- Marec F. 1996. Synaptonemal complexes in insects. *Int. J. Insect Morphol. Embryol.* 25 : 205—233.
- McClintock B. 1951. Chromosome organization and genic expression. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 16 : 13—47.
- McGlynn P. 2004. Links between DNA replication and recombination in prokaryotes. *Curr. Opin. Genet. Develop.* 14 : 107—112.
- McKee B. D., Karpen G. H. 1990. *Drosophila* ribosomal DNA genes function as an X—Y pairing site during male meiosis. *Cell*. 61 : 81—82.
- McKee B. D., Lumsden S. E., Das S. 1993. The distribution of male meiotic pairing sites on chromosome 2 of *Drosophila melanogaster*: meiotic pairing and segregation of 2-Y transpositions. *Chromosoma*. 102 : 180—194.
- McKim K. S., Hayashi-Hagihara A. 1998. *mei-W68* in *Drosophila melanogaster* encodes a Spo11 homolog: evidence that the mechanism for initiating meiotic recombination is conserved. *Genes Develop.* 12 : 2932—2942.
- Michel B., Flores M. J., Viguera E., Grompone G., Seigneur M., Bidnenko V. 2001. Rescue of arrested replication forks by homologous recombination. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 98 : 8181—8188.
- Mizuta R., LaSalle J. M., Cheng H. L., Shinohara A., Oga-wa H., Copeland N., Jenkins N. A., Lalande M., Alt F. W. 1997. RAB22 and RAB163/mouse BRCA2: proteins that specifically interact with the RAD51 protein. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 94 : 6927—6932.
- Moens P. B., Freire R., Tarsounas M., Spyropoulos B., Jackson S. P. 2000. Expression and nuclear localization of BLM, a chromosome stability protein mutated in Bloom's syndrome, suggest a role in recombination during meiotic prophase. *J. Cell. Sci.* 113 : 663—672.
- Morgan T. H. 1912. Complete linkage in the second chromosome of the male of *Drosophila*. *Science*. 36 : 719—720.
- Morita T., Yoshimura Y., Yamamoto A., Murata K., Mori M., Yamamoto H., Matsushiro A. 1993. A mouse homologue of the *Escherichia coli* *recA* and *Saccharomyces cerevisiae* *RAD51* genes. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 90 : 6577—6580.
- Moynahan M. E., Chiu J. W., Koller B. H., Jasin M. 1999. BRCA1 controls homology-directed DNA repair. *Mol. Cell*. 4 : 511—518.
- Moynahan M. E., Pierce A. J., Jasin M. 2001. BRCA2 is required for homology-directed repair of chromosomal breaks. *Mol. Cell*. 7 : 263—272.
- Murray A. W., Szostak J. W. 1985. Chromosome segregation in mitosis and meiosis. *Annu. Rev. Cell Biol.* 1 : 289—315.
- Nag D. K., Petes T. D. 1993. Physical detection of heteroduplexes during meiotic recombination in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Mol. Cell. Biol.* 13 : 2324—2331.
- Nairz K., Klein F. 1997. mre11S—A yeast mutation that blocks double-strand-break processing and permits nonhomologous synapsis in meiosis. *Genes Develop.* 11 : 2272—2290.
- Neff N. F., Ellis N. A., Ye T. Z., Noonan J., Huang K., Sanz M., Proytcheva M. 1999. The DNA helicase activity of BLM is necessary for the correction of the genomic instability of bloom syndrome cells. *Mol. Biol. Cell*. 10 : 665—676.
- Oram M., Keeley A., Tsaneva I. 1998. Holliday junction resolvase in *Schizosaccharomyces pombe* has identical endonuclease activity to the Cce1 homolog Ydc2. *Nucl. Acids Res.* 26 : 594—601.
- Otto S. P., Lenormand T. 2002. Resolving the paradox of sex and recombination. *Nat. Rev. Genet.* 3 : 252—261.
- Padmore R., Cao L., Kleckner N. 1992. Temporal comparison of recombination and synaptonemal complex formation during meiosis in *S. cerevisiae*. *Cell*. 66 : 1239—1256.

- Paques F., Haber J. E.* 1999. Multiple pathways of recombination induced by double-strand breaks in *Saccharomyces cerevisiae*. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 63 : 349—404.
- Petronczki M., Siomos M. F., Nasmyth K.* 2003. Un Ménage à Quatre: the molecular biology of chromosome segregation in meiosis. *Cell.* 112 : 423—440.
- Pittman D. L., Cobb J., Schimenti K. J., Wilson L. A., Cooper D. M., Brignull E., Handel M. A., Schimenti J. C.* 1998. Meiotic prophase arrest with failure of chromosome synapsis in mice deficient for Dmc1, a germline-specific RecA homolog. *Mol. Cell.* 1 : 697—705.
- Raderschall E., Golub E. I., Haaf T.* 1999. Nuclear foci of mammalian recombination proteins are located at single-stranded DNA regions formed after DNA damage. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 96 : 1921—1926.
- Rappold G. A.* 1993. The pseudoautosomal regions of the human sex chromosomes. *Hum. Genet.* 92 : 315—324.
- Ricve W. R.* 2002. Experimental tests of the adaptive significance of sexual recombination. *Nat. Rev. Genet.* 3 : 241—251.
- Rockmill B., Roeder G. S.* 1990. Meiosis in asynaptic yeast. *Genetics.* 126 : 563—574.
- Rockmill B., Sym M., Scherthan H., Roeder G. S.* 1995. Roles for two RecA homologs in promoting meiotic chromosome synapsis. *Genes. Develop.* 9 : 2684—2695.
- Roeder G. S.* 1995. Sex and the single cell: meiosis in yeast. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 92 : 10 450—10 456.
- Roeder G. S.* 1997. Meiotic chromosomes: it takes two to tango. *Genes Develop.* 11 : 2600—2621.
- Romanienko P. J., Camerini-Otero R. D.* 1999. Cloning, characterization, and localization of mouse and human SPO11. *Genomics.* 61 : 156—169.
- Romanienko P. J., Camerini-Otero R. D.* 2000. The mouse Spo11 gene is required for meiotic chromosome synapsis. *Mol. Cell.* 6 : 975—987.
- Ross-Macdonald P., Roeder G. S.* 1994. Mutation of a meiosis-specific MutS homolog decreases crossing over but not mismatch correction. *Cell.* 79 : 1069—1080.
- Schild D., Lio Y.-C., Collins D. W., Tsomondo T., Chen D. J.* 2000. Evidence for simultaneous protein interactions between human Rad51 paralogs. *J. Biol. Chem.* 275 : 16 443—16 449.
- Schwacha A., Kleckner N.* 1995. Identification of double Holliday junctions as intermediates in meiotic recombination. *Cell.* 83 : 783—791.
- Schwacha A., Kleckner N.* 1997. Interhomolog bias during meiotic recombination: meiotic functions promote a highly differentiated interhomolog-only pathway. *Cell.* 90 : 1123—1135.
- Scully R., Chen J., Plug A., Xiao Y., Weaver D., Feunteun J., Ashley T., Livingston D. M.* 1997. Association of BRCA1 with Rad51 in mitotic and meiotic cells. *Cell.* 88 : 265—275.
- Seigneur M., Bidnenko V., Ehrlich S. D., Michel B.* 1998. RuvAB acts at arrested replication forks. *Cell.* 95 : 419—430.
- Sharples G. J., Leach D. R. F.* 1995. Structural and functional similarities between the SbcCD proteins of *Escherichia coli* and the Rad50 and Mre11 (Rad32) recombination and repair proteins of yeast. *Mol. Microbiol.* 17 : 1215—1220.
- Sherman J. D., Stack S. M., Anderson L. K.* 1989. Two-dimensional spreads of synaptonemal complexes from solanaceous plants. IV. Synaptic irregularities. *Genome.* 32 : 743—753.
- Shinohara A., Ogawa H., Matsuda Y., Ushio N., Ikeo K., Ogawa T.* 1993. Cloning of human, mouse and fission yeast recombination genes homologous to *RAD51* and *recA*. *Nature Genet.* 4 : 239—243.
- Shinohara A., Ogawa H., Ogawa T.* 1992. Rad51 protein involved in repair and recombination in *S. cerevisiae* is a RecA-like protein. *Cell.* 69 : 457—470.
- Skalka A.* 1974. A replicator's view of recombination (and repair). In: *Mechanisms in recombination* / R. F. Grell (Ed.). New York: Plenum Press. 421—432.
- Smith K. N., Nicolas A.* 1998. Recombination at work for meiosis. *Curr. Opin. Genet. Develop.* 8 : 200—211.
- Smithies O., Powers P. A.* 1986. Gene conversions and their relation to homologous chromosome pairing. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B.* 312 : 291—302.
- Sonoda E., Sasaki M. S., Buerstedde J.-M., Bezzubova O., Shinohara A., Ogawa H., Takata M., Yamaguchi-Iwai Y., Takeda S.* 1998. Rad51 deficient vertebrate cells accumulate chromosomal breaks prior to cell death. *EMBO J.* 17 : 598—608.
- Sonoda E., Takata M., Yamashita Y. M., Morrison C., Takeda S.* 2001. Homologous DNA recombination in vertebrate cells. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 98 : 8388—8394.
- Storlazzi A., Xu L., Schwacha A., Kleckner N.* 1996. Synaptonemal complex (SC) component Zip1 plays a role in meiotic recombination independent of SC polymerization along the chromosomes. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 93 : 9043—9048.
- Sun H., Treco D., Schultes N. P., Szostak J. W.* 1989. Double-strand breaks at an initiation site for meiotic gene conversion. *Nature.* 338 : 87—90.
- Sun H., Treco D., Szostak J. W.* 1991. Extensive 3'-overhanging, single-stranded DNA associated with the meiosis-specific double-strand breaks at the ARG4 recombination initiation site. *Cell.* 64 : 1155—1161.
- Sung P.* 1997. Function of yeast Rad52 protein as a mediator between replication protein A and the Rad51 recombinase. *J. Biol. Chem.* 272 : 28 194—28 197.
- Sym M., Roeder G. S.* 1994. Crossover interference is abolished in the absence of a synaptonemal complex protein. *Cell.* 79 : 283—292.
- Szostak J. W., Orr-Weaver T. L., Rothstein R. J., Stahl F.* 1983. The double-strand-break repair model for recombination. *Cell.* 33 : 25—35.
- Takata M., Sasaki M. S., Tachiiri S., Fukushima T., Sonoda E., Schild D., Thompson L. H., Takeda S.* 2001. Chromosome instability and defective recombinational repair in knockout mutants of the five Rad51 paralogs. *Mol. Cell. Biol.* 21 : 2858—2866.
- Tarsounas M., Morita T., Pearlman R. E., Moens P. B.* 1999. Rad51 and Dmc1 form mixed complexes associated with mouse meiotic chromosome cores and synaptonemal complexes. *J. Cell Biol.* 147 : 207—219.
- Tashiro S., Walter J., Shinohara A., Kamada N., Cremer T.* 2000. Rad51 accumulation at sites of DNA damage and in postreplicative chromatin. *J. Cell Biol.* 150 : 283—291.
- Thacker J.* 1999. The role of homologous recombination processes in the repair of severe forms of DNA damage in mammalian cells. *Biochimie.* 81 : 77—85.
- Thompson D. A., Stahl F. W.* 1999. Genetic control of recombination partner preference in yeast meiosis: isolation and characterization of mutants elevated for meiotic unequal sister-chromatid recombination. *Genetics.* 153 : 621—641.
- Tzuzuki T., Fujii Y., Sakumi K., Tominaga Y., Nakao K., Sekiguchi M., Matsushiro A., Yoshimura Y., Morita T.* 1996. Targeted disruption of the Rad51 gene leads to lethality in embryonic mice. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 93 : 6236—6240.
- Villeneuve A. M., Hillers K. J.* 2001. Whence meiosis? *Cell.* 106 : 647—650.
- Von Wettstein D., Rasmussen S. W., Helm P. B.* 1984. The synaptonemal complex in genetic segregation. *Annu. Rev. Genet.* 18 : 331—413.
- Wandall A., Svendsen A.* 1985. Transition from somatic to meiotic pairing and progression changes of the synaptonemal complex in spermatocytes of *Andes aegypti*. *Chromosoma.* 92 : 254—264.
- Weiner B. M., Kleckner N.* 1994. Chromosome pairing via multiple interstitial interactions before and during meiosis in yeast. *Cell.* 77 : 977—991.
- Weismann A.* 1889. The significance of sexual reproduction in the theory of natural selection. In: *Essays upon heredity and kindred biological problems* / E. B. Poulton, S. Schönland, A. E. Shipley (Eds). Oxford: Clarendon Press. 251—332.
- West S. C.* 1997. Processing of recombination intermediates by the RuvABC proteins. *Annu. Rev. Genet.* 31 : 213—244.
- West S. C.* 2003. Molecular views of recombination proteins and their control. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 4 : 435—445.

Whitby M. C., Dixon J. 1997. A new Holliday junction resolving enzyme from *Schizosaccharomyces pombe* that is homologous to Cce1 from *Saccharomyces cerevisiae*. *J. Mol. Biol.* 272 : 509—522.

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. *Mol. Cell.* 1 : 707—718.

Yoshimura Y., Morita T., Yamamoto A., Matsushiro A. 1993. Cloning and sequence of the human recA-like gene cDNA. *Nucl. Acids Res.* 21 : 1665.

Yu V. P., Koehler M., Steinlein C., Schmid M., Hanakahi L. A., van Gool A. J., West S. C., Venkitaraman A. R., 2000. Gross chro-

mosomal rearrangements and genetic exchange between non-homologous chromosomes following BRCA2 inactivation. *Genes Develop.* 14 : 1400—1406.

Yu X., Jacobs S. A., West S. C., Ogawa T., Egelman E. H. 2001. Domain structure and dynamics in the helical filaments formed by RecA and Rad51 on DNA. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 98 : 8419—8424.

Zickler D., Kleckner N. 1998. The leptotene-zygotene transition of meiosis. *Annu. Rev. Genet.* 32 : 619—697.

Zickler D., Kleckner N. 1999. Meiotic chromosomes: integrating structure and function. *Annu. Rev. Genet.* 33 : 603—754.

Поступила 27 II 2006

MOLECULAR MECHANISM OF HOMOLOGOUS RECOMBINATION IN MEIOSIS:  
ORIGIN AND BIOLOGICAL SIGNIFICANCE

*E. V. Babynin*

Kazan State University; e-mail: Edward.Babynin@ksu.ru

Sexual reproduction prevails among eukaryotic organisms. The problem of advantage of sexual reproduction over asexual reproduction remains a subject of not stopping discussions. According to one of the hypotheses, sexual reproduction and homologous recombination which accompanies gamete formation during meiosis has arisen to increase genetic variability and, as consequence, a fitness of organisms. Many researches show that homologous recombination play an important role in reparation of DNA in various groups of organisms irrespective of the way of their reproduction. Involvement of recombination in meiosis, however, is impossible to explain only by DNA repair functions. The hypothesis, that a recombination in the course of sexual process is a source of variability, also is not capable to explain existence of this process well. There is convincing evidence that the homologous recombination in meiosis is necessary for formation of bivalents. A physical connection between homologous chromosomes that is formed by recombination is required for correct chromosome segregation during meiotic division and formation of gametes of full value.