

文章编号: 1007-7847(1999)03-0195-08

减数分裂的机制及其研究进展^{*}

石东乔, 陈正华

(中国科学院 遗传研究所, 中国北京 100101)

摘 要: 减数分裂是有性生殖过程中的关键步骤, 近年来, 借助于先进的分子生物学技术, 通过对一些模式生物的研究, 在减数分裂染色体相互作用、周期调控等方面取得了重要的研究成果, 进一步形成了对其分子机制的某些认识. 为此, 对减数分裂的机制及其研究进展进行了综述.

关键词: 减数分裂; 同源染色体; 调控

中图分类号: Q 813. 4; Q 756 文献标识码: A

Mechanism and Research Progress of Meiosis

SHI Dong-qiao, CHEN Zheng-hua

(Institute of Genetics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

Abstract: Meiosis is the key step of sexual reproduction. Great progress has been made in interaction between chromosomes, cycle regulation and so on during meiosis with the aid of molecular biology methods. Thus the molecular mechanism of meiosis became clearer than before. Some relative research advances were summarized in this review.

Key words: meiosis; homologue; regulation

有性生殖是通过雌雄配子的融合, 把父母双方的遗传物质混在一起的生殖方式, 它具有遗传的稳定性, 同时又增加了诸多新的变异. 而减数分裂便是有性生殖的前提, 在其第一轮分裂(减数分裂 I)中有一个相当长的前期, 大多数生物体在此阶段都要经历同源染色体相互识别、配对、联会、遗传重组等过程, 在后期 I 同源染色体被分向相反的两极, 染色体数目减半; 而第二轮分裂(减数分裂 II)则是一个相对简单的等数分裂的过程.

近年来, 随着细胞生物学及分子生物学研究方法的不断改进, 以及对模式生物体的不断优化选择, 人们在减数分裂机制的研究上取得了瞩目的进展, 本文就以下几个方面进行综述.

* 收稿日期: 1998-12-23; 修回日期: 1999-05-10

作者简介: 石东乔(1973-), 女, 河北无极人, 博士, 从事植物分子遗传学的研究, E-mail: dqshi@bj.col.com.cn; 陈正华(1932-), 女, 北京市人, 研究员, 博士生导师.

1 姐妹染色单体间的相互联系及作用

减数分裂细胞与有丝分裂细胞相似,大约早在 S 期,姊妹染色单体便建立了联系. 在前期 I 的较早阶段,染色单体的染色质纤维都被精确地盘绕成环状,每个环的基部都与一个中空的轴相连,两个姊妹染色单体的染色质纤维环排列在轴的同侧,形成一个线型的排列结构,这种“肩并肩”的形式,可能是通过拓扑异构酶介导的周边染色质环的链状排列而得以维持. 这种作用方式使两个姊妹染色单体的轴联为一体,既方便了两者之间的相互作用,也可能促进了两个姊妹染色单体相联的着丝粒的发育^[1]. 而在有丝分裂细胞中,两个姊妹染色单体的轴是分开的,虽然染色质纤维环也紧密排列在一起,但它们位于两个轴的两侧.

2 同源染色体间的相互作用

2.1 同源染色体的配对

同源染色体的配对涉及到一个在基因组范围内搜索同源区段的过程. 两个同源染色体首先“共定位(colocalization)”到一个共同的空间领域,之后便是“共排列(coalignment)”^[2]. 这两个步骤是通过一个间隙相互作用(interstitial interaction)的过程而进行的,这种相互作用最初是不稳定的、易变的,但不适当的并列和缠绕逐渐消失,最后只有那些合适的排列变得稳定而长久. Weiner 等认为这是由直接的、蛋白质促进的 DNA-DNA 相互作用诱导的^[1],在这个搜索过程中,大部分或所有的 DNA 都可探测基因组中其他的全部序列. 例如一个酵母基因插入到另一位置,在减数分裂中,插入区段和它的正常位置处的同源序列可以配对,并有效地诱导重组,有时,这种重组频率相当于同等的正常位置上发生重组的频率^[3].

在许多物种的染色体上存在大量的配对位点,而且某个位点的配对会促进其他染色体区段的配对. 蠕虫的每个染色体上都有一个单独的、对于促进整个染色体的重组和联会不可或缺的位点^[4],被称为同源染色体识别区(homolog recognition region, HRR),它常位于染色体的一端,是一个易被接近的 DNA 区域;另外,对于花束期染色体行为以及染色体末端蛋白质的研究提示,端粒在染色体配对中具有重要作用,而一个缺少端粒的环形染色体,不能与其线形的同源染色体配对.

2.2 同源染色体的联会

同源染色体在联会(synapsis)过程中,其侧面紧密相贴,形成联会复合体(synaptonemal complex),简称 SC. 通过研究,已经克隆了几种编码 SC 横丝组分的基因,包括:裂殖酵母中的 ZIP1 基因,大鼠的 SCP1 基因,以及仓鼠、小鼠和人的与 SCP1 同源的序列,其他的定位于 SC 中间区的蛋白质还有 SC65 和 SC48^[5,6].

在 SC 侧生组分的研究上,发现其中一个较典型的成分是仓鼠的 Cor1 蛋白和大鼠中的 SCP3 蛋白的同源物,它们都是减数分裂特异性的蛋白质,不但位于未联会的姊妹染色单体形成的轴心组分(axial element)上,而且也位于成熟的 SC 侧生组分,还对减数分裂中的同源染色体分离起作用^[6]. 构成侧生组分的其他成分还有裂殖酵母的 Red1 蛋白质和 Hop1 蛋白质^[7],大鼠的 SCP2 基因编码的 170KD 的蛋白质^[8]等. 研究发现,拓扑异构酶 II,不仅是有丝分裂染色体骨架的一个成分,而且也位于 SC 的侧生组分上^[9].

SC 在之后的同源染色体交换中起到一个中心支架作用,它是绝大多数生物体的染色体发生交叉和交换的必要条件,联会一旦形成即发生交换.

2.3 同源染色体的重组

重组(recombination)是指在减数分裂中发生的所有的交换事件,它与细胞学上可见的交叉具有前后关系,在具有较大染色体的机体中,减数重组事件也可以通过细胞学上可见的交叉(chiasma)来检测。

2.3.1 影响同源染色体间重组的因素

在真核生物的减数分裂中,同源染色体之间重组事件的发生有着严格的时序性,而且受诸多因素的影响。

在不同的物种之间,染色质的包装密度是不同的,联会所形成的 SC 长度与染色质的包装密度呈负相关。一般说来,染色质包装密度越大则交换的频率越低。例如,酵母的平均重组频率大约是人的 300 倍,而比较每一个 SC 单位长度所含的 DNA 量,人则是酵母的 25 倍^[10]。研究发现,女人的 SC 的长度及重组频率都是男人的两倍^[11]。但是如果将人的 DNA 导入酵母,其包装比率与重组频率将与酵母的 DNA 一致^[10]。

同时,减数重组的发生在真核生物基因组中并不是均衡分布的,那些重组频率显著高于整个基因组平均频率的位点,称为重组热点(recombination hot spot)。在裂殖酵母中,ARG4 和 HIS4 热点均位于基因的启动子区域,但热点活性并不是转录依赖性的,因为改变 ARG4 或 HIS4 的 mRNA 水平并不同时影响基因转换的频率,研究表明这些因子之间在接受信息方面是顺式作用的^[12]。而且,一些基本的转录因子,如 Bas1, Bas2, 和 Rap1 与其上游序列的结合也是热点活性所必需的^[13,14],因此推测染色质结构及与其他染色体元件的相互作用对于重组热点的活性与位置都有影响。

M26 是在芽殖酵母中发现的一个重组热点,其活性依赖于一个特异的 DNA 序列:5'-ATGACGT-3' 这个序列是一个异二聚体蛋白质 Mts1/Mts2 的结合位点,并且此异二聚体蛋白质的活性为热点活性所必需^[15]。

在真菌中研究的其他重点热点还有 PYK 和 CYS3 等^[16]。

除真菌外,其他生物体热点活性的分子基础知之甚少。在许多生物体中,重组集中发生在基因密集的区域。而在另外的一些物种,重组优先发生在基因缺乏的区域,Thuriaux 认为减数重组只在“结构基因(structural genes)”内发生^[17]。在雄性小鼠和男人中,交换高频率地发生在端粒附近,研究表明其交换机制可能具有一定的特殊性^[18]。另外,哺乳动物 X 和 Y 染色体之间配对和交换的假常染色体区域(pseudoautosomal region),亦是一个特殊的重组热点^[19]。

此外,减数分裂中的交换难于在彼此相距很近的地方发生,它们之间存在着相互干扰作用。因此推测,在交换干扰中可能包含了一个抑制信号,它可以从一个交换位点向邻近的潜在交换位点转移。而 SC 在这种信号传递中可能起着重要作用:ZIP1 是在减数分裂时期特异表达的一个基因,它编码的蛋白质是 SC 的一个组成成分。它的突变使得 SC 无法形成,但同时也解除了交换干扰。其他一些现象,也从不同角度反映了 SC 在交换干扰中的作用^[20]。

在减数分裂中,虽然交换干扰使每个二价体通常只产生 1~2 个交换,但是一对同源染色体之间不发生干扰的可能性也是非常小的,这个概率常常低于 0.1%。一般地,非姊妹染色单体之间发生重组的频率大约是姊妹染色单体之间发生交换的 3~10 倍^[21]。一些研究表明,与 SC 相关联的蛋白质,尤其是 Red1, Dmcl, Hop1 等,在特异地促进非姊妹染色单体交换方面,起了一定作用^[8]。而在能进入减数分裂的单倍体酵母中,姊妹染色单体之间的交换

也明显增加,这意味着在缺乏同源染色体相互作用的情况下,对姊妹染色单体重组的正常抑制作用降低^[22].

2.3.2 重组节

联会复合体为重组事件提供所需的结构框架,但可能并不直接参与重组.活泼的重组过程被认为是由大的重组节(recombination nodules)所介导的.

重组节是在 SC 中出现的球形、椭圆形或棒形的蛋白质集合体,直径 90nm,是一种含有多种酶的重组机器,横跨 100nm 的 SC 宽度,将非姊妹染色单体 DNA 局部区域结合在一起,通过它发生活跃的重组过程.而且重组节的数目与双线期出现的交叉数大体相等,其在 SC 上的分布与交叉变化的分布基本一致. Carpenter 等将其分为早期重组节(early recombination nodules)和晚期重组节(late recombination nodules)^[23].早期重组节出现在细线期或偶线期,数量丰富,有时外形不尽相同,一般认为它标志着所有的链之间相互作用的位点,而晚期重组节出现在粗线期,它是多酶复合体,促进交换的发生,而且与交换的数量和分布有一致性,一般代表那些最终表现为交换型的链之间的相互作用. Dmcl 和 Rad51 是早期重组节中重要的蛋白质成分,而晚期重组节中则可能含有 Msh4 和 Mlh1 等成分^[24].

2.3.3 减数分裂特异性的双链断裂与重组的关系

减数分裂特异性的双链断裂(meiosis-specific double-strand breaks),简称 DSBs,是重组过程中发生的一个极其重要的现象,研究认为减数分裂重组是由 DSBs 起始的^[25].

所有被研究的 DSBs 位点,无论是自然的还是人为的,都位于染色质对 DNaseI 和 Mnase 的超敏感区,它易于在 DNA 裸露的核小体缺乏或解体的部位发生.研究结果表明,虽然染色质结构的变化影响着 DSBs 的频率和位置,但 DSBs 的发生并不依赖于基因的转录状态.另外,其他的一些因素对于 DSBs 位点的决定也具有重要作用,例如,具有对核酸酶相似程度的超敏感性位点,便可能表现出显著不同的 DSBs 发生频率;强 DSBs 位点容易通过顺式作用抑制附近的 DSBs 位点;而且,病毒序列插入基因组的位置也可影响本区域的 DSBs 的发生频率^[25].

为了进一步研究 DSBs 形成的分子机制, de Messy 等在核苷酸水平上确定了 DSBs 在转换热点 CYS3 中的位置,发现在 CYS3 基因启动子区域内,有许多密度及间隔不同的 DSBs 位点,但它们之间并没有、或极少具有序列特异性;他们还发现,DSBs 的裂口是由平头切割所形成的^[26],另外, Wu 和 Lichten 的研究结果表明,在酵母基因组的重组热点处,具有最高的 DSBs 发生频率,所有的 DSBs 位点都恰好位于一个开放阅读框的上游^[25].

Szostak 及 Sun 等^[27]提出的减数分裂重组 DSBs 修复模型认为,某一染色单体上减数分裂特异性的 DNA 双链断裂后,其缺口处的两个 5' 端很快地被外切核酸酶切除,留下 3' 末端游离的单链尾巴,随后单链末端侵入一完整的非姊妹染色单体双链 DNA 中,并以后者为模板进行 DNA 的修复合成,在此过程中可进行链的分支迁移,形成双 Holliday 联合体(double holliday junctions),对双 Holliday 联合体的不同拆分,可以形成交换型或非交换型的产物.

以上模型与有丝分裂中 DNA 重组模型有许多相似之处,而通过对裂殖酵母减数分裂的研究,确实也发现了一类基因,它们对有丝分裂和减数分裂都至关重要. RAD50-57 系列基因在有丝分裂 DNA 损伤修复中起作用,为 DNA 的重组修复所必需;在减数分裂中,位点特异的 DSBs 是重组的一个显著特征,在处理这些 DSBs 中涉及到了 RAD50-57 基因组合,

其中, *RAD50* 在减数重组的很早时期起作用, 而其他的 *RAD* 基因则在较晚的时期发挥作用^[28]. 另外, 减数分裂重组尚需要另外一类基因, 它们一般只在减数分裂细胞中特异性地表达, 其中包括 *SPO11*, *ME14*, *MRE1-4*, *HOP1* 和 *RED1* 等^[29].

2.3.4 交叉

交叉(chiasma)是从形态学角度提出同源染色体之间在粗线期发生了交换的证据. 它与非姊妹染色单体之间发生相互断裂与重接的位点一致. 减数分裂过程中, 交叉在染色体分离中起着重要作用, 它在后期 I 之前一直将父本和母本同源染色体联系在一起, 发挥着通常有丝分裂中着丝粒的作用. 而且, 在染色体的中期定位方面, 交叉也具有特殊作用: 微管对染色体的牵拉作用被交叉所抵制, 二者相互拮抗所形成的机械张力使动原体蛋白去磷酸化, 机械信号便转变成了化学信号, 指导细胞进行之后的程序^[12].

3 减数分裂周期的调控

3.1 细胞从有丝分裂向减数分裂的转变

在真核生物信号传递途径中, 蛋白激酶被认为是控制细胞有丝分裂和分化的一个成分. 在裂殖酵母中, 生殖分化的精确执行既需要营养与交配型信号传导途径的统一, 也需要激酶的调节. 但两种情况下可使细胞不顾减数分裂对营养信号和交配型的要求, 而径直启动减数分裂程序: *ran1*⁺ 激酶的激活, 或者 *mei3*⁻ 基因的表达. 完全抑制 *ran1*⁺ 的活性可以有效地使细胞从有丝分裂周期转入减数分裂, 因此推测 *ran1*⁺ 激酶抑制了细胞的有丝分裂周期, 而它的失活又很可能激活了减数分裂特异性基因(包括 *Stell*⁺ 基因和 *mei3*⁺ 基因)的表达^[30].

在多细胞生物中, 减数分裂是在特殊类型的细胞中进行的, 其发生受到体内外诸多因素的影响, 其调控机理目前尚知之甚少.

3.2 减数分裂过程中的检验点机制

与有丝分裂细胞周期相类似, 减数分裂也采用检验点机制来调控周期内各事件的发生, 其中, 重组检验点和中期检验点是两个重要的闸门.

3.2.1 重组检验点

减数分裂前期染色体代谢的缺陷可使细胞活动停滞, 而重组过程调控的特异性, 又可使细胞通过一个检验点机制来感受同源染色体间重组复合体的状态^[31].

重组检验点的存在, 保证了只有在重组中间产物解体之后, 细胞才能结束粗线期, 进入双线期. 在裂殖酵母中, 几种基因(如 *ZIP1*, *DMC1*, *SAE3*)的突变都会引起重组缺陷, 而且还会使细胞停滞在粗线期, 这些突变体中 DSBs 未修复或 Holliday 中间体未拆分, 而重组中间物在细胞中的积累, 阻止了后面程序的进行^[32]. Xu 等则认为重组检验点控制着重组中间产物, 这种中间产物与染色体区段和 SC 相联的蛋白质有关^[33].

在有丝分裂细胞中, DNA 的损伤可以通过检验点调控而使细胞分裂活动停滞, 而多细胞生物体中的 *ATM* 基因则是这个检验点基因群中的一员^[34], 另外, *CDC28*, *CDC36*, *CDC39* 等控制有丝分裂周期的其他一些基因, 在裂殖酵母减数分裂重组方面, 也有重要的调节作用^[35].

3.2.2 中期检验点

在中期 I, 同源染色体在交叉位点相联系, 又被微管所牵拉而趋向两极, 两者拮抗产生了机械张力, 而与动粒相连的蛋白质则能感受这种张力, 并适当地磷酸化或去磷酸化, 将机

械信号转变为化学信号,传递给中期检验点,以作出相应的调控,避免在所有染色体都正确定位之前结束中期 I^[12].

通过对小鼠的研究发现,在控制减数分裂行为方面,雌性与雄性相比,具有性别特异的低效性^[36]. 这可能也从侧面解释了为何人的非整倍体胎儿,大多数是由卵细胞在减数分裂时染色体的错误分离所造成^[37].

4 结束语

在生物学领域,减数分裂一直是研究的焦点,因为对此问题的探讨,直接关系到胚胎发育、遗传病诊治、品种改良等诸多方向的发展. 近年来,由于分子生物学手段的发展,使遗传学上许多问题的研究取得了重大突破,人们在原有的细胞学基础上,进一步形成了对减数分裂分子机制的某些认识. 通过对一些模式生物如真菌、果蝇、鼠的研究,获得了许多有关减数分裂的信息,克隆了一大批关键基因,分离出了相当数量的酶和蛋白质. 但是,由于各种研究手段的限制,目前对于减数分裂分子方面的认识,仍处于比较模糊的阶段,尚需在减数分裂周期的调控、染色体行为、某些重要的蛋白质分离、有关抗体的制备、不同生物体间减数分裂的差异、减数分裂与进化的关系等方面开展更为深入的研究. 相信在不久的将来,人们对于减数分裂的了解会迈上更高台阶.

参考文献:

- [1] KLECKNER N. Meiosis: How could it work? [J]. Proc Natl Acad Sci, 1996, 93: 8167-8174.
- [2] SCHERTHAN H, BAHLER J, KOHLI J. Dynamics of chromosome organization and pairing during meiotic prophase in fission yeast [J]. J Cell Biol, 1994, 127: 273-285.
- [3] MURTI J R, BUMBULIS M, SCHIMENTI J C. Gene conversion between unlinked sequences in the germline of mice [J]. Genetics, 1994, 137: 837-843.
- [4] ZETKA M, ROSE A. The genetics of meiosis in *Caenorhabditiselegans* [J]. Trends Genet, 1995, 11: 27-31.
- [5] LIU J G, YUAN L, BRUNDELL E, *et al.* Localization of the N-terminus of SCP1 to the central element of the synaptonemal complex and evidence for direct interaction between the N-termini of SCP1 molecules organized head-to-head [J]. Exp Cell Res, 1996, 226: 11-19.
- [6] MEU WISSEN R L J, MEERTS I, HOOVERS J M N, *et al.* Human synaptonemal complex protein 1 (SCP1): Isolation and characterization of the cDNA and chromosomal localization of the gene [J]. Genomics, 1997, 39: 377-384.
- [7] SMITH A V, ROEDER G S. The yeast Red¹ protein localizes to the cores of meiotic chromosomes [J]. J Cell Biol, 1997, 957-967.
- [8] HEYTING C. Synaptonemal complexes: Structure and function [J]. Curr Opin Cell Biol, 1996, 8: 389-396.
- [9] MOENS P, EARNSHAW W C. Anti-topoisomerase II recognizes meiotic chromosome cores [J]. Chromosoma, 1989, 98: 317-322.
- [10] LOIDL J, SCHERTHAN H, DUNNEN T D, *et al.* Morphology of a human-derived YAC in yeast meiosis [J]. Chromosoma, 1995, 104: 183-188.
- [11] WALLACE B M N, Hulten M A. Meiotic chromosome pairing in the normal human female [J]. Ann Hum Genet, 1985, 49: 215-226.

- [12] NICKLAS R B, WARD S C, GORBSKY G J. Kinetochore chemistry is sensitive to tension and may link mitotic forces to a cell cycle checkpoint [J]. *J Cell Biol*, 1995, 130: 929-939.
- [13] WHITE M A, OMINSKA M D, PETES T D. Analysis of meiotic recombination events near a recombination hotspot in the yeast *Saccharomyces cerevisiae* [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 1993, 90: 6621-6625.
- [14] WHITE M A, WIERDL M, DETLOFF P, *et al.* DNA-binding protein Rap1 stimulates meiotic recombination at the *HIS4* locus in yeast [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 1991, 88: 9755-9759.
- [15] FOX M E, VIRGIN J B, METZGER J, *et al.* Position and orientation-independent activity of the *Schizosaccharomyces pombe* meiotic recombination hot spot *M26* [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 1997, 94: 7445-7446.
- [16] CHEREST H, SURDIN-KERJAN Y. Genetic analysis of a new mutation conferring cysteine auxotrophy in *Saccharomyces cerevisiae*: updating of the sulfur metabolism pathway [J]. *Genetics*, 1992, 130: 51-58.
- [17] BARNES T M, KOHALA Y, COUSON A, *et al.* Meiotic recombination, noncoding DNA and genomic organization in *Caenorhabditis elegans elegans* [J]. *Genetics*, 1995, 141: 159-179.
- [18] ASHLEY T. Mammalian meiotic recombination: A reexamination [J]. *Hum Genet*, 1994, 94: 587-593.
- [19] RAPPOLD G A. The pseudoautosomal regions of the human sex chromosomes [J]. *Hum Genet*, 1993, 92: 315-324.
- [20] BAHLER J, WYLER T, LOIDL J, *et al.* Unusual nuclear structures in meiotic prophase of fission yeast: A cytological analysis [J]. *J Cell Biol*, 1993, 121: 241-256.
- [21] PETES T D, PUKKILA P J. Meiotic sister chromatid recombination [J]. *Adv Genet*, 1995, 33: 41-62.
- [22] LOIDL J, NAIRZ K. Karyotype variability in yeast caused by nonallelic recombination in haploid meiosis [J]. *Genetics*, 1997, 146: 79-88.
- [23] CARPENTER A T C. Thoughts on recombination nodules, meiotic recombination, and chiasmata. Genetic recombination [M]. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1988, 529-548.
- [24] HUNTER N, BORTS R H. Mlh1 is unique among mismatch repair proteins in its ability to promote crossing over during meiosis [J]. *Genes & Dev*, 1997, 11: 1573-1582.
- [25] WU T C, LICHTEN M. Meiosis-induced double-strand break sites determined by yeast chromatin structure [J]. *Science*, 1994, 263: 515-518.
- [26] de MASSY B, ROCCO V, NICOLAS A. The nucleotide mapping of DNA double-strand breaks at the *CYS3* initiation site of meiotic recombination in *Saccharomyces cerevisiae* [J]. *EMBO J*, 1995, 14: 4589-4598.
- [27] SUN H, TRECO D, SZOSRALK J W. Extensive 3' over-hanging, single-stranded DNA associated with the meiosis-specific double-strand breaks at the *ARG4* recombination initiation site [J]. *Cell*, 1991, 64: 1151-1161.
- [28] SHINOHARA A, OGAWA H, OGAWA T. Red51 protein involved in repair and recombination in *S. Cerevisiae* is a RecA-like protein [J]. *Cell*, 1992, 69: 457-470.
- [29] MENEES T M, ROEDER G S. Ataxia-telangiectasia and cellular response to DNA damage. [J]. *Genetics*, 1989, 123: 675-682.
- [30] WILLER M, HOFFMANN L, STYRKARDOTTIR, *et al.* Two-step activation of meiosis by the *mat1* locus in *Schizosaccharomyces pombe* [J]. *Mol Cell Biol*, 1995, 15: 4964-4970.

- [31] XU Y, ASHLEY T, BRAINERD E E, *et al.* Targeted disruption of ATN leads to growth retardation, chromosomal fragmentation during meiosis, immune defects, and thymic lymphoma [J]. *Genes & Dev*, 1996, 10: 2411-2422.
- [32] STORLAZZI A, XU L, SCHWACHA A, *et al.* Synaptonemal complex (SC) component Zip1 plays a role in meiotic recombination independent of SC polymerization along the chromosomes [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 1996, 93: 9043-9048.
- [33] XU J, WEINER B M, KLECKNER N S. Meiotic cells monitor the status of the interhomolog recombination complex [J]. *Genes & Dev*, 1997, 11: 106-118.
- [34] MEYN M S. Ataxia-telangiectasia and cellular response to DNA damage [J]. *Cancer Res*, 1995, 55: 5991-6000.
- [35] SHUSTER E O, BYER. Pachytene arrest and other meiotic effects of the start mutations in *Saccharomyces cerevisiae* [J]. *Genetics*, 1989, 23: 29-43.
- [36] HUNT P, LEM AIRE R, EM BURY P, *et al.* Analysis of chromosome behavior in intact mammalian oocytes: Monitoring the segregation of a univalent chromosome during female meiosis [J]. *Hum Mol Genet*, 1995, 4: 2007-2012.
- [37] HASSOLD T H, ABRUZZO M, ADKINS M, *et al.* Human aneuploidy: Incidence, origin, and etiology [J]. *Environ Mol Mutagen*, 1996, 28: 167-175.