



减数分裂染色体的行为及其分子基础

蒋涵玮^{1†}, 李涛^{1†}, 樊岁兴^{1†}, 江小华^{1*}, 史庆华^{1,2*}

1. 中国科学技术大学生命科学学院, 合肥微尺度物质科学国家实验室, 合肥 230027;

2. 复旦大学遗传与发育协同创新中心, 上海 200438

同等贡献

联系人, E-mail: biojxh@mail.ustc.edu.cn; qshi@ustc.edu.cn

收稿日期: 2016-10-15; 接受日期: 2016-11-30; 网络版发表日期: 2017-01-18

摘要 减数分裂是有性生殖生物配子产生的必需过程. 在细胞进入减数分裂前, 其染色体复制1次, 但启动分裂后, 细胞进行二次分裂, 从而产生染色体数目减半的配子. 减数分裂 I 前期同源染色体的配对、联会、重组以及减数分裂 I 后期同源染色体的分离是减数分裂的基本特征, 而这些减数分裂特异事件的按时、依序发生则有赖于减数分裂 I 前期程序性DNA双链断裂(DSB)的产生和以同源染色体为模板进行的同源重组修复. 本文将对减数分裂特别是减数分裂 I 前期染色体的行为进行简要综述, 并就其分子基础和机制进行分析讨论.

关键词 减数分裂, 染色体行为, 联会复合体, 重组, DSB

减数分裂是有性生殖生物配子产生时的特殊细胞分裂方式. 在进入减数分裂前, 二倍体细胞中的DNA只复制1次, 但细胞接连进行二次分裂, 染色体也随之进行二次分离, 即减数分裂 I 后期的同源染色体(homogeneous chromosome)分离和减数分裂 II 的姐妹染色单体(sister chromatid)分离, 而形成单倍体细胞. 其中, 减数第1次分裂前期同源染色体的配对、联会、重组和后期的分离等一系列细胞学事件是减数分裂的基本特征. 为了保证这些细胞学事件的准确、有序进行, 生物体已进化、发展出一系列特殊的分子机制来完成减数分裂过程中染色体行为的调控. 在此, 本文将回顾减数分裂过程中已知的染色体行为, 并对这些染色体行为产生的基础和机制进行分析和总结.

1 减数分裂染色体行为

与有丝分裂相比, 减数分裂呈现一系列特殊的染

色体行为, 包括姐妹染色单体间的黏结(cohesion), 同源染色体的配对(pair)、联会(synapsis)、重组(recombination)及分离(separation)等. 在减数分裂 I 前期, 细胞内的同源染色体发生凝集和配对, 随后, 同源染色体间发生遗传物质的重组(又称交换); 在减数分裂 I 中期, 同源染色体排列到纺锤体(spindle)的赤道板上, 并在后期 I 分离到2个子细胞中. 后者再进行1次细胞分裂, 即减数分裂 II, 从而完成姐妹染色单体的分离并形成遗传组成不尽相同的4个单倍体子细胞^[1]. 由于减数分裂 II 和有丝分裂染色体行为相似, 因此, 在此主要讨论减数分裂 I 的染色体行为.

1.1 姐妹染色单体间黏结的建立和联会复合体侧轴的形成

减数分裂过程中的染色体行为与联会复合体(synaptonemal complex, SC)的形成和解聚相关. SC是

引用格式: 蒋涵玮, 李涛, 樊岁兴, 等. 减数分裂染色体的行为及其分子基础. 中国科学: 生命科学, 2017, 47: 16–25

Jiang H W, Li T, Fan S X, et al. Chromosome behavior and the molecular basis of meiosis. Sci Sin Vitae, 2017, 47: 16–25, doi: [10.1360/N052016-00336](https://doi.org/10.1360/N052016-00336)

减数分裂同源染色体联会形成的一种特殊结构, 为参与减数分裂的各种蛋白提供锚定位点, 是减数分裂特殊染色体行为的结构基础. 根据SC形成和解聚的动态行为, 减数分裂 I 前期又分为细线期(leptotene)、偶线期(zygotene)、粗线期(pachytene)和双线期(diplotene)(图1A).

SC由侧轴(lateral element, LE)和中轴(central element, CE)组成. 其中, 侧轴的组装起始于细线期, 是减数分裂起始的标志之一. SC的侧轴由各种侧轴蛋白组成, 而姐妹染色单体则附着于侧轴上形成多个环状结构(图1A). 哺乳动物中, 已知的侧轴成分包括SYCP2(synaptonemal complex protein 2)和SYCP3^[2]. 在早细线期细胞中, 侧轴首先出现在姐妹染色单体间并呈点状分布, 随减数分裂进行逐渐沿染色体延伸, 并在晚细线期贯穿染色体的全长而形成完整的线状结构.

侧轴的形成不但涉及SYCP2和SYCP3等侧轴成分的装载, 也需要各种黏结蛋白(cohesin)的参与. 黏结蛋白在染色体上的募集先于侧轴蛋白, 研究发现, 侧轴成分SYCP3敲除后, 多种cohesin蛋白依然能够被募集, 而当部分黏结蛋白被敲除后, SYCP3无法募集, 不能形成侧轴^[3~5]. 黏结蛋白复合物由4种蛋白

组成: 2种染色体结构维持蛋白SMC1(structural maintenance of chromosomes 1)(包括SMC1 α 和减数分裂特异的SMC1 β)和SMC3, α -kleisin RAD21(RAD21 cohesin complex component)(包括RAD21和减数分裂特异的RAD21L和REC8(REC8 meiotic recombination protein)), 以及Stromalin蛋白STAG1(stromal antigen 1)(有丝分裂中为STAG1和STAG2, 减数分裂中主要为STAG3)^[6]. 由于每类黏结蛋白都包含了多个同源蛋白, 其相互组合, 从而形成多种不同的黏结蛋白复合物, 发挥不同的功能, 如:

(1) 姐妹染色单体间的连接. 在减数分裂 I, 姐妹染色单体被黏结蛋白黏连在一起, 从而保证了同源染色体配对、联会、交换和分离的正常进行. 研究发现含有REC8的黏结蛋白复合物在姐妹染色单体的黏连过程中发挥重要作用^[7]. *Rec8*敲除将导致小鼠(*Mus musculus*)同源染色体不能正常配对和联会, 并出现姐妹染色单体之间联会的现象^[7]. 而减数分裂 I 中期同源染色体在纺锤体赤道板上的排列, 也必须依靠姐妹染色单体之间黏结蛋白的存在.

(2) 姐妹染色单体和侧轴蛋白之间的连接. 侧

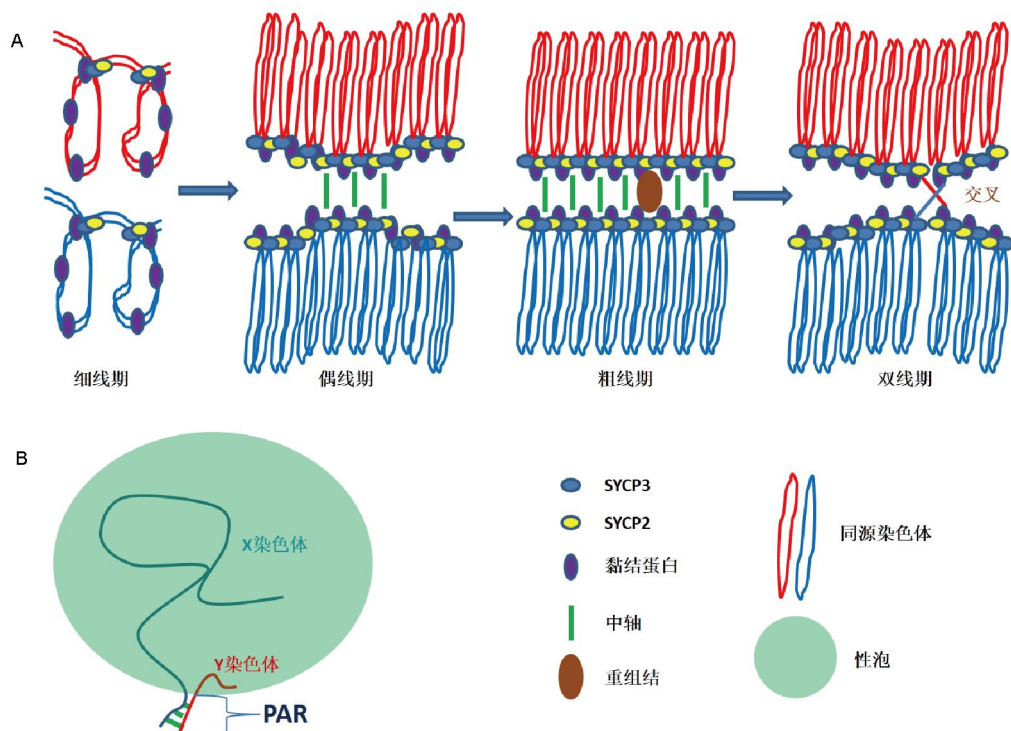


图1 雄性哺乳动物常染色体和性染色体在减数分裂前期I的行为

A: 联会复合体的组装、结构和解聚; B: 性染色体的联会及减数分裂失活

轴形成时, 染色体中的两条姐妹染色单体呈环状附着于侧轴上, 这有赖于黏结蛋白在两者接触的位置把它们黏连在一起. 含有SMC1 β 的黏结蛋白复合物是发挥这一功能的关键蛋白, SMC1 β 敲除会导致姐妹染色单体和侧轴的连接变少, 进而导致SC长度变短和姐妹染色单体环变大^[8].

(3) 促进同源染色体的配对、联会和重组. 同源染色体之间的配对和联会同样需要黏结蛋白的参与, 这些蛋白能帮助稳定程序性DNA双链断裂(DNA double strand break, DSB)修复过程中形成的DNA单链侵入结构, 进而促进同源染色体的相互识别和配对^[5].

(4) 其他功能. 除上述功能外, 在减数分裂过程中, 黏结蛋白还能稳定端粒结构^[9]、维持异染色质结构^[10]、维持姐妹染色单体上着丝粒之间的连接^[9]和起始侧轴组装^[3]等功能.

1.2 同源染色体的配对和联会

SC的侧轴在晚细线期完成组装, 形成连续的线状结构. 随后, 位于染色体端部的端粒将在SUN1(Sad1 and UNC84 domain containing 1)等蛋白的介导下锚定在核膜上, 并在核膜的牵引下相互靠近, 形成花束状结构, 因此, 这一时期也称为花束期^[11]. 在花束期, 同源染色体相互靠近并识别, 进而在多个位点发生配对. 从中偶线期开始, 在配对的同源染色体之间出现连接它们的SC中轴成分, 这一过程称为同源染色体起始联会. 已报道的中轴成分包括SYCP1(synaptonemal complex protein 1), SYCE1(synaptonemal complex central element protein 1), SYCE2, SYCE3和TEX12(testis expressed gene 12)等^[12-16]. 其中, SYCP1直接和侧轴相连, 而其他中轴蛋白则将两条同源染色体上的SYCP1连接在一起, 形成拉链状结构^[15].

在联会起始时, 中轴成分会在侧轴间多个区域起始组装^[17,18]. 值得注意的是, 这些中轴组装的起始位点并不是随机分布的, 而与程序性DSB产生和修复的位置有关^[19,20]. 随着同源染色体间联会区段的延长, 中轴从起始位点逐渐沿侧轴向两侧延伸, 最终在粗线期形成线状的连续的中轴结构. 当减数分裂进入双线期, 中轴开始解聚, 同源染色体分离并形成两条侧轴由交叉(chiasma)连接的结构.

值得注意的是, 在小鼠和人等高等哺乳动物中, 雄性个体的性染色体仅在染色体端部的假常染色体区

(pseudo-autosome region, PAR)发生配对和联会.

1.3 同源染色体的重组和分离

在晚双线期, 中轴成分完全解聚, 两条侧轴分开. 为维持同源染色体之间的联系, 实现减数分裂 I 中期同源染色体在赤道板上的正确排列, 同源染色体之间在粗线期发生交换(crossover), 又称为重组(recombination); 交换在双线期发展成交叉, 以把同源染色体联系在一起(图1A).

同源染色体的交换发生于晚粗线期, 交换有两类, 即由重组蛋白MLH1(MutL homolog 1)和MLH3切割dHJ(double holiday junction)结构而产生的第一类交换和由Mus81-Eme1(MUS81 structure-specific endonuclease eubunit-essential meiotic structure-specific endonuclease 1)切割单链侵入结构所产生的第二类交换^[21]. 第一类交换是减数分裂同源染色体发生遗传物质重组的主要方式, 其过程受严格调控. 第一类交换的发生需满足以下条件: (i) Obligated crossover. 每对同源染色体的长臂和短臂上至少会发生1次交换. (ii) 交叉干扰(crossover interference). 在同一条染色体上, 一个位点发生交换会抑制其附近区域再发生交换. 与第一类交换不同, 第二类交换则是随机发生的.

双线期之后, SC完全解体, 侧轴和中轴成分仅残存于着丝粒(kinetochore)处, 姐妹染色单体之间依然被黏结复合物连接在一起. 进入中期, 同源染色体的着丝点分别受来自纺锤体两极的微管牵引, 并且在交叉的帮助下排列在纺锤体赤道板上. 在减数分裂 I 后期, 姐妹染色单体间的黏结蛋白降解, 同源染色体在微管的牵引下分别移向纺锤体的两极, 并最终进入两个子细胞.

1.4 性染色体的减数分裂行为

高等生物的基因组含有与性别决定相关的性染色体(sex chromosome)和除性染色体之外的常染色体(autosome). 雄性哺乳动物的性染色体(X, Y)除大小、形态不同外, 其减数分裂行为和分子基础也差别明显, 主要表现为:

(1) 常染色体的配对、联会分别起始于早、中偶线期, 且最终可贯穿染色体的全长, 而性染色体的配对、联会分别起始于晚偶线期或早粗线期, 且只发生在性染色体末端、很短的PAR^[22,23]; 性染色体上不能

配对、联会的区段,在粗线期和双线期被 γ -H2AX信号标记,形成性泡(sex body)(图1B);位于该区段的基因呈现转录失活,称为减数分裂性染色体失活(meiotic sex chromosome inactivation, MSCI)^[24,25].

(2) 每对常染色体在每次减数分裂中至少发生1次重组,且主要分布在除着丝粒和端粒以外的重组热点区;而X和Y间每次减数分裂只在PAR区发生1次重组^[22,26~28].

2 减数分裂染色体行为的分子基础

减数分裂中复杂而独特的染色体行为是有性生殖生物配子发生和遗传多样性产生的基础,那么决定这些染色体行为的分子基础和机制是什么?目前认为,同源染色体在减数分裂前期的相互识别、配对、联会和重组以及后期的分离依赖于减数分裂前期的特殊步骤——程序性DNA双链断裂的产生及其以同源染色体为模板进行的同源重组修复(homologous recombination, HR).由于减数分裂HR修复时,新DNA链的合成以同源染色体(而不是姐妹染色单体)上的DNA为模板、遵循Watson-Crick碱基配对的原则进行,因此,DSB的修复就促进了同源染色体间的相互识别、配对,以及SC的形成.SC将同源染色体紧紧地结合在一起,又进而促进了DSB的修复,并为同源染色体的遗传物质互换提供了保障.

2.1 程序性DSB的产生

减数分裂程序性DSB的产生和修复是减数分裂染色体行为的分子基础.在小鼠中,程序性DSB的产生起始于细线期,并在偶线期持续产生.基于RAD51(RAD51 recombinase)位点计数的结果表明,小鼠精母细胞中程序性DSB的数目在中偶线期达到峰值,每个细胞约250个^[29].

减数分裂程序性DSB产生的位置不是随机的,而是受到了表观遗传修饰的严密调控.PRDM9(PR domain containing 9)是目前唯一已知的决定程序性DSB分布的蛋白.PRDM9具有组蛋白H3K4位点三甲基化酶活性,能在染色体上识别特异基序(motif),并对该基序附近的H3K4进行三甲基化.其中部分三甲基化位点可以被程序性DSB产生相关的蛋白所识别^[30].

在小鼠中,目前已知与程序性DSB产生相关的蛋白,

包括MEI1(meiotic double-stranded break formation protein 1), MEI4, TOP6BL(TOPOVIB-like)和SPO11(SPO11 meiotic protein covalently bound to DSB)^[31~34],其中,减数分裂特异的拓扑异构酶SPO11被认为是产生程序性DSB的直接效应蛋白.SPO11具有2种不同的剪接体,即全酶SPO11 β 和缺失2号外显子的SPO11 α .SPO11 β 通过与TOP6BL互作,参与常染色体上DSB的产生;而SPO11 α 则不能和TOP6BL互作,它主要负责性染色体PAR区DSB的产生.

2.2 程序性DSB的修复

减数分裂程序性DSB产生后,将通过同源重组的方式,以同源染色体为模板进行修复.从而在同源染色体间建立短暂的分子连接,为同源染色体的配对和联会提供分子基础.减数分裂中的HR包括4个步骤:SPO11的移除及DNA 5'末端切除、RAD51和DMC1(DNA meiotic recombinase 1)募集、DNA链侵入和HR中间产物的解离.

(1) DNA断裂点DNA 5'末端切除(包括Spo11切除)和RPA(replication protein A)募集.在前期I, SPO11介导产生DSBs后,其仍然共价结合在DNA的5'末端,需经核酸内切酶MRE11/SAE2(meiotic recombination 11/DNA endonuclease SAE2),把SPO11和寡核苷酸链以复合物的形式切除^[35~37].产生的DNA末端在5'→3'核酸外切酶EXO1(exonuclease 1)作用下进一步修剪,产生长度不固定的具3'末端的DNA单链^[37].后者与以RPA复合物为主的单链DNA结合蛋白结合,以阻止单链DNA的降解或形成二级结构,并利于随后DNA重组修复蛋白的募集^[38].RAD51/DMC1可在BRCA2(breast cancer type 2 susceptibility protein)的辅助下替换RPA,而形成DNA单链入侵前的前导纤维(presynaptic filament),新近发现RAD51也可被直接招募到缺少RPA的游离单链DNA上^[39].尽管体细胞实验证明RPA通过N端与RAD51的互作而共定位于DNA损伤位点,但目前尚不清楚在DNA单链前导纤维上它们是否共定位^[40].新近的研究发现,MEIOB(meiosis-specific with OB domain-containing protein)^[41,42]和SPATA22(spermatogenesis-associated protein 22)^[43,44]参与了减数分裂重组过程.在Meiob或Spata22缺失的精母细胞中,RAD51和DMC1信号点数在偶线期及粗线期样的细胞中均有下降^[41~44],提示它们不但参与了链侵入过程,也对前导纤维的形成或稳

定具有重要作用. 此外, 不同于RPA的是, MEIOB具有独特的3'核酸外切酶活性, 提示它可能参与SDSA(synthesis-dependent strand annealing)或形成dHJ过程中3'末端的加工[42].

(2) RAD51和DMC1的募集. DNA单链上RAD51和DMC1的正常募集是DSB同源修复和减数分裂染色体动态行为的必要条件, 其中, RAD51在所有细胞的HR中都需要. 体细胞中进行的大量研究表明, RAD51结合在单链DNA上形成的RAD51前导纤维(RAD51 presynaptic filament)可引导HR过程中产生的单链DNA对同源双链DNA序列的搜寻和识别, 从而实现单链DNA对同源DNA序列的入侵, 以完成DSB的修复[43,44]. DMC1是仅在减数分裂HR中必需的RAD51同源蛋白. 研究表明, DMC1具有与RAD51相似的重组酶活性, 并在DSB的3'单链末端与模板链配对时有较高的容错性, 这一特性在以同源染色体而非姐妹染色单体为模板的减数分裂程序性DSB修复中具有重要意义[45].

新近, 发现了一些决定或影响RAD51募集的因子, 其中, BRCA2可能通过与RAD51结合, 把RAD51携带到DSB处, 促进RAD51对单链DNA上RPA的取代从而实现RAD51在DSB末端单链DNA上的募集[46-48].

DSS1(probable 26S proteasome complex subunit dss-1)则可通过促进BRCA2与RPA的结合, 来促进RAD51对RPA的取代[49]; 磷酸化的RPA也能通过招募PALB2(partner and localizer of BRCA2)来辅助BRCA2与RPA结合, 进而促进RAD51对RPA的取代, 实现RAD51的募集(图2)[50]. 另外, 一些参与DSB修复的DNA损伤应答(DNA damage response, DDR)蛋白, 如BRCA1(breast cancer type 1 susceptibility protein), MDC1(mediator of DNA damage checkpoint protein 1)和53BP1(transformation related protein 53 binding protein 1)[51]等也被发现在体细胞RAD51的募集过程中有重要作用. 最近, Schay等人[52]用物理化学的方法证明, 人类RAD51必须与ATP结合后才能被募集到单链DNA上. 此外, 有报道称, 在体细胞中RAD51的募集受其磷酸化的影响[53], 但其实验结果显示RAD51的磷酸化位点突变后, RAD51的募集较正常对照组仅有轻微下降[53], 提示RAD51的磷酸化对RAD51的募集并无决定性作用.

与体细胞相似, 在减数分裂细胞中, BRCA2同样对RAD51/DMC1的募集具有重要作用. BRCA2是迄今已报道的在精子发生减数分裂HR中对RAD51/DMC1募集起决定作用的两个蛋白之一[50,54,55]. 在*Brca2*敲除

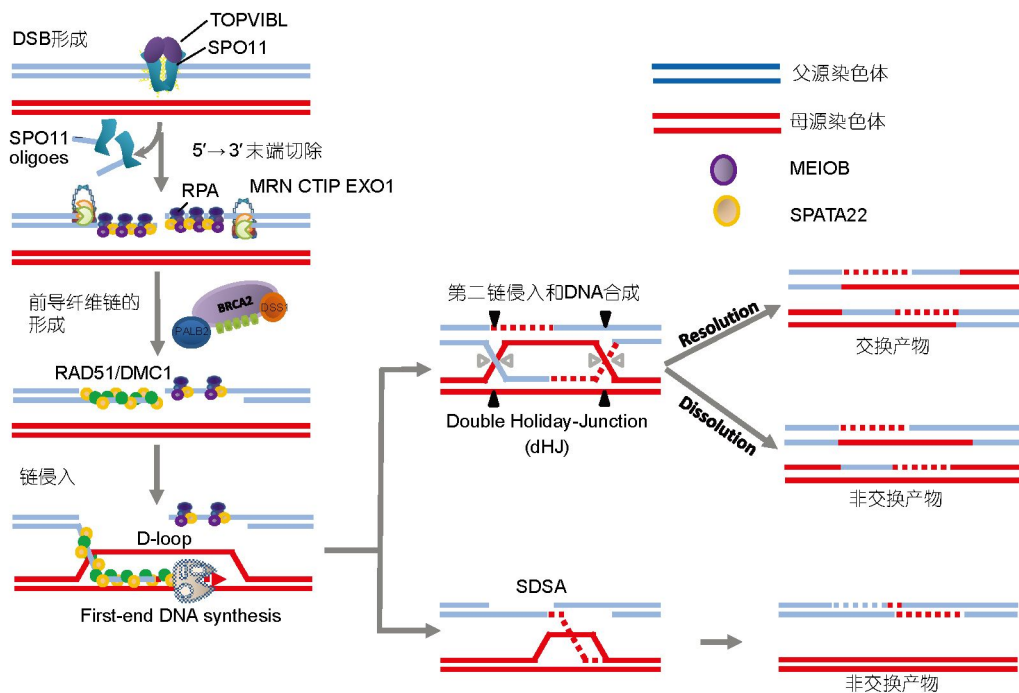


图2 减数分裂前期程序性DSB的产生和修复

小鼠中转入人的*BRCA2*, 小鼠虽能成活, 但不育, 其精母细胞中*BRCA2*的表达量很低, *RAD51/DMC1*不能被募集到DSB处^[54]. 类似的现象, 在*BRCA2*突变的大鼠(*Rattus norvegicus*)(其第11号外显子发生了无义突变)中也被观察到^[55]. 生化研究表明, *BRCA2*具有8个可以和*RAD51/DMC1*结合的BRC Repeat结构域, 其中, *BRC1-5*与*RAD51*具有很强的结合能力, 而*BRC6-8*则与*DMC1*的结合能力强. 因此, 在减数分裂中, *DMC1*和*RAD51*可能会同时被*BRCA2*募集到单链DNA上以取代RPA, 并随后向两边延伸并缠绕在DNA单链上^[56], 最终形成约100 nt长的蛋白-DNA复合链^[57]. *TEX15*(testis expressed 15)则是迄今报道的可影响精母细胞减数分裂同源修复中*RAD51*募集的第2个蛋白^[58]. *Tex15*敲除小鼠精母细胞中DSB的产生和RPA募集与正常比无明显差异, 但*RAD51*无法取代RPA, 导致*RAD51/DMC1*不能被招募到单链DNA上, 引发同源修复受阻^[58]. 但至于*BRCA2*或*TEX15*如何调节精子发生减数分裂同源修复中*RAD51/DMC1*的募集, 以及还有哪些因子参与该过程仍有待探究.

值得注意的是, 体细胞和生精细胞减数分裂中的HR机制存在很大的差异. 例如, 在精子发生减数分裂DSB同源修复中, *BRCA1*等DDR相关蛋白对*RAD51/DMC1*的募集并无决定作用. 在*Brc1*突变小鼠的精母细胞中, *RAD51/DMC1*的募集与正常对照比无明显差异, 而且多数DSB得到了修复^[59]. 这可能与体细胞中的HR以姐妹染色单体为模板, 而减数分裂中的HR以同源染色体为模板等有关^[60,61].

(3) D-loop形成和DSB修复. *RAD51/DMC1*取代RPA, 并结合到单链DNA上形成三元复合物后, 将引发单链DNA入侵双链DNA, 并形成D-loop. 在D-loop形成过程中, 单链DNA在*DMC1*和*RAD51*的帮助下对模板链进行识别. 体外实验显示, 单链DNA和模板链结合时, 至少需要存在8个碱基的完全匹配片段作为识别的基序, 而第9个完全匹配的碱基则能使链侵入结构更加稳定^[62]. 随后, 单链DNA和模板以3个碱基为单位进行识别和配对, 并最终形成约100 bp的配对区域.

减数分裂DSBs的修复主要通过两条途径来完成: SDSA途径和dHJ途径. SDSA的特点是只有一个DSB末端参与入侵同源染色体, 即D-loop形成后先以同源染色体为模板合成新链, 新链在D-loop被另一个DSB末端捕获前被解旋酶解开, 重新与原来的DNA分

子退火形成双链. 而未发生链侵入的DSB末端则以新链为模板完成合成, 最后再连接形成non-crossover产物(图2)^[63]. 而dHJ途径中, 两个DSB末端均参与入侵同源染色体. 即D-loop形成后, 首先第一个入侵的DSB末端引发DNA合成, 使D-loop得以延长, 随后延长的D-loop被*RAD51/DMC1*包裹着的第2个DSB末端捕获, 同样是以同源染色体为模板进行新链合成, 两条链继续合成, 形成经典的dHJ中间体. 最后, 如果dHJ通过dissolution方式解开则会产生non-crossover产物, 如果以resolution方式解开则可形成crossover或non-crossover产物(图2)^[63].

不同于有丝分裂, 减数分裂I单链入侵对象是同源染色体(inter-homolog, IH)而非姐妹染色单体(inter-sister, IS). 减数分裂HR中, 模板选择受多种因素调控^[64]. 首先, 减数分裂特异的染色体轴组分及姐妹染色单体之间的距离可能参与模板选择的调控. 在芽殖酵母中, 缺失*Red1*会使IH与IS比例从5:1转变为1:9^[65], 同时缺失*Red1*和*Mek1*会使IH与IS比例从5:1转变为1:10^[66]. 在小鼠中*Rec8*敲除会导致同源染色体之间无法联会, 取而代之的是姐妹染色体之间发生联会, 说明*REC8*蛋白可阻止姐妹染色单体之间发生联会^[7]. 此外, 减数分裂过程中的重组酶及辅助因子也可能参与模板选择的调控, 如在芽殖酵母中*Rad51*敲除会导致IS比例升高; 此外, 单独敲除*Dmc1*, DSBs无法修复, 而同时敲除*Dmc1*和*Hed1*, 也导致IS比例升高; 因此只有*Hed1-Rad51-Dmc1*组合在一起才能维持高比例的IH修复方式. 这也说明减数分裂各个环节都受到精细调控.

3 展望

减数分裂的染色体行为是减数分裂最重要的特征, 但对其分子基础和机制仍了解有限. 例如, 是什么机制保证了减数分裂中程序性DSB相对均匀地分布在每条染色体上, 从而保证了同源染色体配对和联会的正常进行? *PRDM9*所介导的H3K4me3位点究竟被哪些蛋白所识别? 还有哪些种蛋白直接参与了程序性DSB的产生? DSB的产生和修复在常染色体和性染色体上的差异究竟由什么机制决定的? 同源染色体之间决定两类交换的机制是什么? 这些问题都将是当今减数分裂研究的热点和重点.

迄今, 发现新的减数分裂功能基因/蛋白质的主要

方法包括: (i) 利用模式生物如小鼠和酵母等减数分裂不同阶段的细胞, 或利用野生型和减数分裂特定过程受影响的基因敲除生物模型, 进行转录组测序或蛋白质组分析, 发现差异表达的基因和蛋白质. (ii) 利用已知的减数分裂功能基因/蛋白质, 通过酵母双杂交或蛋白质互作实验发现其互作蛋白. (iii) 通过对不同生物中减数分裂功能基因/蛋白质, 在一级/二级结构上的同源性比对, 发现不同生物中的减数分裂功能基因/蛋白质. 在此基础上, 利用功能基因组学/蛋白质组学的方法, 对新发现的潜在减数分裂功能基因/蛋白质进行功能鉴定.

然而, 本研究组最新的研究发现, 减数分裂中的功能蛋白尤其是调节蛋白往往丰度较低, 而且仅在特

定发育阶段的减数分裂细胞中表达, 所以利用上述方法往往难以取得令人满意的结果. 新近, 本研究组利用人类非梗阻性无精子症和少精子症患者标本, 通过外显子组或基因组重测序发现了一批可能导致患者减数分裂异常的突变, 并利用CRISPR/Cas9技术制备了携带与患者相同或相似突变的小鼠模型, 筛选出一系列调控减数分裂染色体行为的新基因/新蛋白, 为发现新的减数分裂调控因子、揭示新的减数分裂染色体行为调控机制, 提供了新思路.

总之, 通过深入研究减数分裂、阐明其调控机制, 将有望为减数分裂异常所致不育症的诊断、治疗以及新型避孕药剂开发提供候选靶分子, 从而为解决减数分裂异常导致不育的问题提供理论依据.

参考文献

- Heyting C. Synaptonemal complexes: structure and function. *Curr Opin Cell Biol*, 1996, 8: 389–396
- Winkel K, Alsheimer M, Ollinger R, et al. Protein SYCP2 provides a link between transverse filaments and lateral elements of mammalian synaptonemal complexes. *Chromosoma*, 2009, 118: 259–267
- Winters T, McNicoll F, Jessberger R. Meiotic cohesin STAG3 is required for chromosome axis formation and sister chromatid cohesion. *EMBO J*, 2014, 33: 1256–1270
- Llano E, Herrán Y, García-Tuñón I, et al. Meiotic cohesin complexes are essential for the formation of the axial element in mice. *J Cell Biol*, 2012, 197: 877–885
- Herrán Y, Gutiérrez-Caballero C, Sánchez-Martín M, et al. The cohesin subunit RAD21L functions in meiotic synapsis and exhibits sexual dimorphism in fertility. *EMBO J*, 2011, 30: 3091–3105
- Cahoon C K, Hawley R S. Meiosis: cohesins are not just for sisters any more. *Curr Biol*, 2016, 26: R523–R525
- Xu H, Beasley M D, Warren W D, et al. Absence of mouse REC8 cohesin promotes synapsis of sister chromatids in meiosis. *Dev Cell*, 2005, 8: 949–961
- Revenkova E, Eijpe M, Heyting C, et al. Cohesin SMC1 β is required for meiotic chromosome dynamics, sister chromatid cohesion and DNA recombination. *Nat Cell Biol*, 2004, 6: 555–562
- Adelfalk C, Janschek J, Revenkova E, et al. Cohesin SMC1 β protects telomeres in meiocytes. *J Cell Biol*, 2009, 187: 185–199
- Haering C H, Jessberger R. Cohesin in determining chromosome architecture. *Exp Cell Res*, 2012, 318: 1386–1393
- Shibuya H, Hernández-Hernández A, Morimoto A, et al. MAJIN links telomeric DNA to the nuclear membrane by exchanging telomere cap. *Cell*, 2015, 163: 1252–1266
- Costa Y, Speed R, Ollinger R, et al. Two novel proteins recruited by synaptonemal complex protein 1 (SYCP1) are at the centre of meiosis. *J Cell Sci*, 2005, 118: 2755–2762
- Bolcun-Filas E, Costa Y, Speed R, et al. SYCE2 is required for synaptonemal complex assembly, double strand break repair, and homologous recombination. *J Cell Biol*, 2007, 176: 741–747
- Bolcun-Filas E, Hall E, Speed R, et al. Mutation of the mouse *Syce1* gene disrupts synapsis and suggests a link between synaptonemal complex structural components and DNA repair. *PLoS Genet*, 2009, 5: e1000393
- Schramm S, Fraune J, Naumann R, et al. A novel mouse synaptonemal complex protein is essential for loading of central element proteins, recombination, and fertility. *PLoS Genet*, 2011, 7: e1002088
- Hamer G, Wang H, Bolcun-Filas E, et al. Progression of meiotic recombination requires structural maturation of the central element of the synaptonemal complex. *J Cell Sci*, 2008, 121: 2445–2451
- Tsubouchi T, Roeder G S. A synaptonemal complex protein promotes homology-independent centromere coupling. *Science*, 2005, 308: 870–873

- 18 Henderson K A, Keeney S. Synaptonemal complex formation: where does it start? [Bioessays](#), 2005, 27: 995–998
- 19 Albini S M, Jones G H. Synaptonemal complex spreading in *Allium cepa* and *A. fistulosum*. I: The initiation and sequence of pairing. *Chromosoma*, 1987, 95: 324–338
- 20 Oliver-Bonet M, Campillo M, Turek P J, et al. Analysis of replication protein A (RPA) in human spermatogenesis. [Mol Human Reprod](#), 2007, 13: 837–844
- 21 Osman F, Dixon J, Doe C L, et al. Generating crossovers by resolution of nicked holliday junctions. [Mol Cell](#), 2003, 12: 761–774
- 22 Shi Q, Spriggs E, Field L L, et al. Single sperm typing demonstrates that reduced recombination is associated with the production of aneuploid 24,XY human sperm. [Am J Med Genet](#), 2001, 99: 34–38
- 23 Pan Z, Yang Q, Ye N, et al. Complex relationship between meiotic recombination frequency and autosomal synaptonemal complex length per cell in normal human males. [Am J Med Genet](#), 2012, 158A: 581–587
- 24 Turner J M. Meiotic silencing in mammals. [Annu Rev Genet](#), 2015, 49: 395–412
- 25 Turner J M. Meiotic sex chromosome inactivation. [Dev](#), 2007, 134: 1823–1831
- 26 Martin R E, Shi Q, Field L. Recombination in the pseudoautosomal region in a 47,XYY male. [Human Genet](#), 2001, 109: 143–145
- 27 Shi Q, Spriggs E, Field L L, et al. Absence of age effect on meiotic recombination between human X and Y chromosomes. [Am J Human Genet](#), 2002, 71: 254–261
- 28 Kauppi L, Jasin M, Keeney S. The tricky path to recombining X and Y chromosomes in meiosis. [Ann New York Acad Sci](#), 2012, 1267: 18–23
- 29 Cole F, Kauppi L, Lange J, et al. Homeostatic control of recombination is implemented progressively in mouse meiosis. [Nat Cell Biol](#), 2012, 14: 424–430
- 30 Brick K, Smagulova F, Khil P, et al. Genetic recombination is directed away from functional genomic elements in mice. [Nature](#), 2012, 485: 642–645
- 31 Romanienko P J, Camerini-Otero R D. The mouse *Spo11* gene is required for meiotic chromosome synapsis. [Mol Cell](#), 2000, 6: 975–987
- 32 Reinholdt L G, Schimenti J C. *Mei1* is epistatic to *Dmc1* during mouse meiosis. [Chromosoma](#), 2005, 114: 127–134
- 33 Kumar R, Ghyselinck N, Ishiguro K, et al. MEI4—a central player in the regulation of meiotic DNA double-strand break formation in the mouse. [J Cell Sci](#), 2015, 128: 1800–1811
- 34 Robert T, Nore A, Brun C, et al. The TopoVIB-Like protein family is required for meiotic DNA double-strand break formation. [Science](#), 2016, 351: 943–949
- 35 Neale M J, Pan J, Keeney S. Endonucleolytic processing of covalent protein-linked DNA double-strand breaks. [Nature](#), 2005, 436: 1053–1057
- 36 Zakharyevich K, Ma Y, Tang S, et al. Temporally and biochemically distinct activities of Exo1 during meiosis: double-strand break resection and resolution of double holliday junctions. [Mol Cell](#), 2010, 40: 1001–1015
- 37 Garcia V, Phelps S E L, Gray S, et al. Bidirectional resection of DNA double-strand breaks by Mre11 and Exo1. [Nature](#), 2011, 479: 241–244
- 38 Soustelle C, Vedel M, Kolodner R, et al. Replication protein A is required for meiotic recombination in *Saccharomyces cerevisiae*. *Genetics*, 2002, 161: 535–547
- 39 Tarsounas M, Davies D, West S C. BRCA2-dependent and independent formation of RAD51 nuclear foci. [Oncogene](#), 2003, 22: 1115–1123
- 40 Haber J. RPA and Rad51 assembly can be assayed *in vivo*. In: Scholl S, ed. *Genome Stability*. New York: Garland Science, 2014. 58–60
- 41 Souquet B, Abby E, Hervé R, et al. MEIOB targets single-strand DNA and is necessary for meiotic recombination. [PLoS Genet](#), 2013, 9: e1003784
- 42 Luo M, Yang F, Leu N A, et al. MEIOB exhibits single-stranded DNA-binding and exonuclease activities and is essential for meiotic recombination. [Nat Commun](#), 2013, 4: 2788
- 43 Ishishita S, Matsuda Y, Kitada K. Genetic evidence suggests that Spata22 is required for the maintenance of Rad51 foci in mammalian meiosis. [Sci Rep](#), 2014, 4: 6148
- 44 La Salle S, Palmer K, O'Brien M, et al. *Spata22*, a novel vertebrate-specific gene, is required for meiotic progress in mouse germ cells. [Biol Reprod](#), 2012, 86: 45–45
- 45 Borgogno M V, Monti M R, Zhao W, et al. Tolerance of DNA mismatches in Dmc1 recombinase-mediated DNA strand exchange. [J Biol Chem](#), 2016, 291: 4928–4938
- 46 Wyman C, Kanaar R. DNA double-strand break repair: all's well that ends well. [Annu Rev Genet](#), 2006, 40: 363–383
- 47 Bunting S F, Callén E, Wong N, et al. 53BP1 inhibits homologous recombination in *Brca1*-deficient cells by blocking resection of DNA breaks. [Cell](#), 2010, 141: 243–254
- 48 Galkin V E, Esashi F, Yu X, et al. BRCA2 BRC motifs bind RAD51-DNA filaments. [Proc Natl Acad Sci USA](#), 2005, 102: 8537–8542
- 49 Shin D S, Chahwan C, Huffman J L, et al. Structure and function of the double-strand break repair machinery. [DNA Repair](#), 2004, 3: 863–873

- 50 Shivji M K K, Venkitaraman A R. DNA recombination, chromosomal stability and carcinogenesis: insights into the role of BRCA2. [DNA Repair](#), 2004, 3: 835–843
- 51 Pardo B, Gómez-González B, Aguilera A. DNA repair in mammalian cells. [Cell Mol Life Sci](#), 2009, 66: 1039–1056
- 52 Schay G, Borka B, Kernya L, et al. Without binding ATP, human Rad51 does not form helical filaments on ssDNA. [J Phys Chem B](#), 2016, 120: 2165–2178
- 53 Murphy A K, Fitzgerald M, Ro T, et al. Phosphorylated RPA recruits PALB2 to stalled DNA replication forks to facilitate fork recovery. [J Cell Biol](#), 2014, 206: 493–507
- 54 Brown M S, Bishop D K. DNA strand exchange and RecA homologs in meiosis. [Cold Spring Harb Perspect Biol](#), 2015, 7: a016659
- 55 Amunugama R, Fishel R. Homologous recombination in eukaryotes. *Progress in molecular biology and translational. Science*, 2011, 110: 155–206
- 56 Martinez J S, von Nicolai C, Kim T, et al. BRCA2 regulates DMC1-mediated recombination through the BRC repeats. [Proc Natl Acad Sci USA](#), 2016, 113: 3515–3520
- 57 Brown M S, Grubb J, Zhang A, et al. Small Rad51 and Dmc1 complexes often co-occupy both ends of a meiotic DNA double strand break. [PLoS Genet](#), 2015, 11: e1005653
- 58 Yang F, Eckardt S, Leu N A, et al. Mouse TEX15 is essential for DNA double-strand break repair and chromosomal synapsis during male meiosis. [J Cell Biol](#), 2008, 180: 673–679
- 59 Broering T J, Alavattam K G, Sadreyev R I, et al. BRCA1 establishes DNA damage signaling and pericentric heterochromatin of the X chromosome in male meiosis. [J Cell Biol](#), 2014, 205: 663–675
- 60 Renkawitz J, Lademann C A, Jentsch S. Mechanisms and principles of homology search during recombination. [Nat Rev Mol Cell Biol](#), 2014, 15: 369–383
- 61 Lao J P, Hunter N. Trying to avoid your sister. [PLoS Biol](#), 2010, 8: e1000519
- 62 Lee J Y, Terakawa T, Qi Z, et al. Base triplet stepping by the Rad51/RecA family of recombinases. [Science](#), 2015, 349: 977–981
- 63 Thacker D, Keeney S. Homologous Recombination During Meiosis. In: Hanaoka F, Sugawara K, eds. *DNA Replication, Recombination, and Repair: Molecular Mechanisms and Pathology*. Tokyo: Springer, 2016. 131–151
- 64 Humphries N, Hochwagen A. A non-sister act: recombination template choice during meiosis. [Exp Cell Res](#), 2014, 329: 53–60
- 65 Hong S, Sung Y, Yu M, et al. The logic and mechanism of homologous recombination partner choice. [Mol Cell](#), 2013, 51: 440–453
- 66 Kim K P, Weiner B M, Zhang L, et al. Sister cohesion and structural axis components mediate homolog bias of meiotic recombination. [Cell](#), 2010, 143: 924–937

Chromosome behavior and the molecular basis of meiosis

JIANG HanWei¹, LI Tao¹, FAN SuiXing¹, JIANG XiaoHua¹ & SHI QingHua^{1,2}

*1 National Laboratory for Physical Sciences at the Microscale, School of Life Sciences,
University of Science & Technology of China, Hefei 230027, China;*

2 Collaborative Innovation Center for Genetics and Development, Fudan University, Shanghai 200438, China

Meiosis is a distinct cell division pathway in gamete formation in sexually reproducing organisms. During meiosis, the chromosomes undergo only one round of replication, followed by two rounds of cell division to produce haploid gametes. The behaviors of chromosomes during meiosis I, including pairing, synapsis, recombination, and segregation of homologous chromosomes, are the most distinguishing features of meiosis. These behaviors are based on the formation and repair of programmed DNA double-strand breaks in early meiotic prophase I. In this paper, we summarize the most important chromosome behaviors during meiosis and discuss the possible molecular mechanisms underlying these behaviors.

meiosis, chromosome behavior, synaptonemal complex, recombination, DNA double-strand break

doi: [10.1360/N052016-00336](https://doi.org/10.1360/N052016-00336)