

综述

联合会合体：减数分裂的结构基础

蒋涵玮^{1,2,3,#}, 江小华^{1,2,3,#}, 叶经纬^{1,2,3}, 史庆华^{1,2,3,*}中国科学技术大学¹附属第一医院; ²生命科学学院; ³合肥微尺度物质科学国家科学中心, 合肥 230027

摘要: 减数分裂是有性生殖生物产生单倍体配子的特殊分裂方式, 其第一次分裂(减数分裂I)过程中同源染色体的行为是最突出的特征。在减数分裂I, 同源染色体间形成的联合会合体通过促进和调控程序性DNA双链断裂的形成和修复, 确保同源染色体正确的识别、配对、重组和分离, 从而为减数分裂I的顺利完成提供保障。本综述对联合会合体的组成和功能研究进展进行了回顾, 探讨了联合会合体的组装如何影响程序性DNA双链断裂的修复和交叉互换的形成, 并总结了与人类生殖障碍相关的联合会合体成分突变, 还对该领域未来研究方向进行了展望。

关键词: 减数分裂; 同源染色体; 联合会合体; 人类不育

中图分类号: Q492; R339.2

Synaptonemal complex: the fundamental structure of meiosis

JIANG Han-Wei^{1,2,3,#}, JIANG Xiao-Hua^{1,2,3,#}, YE Jing-Wei^{1,2,3}, SHI Qinghua^{1,2,3,*}¹The First Affiliated Hospital; ²School of Life Sciences; ³Hefei National Laboratory for Physical Sciences at the Microscale, University of Science and Technology of China, Hefei 230027, China

Abstract: Meiosis is a special type of cell division to produce haploid gametes with intact genome. The behavior of homologous chromosomes during the first division (meiosis prophase I) is the most prominent feature of meiosis. During meiosis prophase I, synaptonemal complex (SC) formed between homologous chromosomes to promote the initiation and repair of programmed DNA double-strand breaks (DSBs), which is necessary for the correct recognition, pairing, recombination and separation of homologous chromosomes. In this paper, we reviewed the recent research progress on the composition and function of SC, discussed how the assembly of SC affected the repair of DSBs, and also summarized the known mutations on SC genes which were responsible for human reproductive disorders. On this basis, we also explored the future research direction of this field.

Key words: meiosis; homologous chromosome; synaptonemal complex; human infertility

在减数分裂中, 染色体仅复制一次, 细胞却会经历连续的两次分裂, 从而产生染色体数目减半的单倍体配子^[1]。其中, 减数第一次分裂中同源染色体的行为是减数分裂的基本特征。为确保减数第一次分裂中期同源染色体能正确地排列到纺锤体赤道板上, 在同源染色体之间必须建立物理连接, 从而确保同源染色体在来自纺锤体两极微管的牵引下达到张力平衡, 而这种物理连接的建立则依赖于减数第一次分裂中的核心事件: 同源染色体间的交叉互

换。为确保同源染色体交叉互换的发生, 减数第一次分裂前期染色体上会产生大量程序性DNA双链断裂(DNA double-strand breaks, DSBs), 这些DSBs以同源染色体为模板, 通过同源重组(homologous recombination, HR)途径进行修复, 并介导同源染色体之间的识别和配对, 最终完成修复, 产生交叉互换和非交换产物。为了确保程序性DSB的正确修复和同源染色体间交换的有效发生, 减数分裂前期同源染色体之间将形成一种蛋白复合物, 即联合会

Received 2019-08-09 Accepted 2019-10-17

[#]These author contributed equally to this review.

^{*}Corresponding author. Tel: +86-551-63600344; E-mail: qshi@ustc.edu.cn

合体 (synaptonemal complex, SC)。

SC 是由两条分别附着了同源染色体的侧轴和连接侧轴的中轴组成的脚手架结构。作为调控减数第一次分裂前期进程的关键结构, SC 可以将同源染色体绑定在一起, 并把与减数分裂进程和减数分裂关键事件相关的蛋白募集到染色体上^[2]。SC 的组装和解聚贯穿了减数第一次分裂前期, 并调控了减数第一次分裂前期几乎所有和染色体行为相关的重要事件, 因此, 对 SC 结构和功能的研究一直是减数分裂研究的热点。

1 SC的形成和解聚

SC 是减数分裂的标志性结构, 随减数第一次分裂前期的进行, 呈现典型的形态变化。因此, 根据 SC 的组装和解聚进程, 可以把减数第一次分裂前期划分成五个亚期, 即细线期、偶线期、粗线期、双线期和终变期。在细线期, 染色体已完成复制, SC 的侧轴在每条染色体的两条姐妹染色单体间沿染色体在多个位点开始组装, 形成点状或短片段状的聚集体, 随着细胞周期进行, SC 侧轴片段逐渐

延伸并连接起来而形成完整的贯穿整条染色体的线状结构。随后, 同源染色体在不同区段开始配对, 并在配对的侧轴之间形成 SC 的中轴, 生殖细胞即进入了偶线期。随着同源染色体配对的完成和贯穿染色体全长的中轴逐步形成 (除 XY 染色体不配对区域), 减数分裂进入了粗线期。在这一时期, 联会区域的 DSB 逐渐完成修复, 并且在 SC 的参与和调控下形成交叉互换。减数分裂的重组完成后, SC 中轴开始解体, 同源染色体逐渐分开, 减数分裂即进入双线期。在双线期, 同源染色体在未发生交叉互换的区域完全分开, 而在染色体互换的位置则仍然保持连接 (图 1)。终变期是减数第一次分裂前期的最后一个时期, 在这一时期, SC 中轴完全解聚, 而侧轴仅在着丝粒区域有残留信号, 染色体也在这一时期开始凝缩并进入减数第一次分裂中期^[3-5]。

2 SC的组成和结构

SC 是 Fawcett 和 Moses 于 1956 年最早发现的^[6, 7]。目前普遍认为, SC 是一种拉链状蛋白复合物^[8-12], 由两条平行排列的侧轴和位于侧轴之间的中央区域

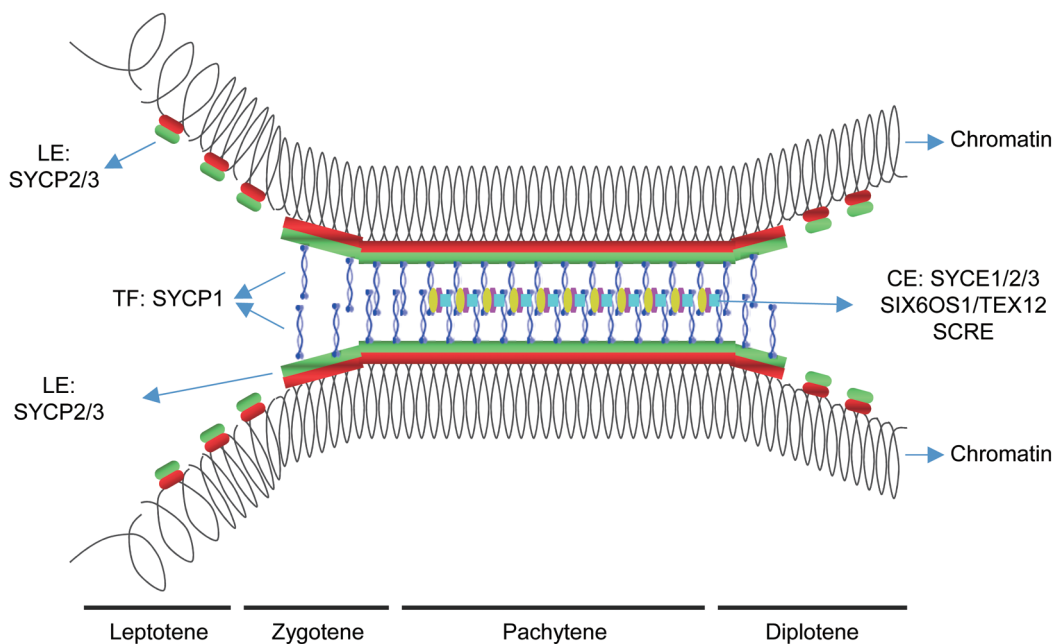


图 1. 减数分裂联会复合体的形成和解聚

Fig. 1. Formation and depolymerization of synaptonemal complexes. In leptotene spermatocytes, the assembly of lateral elements (LE) is initiated. In zygotene stage, the homologous chromosomes begin to pair, while the central elements (CE) and transverse filaments (TF) are formed between the paired axes. In pachytene spermatocytes, the homologous chromosomes are completely synapsed with central elements formed along the whole length of chromosome axes. In diplotene spermatocytes, the synaptonemal complex begins to disassemble. The LEs are composed of SYCP2 and SYCP3, the TFs are composed of SYCP1, and the known components of CE include SYCE1/2/3, SIX6OS1, TEX12 and several other proteins.

组成(图1)。在多数生物中, SC侧轴之间的距离即中央区域的宽度为90~150 nm^[13]。中央区域则由中央轴和横向纤维组成。中央轴位于SC中央, 而横向纤维则位于中央轴两侧, 并将中央轴和侧轴连接在一起^[9, 10, 14]。

迄今, 研究者们已经发现多种哺乳动物的SC蛋白, 如组成侧轴的SYCP2和SYCP3。人类的SYCP3在体外可以自发组装形成纤维状结构, 并且通过其末端的DNA结合区域与染色体DNA结合, 从而将同一染色体上相距较远的区域联系在一起, 进而促进染色体形成高度凝缩的结构, 最终促使同源染色体间重组的发生和交叉互换的形成^[11, 15, 16]。SYCP2是一种具有多个DNA结合区域的蛋白, 酵母双杂交实验显示, 其C端的coiled-coil结构可以和SYCP3及SYCP1相互作用, 从而将侧轴和横向纤维连接在一起^[17, 18]。SYCP2为侧轴形成所必需, 其coiled-coil结构破坏后, SYCP3不能被募集, 侧轴无法形成, 并导致SYCP3在细胞核内形成聚集体^[19]。最近的研究显示, SYCP2的N端可以与CENP-J和CENP-F发生相互作用, 从而将SC和着丝粒联系在一起, 这一功能表明SYCP2可能参与终变期同源染色体之间的连接^[20, 21]。在小鼠中, 侧轴异常对减数分裂、生殖力的影响具有明显的性别差异, 如*Sycp2*和*Sycp3*敲除的雄鼠表现为初级精母细胞停滞、完全不育, 而*Sycp2*和*Sycp3*敲除雌鼠表型则相对较轻, 能在部分区域形成SC的中轴结构, 并促进这些区域的DSB修复及重组, 使得雌性敲除小鼠表现为生育力降低^[22, 23]。

在哺乳动物中, SC横向纤维主要由SYCP1组成^[24]。该蛋白由位于中央的 α 螺旋和位于两端的尾部结构组成, 其中N末端在SC中心形成头对头的多聚结构, 而C末端则在侧轴位置形成肩并肩的多聚结构^[19]。与此一致的是, 过表达SYCP1的COS-7细胞可以在没有其它SC成分的情况下形成SC样的结构^[25, 26]。

哺乳动物中, 目前已发现的SC中央轴蛋白包括参与中轴起始组装和稳定的SYCE1、SYCE3和SIX6OS1^[27-30], 以及参与中轴延伸的SYCE2-TEX12复合物。中轴起始组装后, SYCE2-TEX12将形成异源八聚体并稳定中轴结构^[31-33]。而SYCE3则可能参与了中央轴和横向纤维之间的连接, 因为SYCE3可以形成同源二聚体或多聚体, 并同时和SYCP1、SYCE1和SYCE2发生相互作用^[31, 33, 34]。与侧轴蛋

白不同, 中轴蛋白的缺失将导致雌、雄小鼠均不育。中轴蛋白缺失小鼠的SC侧轴能正常形成, 同源染色体可以正确识别并相互配对, 但却无法联会, 进而导致减数分裂停滞和精(卵)母细胞凋亡^[30, 35-37]。

在不同物种中, 虽然SC蛋白的氨基酸序列具有较高的多样性, 但其蛋白的高级结构和特征却十分保守。例如, 多数SC蛋白具有coiled-coil结构域, 并且可以形成同源或异源二聚体, 其中某些蛋白甚至可以在没有其它SC蛋白参与的情况下自发组装形成更高级的结构^[25, 26, 35]。最近, Liu等发现了一种新的中轴蛋白, 并将之命名为SCRE。与传统的中轴蛋白不同, SCRE并不直接参与中轴的起始和组装过程, 而是在中轴组装后稳定中轴结构。SCRE的缺失将导致联会异常和提前解联会的发生^[38]。

3 超高分辨率成像技术和SC三维结构

在早期研究中, 人们通常利用电子显微镜、传统光学显微镜和遗传学方法等对SC的结构进行分析, 并在此基础上提出了SC的结构模型, 即由侧轴、横向纤维和中央轴构成的脚手架结构, 但对SC蛋白组分精细的排列方式、空间位置却知之甚少^[8]。近年来超高分辨率显微技术的发展为SC结构的研究带来了新机遇, 例如, 过去在传统光学显微镜下无法区分的侧轴和中轴结构, 如今可以通过随机光学重建显微镜(stochastic optical reconstruction microscopy, STORM)成像来辨别^[15, 38]。Schucker等利用荧光标记的抗体对组成SC的不同蛋白进行标记并在不同切面对其结构进行成像, 进而获得高分辨率的二维图片, 再对这些图片进行叠加处理, 从而重建了SC的三维分子结构^[39]。Cahoon等运用显微膨胀(expansion microscopy, ExM)技术处理果蝇的SC, 使其体积等比例增大, 随后利用结构光照明显微镜(structural illumination microscopy, SIM)进行成像, 以观察SC蛋白在果蝇SC中的位置, 发现SC并不是单层的平面结构, 而是两层结构, 即每一侧轴均可以分为上下两层, 并分别和每条染色体的两条姐妹染色单体结合(图2), 这一发现为减数分裂DSB重组修复过程中特异选择同源染色体而非姐妹染色单体为修复模板提供了可能的调控机制^[40]。

4 SC和减数分裂重组调控

作为减数分裂染色体行为的结构基础, SC对

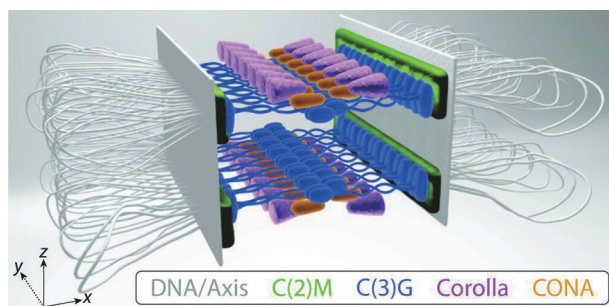


图 2. 基于超高分辨率显微镜观察模拟的果蝇联会复合体三维结构

Fig. 2. Three-dimensional structure of *Drosophila* synatonemal complex organization by super-resolution imaging. The lateral element of *Drosophila* is a bilayer structure with two parallel layers composed of C(2)M. Each sister-chromatid from the same chromosome would bind to one layer of lateral element, while the transverse filament (C(3)G) and central element (Corolla and CONA) are also composed of two layers. The figure was reproduced from reference [40] with permission.

程序性 DSB 修复和交叉互换的产生具有重要的调控作用，也同时受到程序性 DSB 修复过程的调节。在哺乳动物减数分裂中，SC 中轴的形成依赖于程序性 DSB 的产生和以同源染色体为模板的单链入侵，突变导致单链入侵无法完成，可引发同源染色体配对异常，使 SC 中轴无法形成 [41]。DNA 单链入侵同源染色体也可能依赖于 SC 中轴的形成，因为 REC8 缺失会导致姐妹染色单体分开，并沿每条染色单体形成侧轴，且在姐妹染色单体的侧轴之间出现联会信号（形成中轴），而非在同源染色体间形成联会信号，与此同时，程序性 RAD51 信号点数明显减少，提示在 REC8 缺失后，减数分裂程序性 DSB 很可能以姐妹染色单体为模板进行修复 [42]。

DNA 单链入侵同源染色体，可促进同源染色体配对，使同源染色体足够接近，促进配对区域中轴的组装，而中轴组装的完成则进一步稳定了同源染色体之间的联系，从而促进 DSB 以同源染色体为模板进行的修复。在酵母中，联会异常可能激发联会检验点，进而抑制程序性 DSB 的修复，导致减数分裂停滞 [43]。在 *Syce2* 和 *Tex12* 敲除小鼠中，虽然同源染色体之间存在局部联会，HR 修复依然无法完成，进而导致交叉互换无法产生 [31, 33]。事实上，Bolcun-Filas 等利用电子显微镜观察 SC 结构时，发现中央轴上具有重组结 [31]。免疫电镜研究结果则显示重组蛋白 MLH1 位于 SC 的中央 [30]，提示 SC 可

能具有募集 MLH1 等重组蛋白的功能。最近，Rog 等通过对线虫的研究，提出 SC 的中轴可能并不是稳定的固态结构，而是具有流动性的液晶结构，其流动性随着重组的发生而改变，进而调控重组蛋白 ZHP-3（小鼠同源蛋白为 RNF212）和 COSA-1（小鼠同源蛋白为 CNTD1）的定位，最终导致交叉干涉的产生 [44]。

5 SC异常和人类生殖障碍

约 10%~15% 的育龄夫妇受到不孕、不育的困扰 [45]，减数分裂异常则是这些患者不育的重要原因。SC 作为保证减数分裂正常进行的关键复合物，其组成成分无论是侧轴还是中轴的突变，都会导致人类减数分裂障碍，进而引发不孕、不育。

迄今，在人类不育患者中尚无 SC 侧轴组分 *SYCP2* 突变的报道，而 *SYCP3* 突变则被多次报道 [46, 47]。2003 年，Miyamoto 等对 19 个非梗阻性无精子症患者进行 DNA 测序，发现其中 2 个患者携带 *SYCP3* 的杂合突变（643 位 A 碱基缺失），该突变会产生 C 末端卷曲螺旋结构域缺失的截短蛋白 [47]。睾丸组织病理学研究结果则显示，患者睾丸精小管中没有减数分裂后的细胞，生精过程停滞于精母细胞阶段 [47]。Bolor 等对 26 名来自日本的自发流产患者进行研究，发现 2 位女性患者携带不同的 *SYCP3* 杂合点突变 [46]。进一步的研究显示，这两个点突变均可导致 mRNA 剪切异常，进而产生 C 末端突变的 *SYCP3* 蛋白 [46]。

此外，在人类不育患者中，学者们也发现了中轴蛋白 *SYCE1* 的两个突变 [48]，其中一个为 613 位点的无义突变，另一个为位于 197 位点的移码突变，这两个突变均造成 mRNA 提前出现终止密码子，最终导致 mRNA 降解或形成截短蛋白。最近，本研究组在不育家系患者中分别发现了中轴蛋白基因 *SIX6OS1* 以及横向纤维 *SYCP1* 的纯合突变，这些突变同样导致患者和小鼠精母细胞发育停滞和不育（数据未发表）。

6 展望

自从 1876 年首次提出之后，减数分裂一直是生物学尤其是遗传学、细胞生物学和生殖生物学研究的热点，而 SC 作为减数分裂的标志性结构，也受到广泛的关注。通过多年的研究，我们对 SC 的基本组成、结构和功能都有了一定的认识，但依然

存在许多尚未解决的问题。

首先, 虽然我们已经鉴定出多种 SC 的组成蛋白质, 但依然有多种未知的 SC 组成蛋白有待发现。例如, 当 SYCP3 和 SYCP2 缺失时, 中轴仍然可以部分形成, 提示可能存在除 SYCP2 和 SYCP3 之外的侧轴蛋白供 SYCP1 附着^[30, 48]。同样, 近年来 SIX6OS1 和 SCRE 等中轴蛋白相继被发现, 也提示我们可能还存在未被发现的中轴蛋白组分。

在早期的研究中, 研究人员通过电镜观察发现 SC 是由侧轴和中轴组成的梯状结构, 因此多年来人们一直认为 SC 是单层的刚性结构, 然而, 随着超高分辨率光学显微技术的发展, 人们发现 SC 是双层的梯状结构, 每一侧的侧轴均可以分为上下两层, 分别和每条染色体的两条姐妹染色单体结合, 并由 Cohesin 蛋白将两层侧轴黏合在一起 (图 2)。最近, 研究人员利用脂肪醇处理线虫的减数分裂前期细胞, 发现脂肪醇可以迅速溶解细胞内的 SC 中轴, 而去除脂肪醇后, 中轴又可以快速凝聚, 因此提出 SC 中轴为液晶态结构^[44]。这些发现为我们进一步了解 SC 的结构并据此推断 SC 相关功能提供了新线索, 但也表明 SC 的确切结构和组装模型还有待进一步的深入研究。

同源染色体联会与程序性 DSB 的产生和修复关系复杂, 程序性 DSB 形成后, 会被募集到侧轴上, 侧轴的长度也决定了程序性 DSB 产生的数目 (一般认为侧轴越长, 产生的 DSB 就越多), 提示侧轴对程序性 DSB 的产生具有重要的调控作用。中轴的形成则依赖于程序性 DSB 修复过程中单链入侵所介导的同源染色体配对, 而在中轴无法形成的突变小鼠中, 单链入侵虽然可以完成, 但程序性 DSB 的修复却无法继续进行。然而, 我们虽然观察到了这些表型, 但对联会与 DSB 产生和修复之间相互影响的机制却不清楚。因此, 程序性 DSB 的产生、修复与 SC 形成之间的关系及其调控机制, 无疑是未来减数分裂研究的重点。

近年来, 新的研究技术不断涌现和发展, 为 SC 的研究提供了新的机遇。例如, 借助高通量测序技术, 我们有望从不育患者中筛选出更多 SC 相关组分的突变。CRISPR-Cas9 技术的兴起, 让我们能快速地对潜在 SC 的组分和 / 或突变予以功能鉴定。超高分辨率光学显微镜的发展, 则能让我们更清楚地观察 SC 的结构, 也让我们更为精细地确定程序性 DSB 产生及修复相关蛋白在 SC 上的定位等。

因此, 在未来几年, 我们有望发现 SC 的新组分、揭示 SC 聚合与解聚的动态变化及其在配子发生中的重要功能, 为 SC 异常所致人类不孕、不育的诊治带来新希望。

* * *

致谢: 本综述受国家重点研发计划项目 (No. 2016YFC1000600, 2018YFC1003700)、国家自然科学基金 (No. 31890780, 31630050, 31871514) 和中央高校基本科研业务费专项资金 (No. YD2070002006, WK2070000135, WK2070000136) 资助。

参考文献

- 1 Kleckner N. Meiosis: how could it work? *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93(16): 8167–8174.
- 2 Petronczki M, Siomos MF, Nasmyth K. Un menage a quatre: the molecular biology of chromosome segregation in meiosis. *Cell* 2003; 112(4): 423–440.
- 3 Gerton JL, Hawley RS. Homologous chromosome interactions in meiosis: diversity amidst conservation. *Nat Rev Genet* 2005; 6(6): 477–487.
- 4 Ivanovska I, Orr-Weaver TL. Histone modifications and the chromatin scaffold for meiotic chromosome architecture. *Cell Cycle* 2006; 5(18): 2064–2071.
- 5 Thacker D, Keeney S. Homologous recombination during meiosis. In: Hanaoka F, Sugawara K (eds). *DNA Replication, Recombination, and Repair*. Tokyo: Springer, 2016.
- 6 Fawcett DW. The fine structure of chromosomes in the meiotic prophase of vertebrate spermatocytes. *J Biophys Biochem Cytol* 1956; 2(4): 403–406.
- 7 Moses MJ. Chromosomal structures in crayfish spermatocytes. *J Biophys Biochem Cytol* 1956; 2(2): 215–218.
- 8 Gao J, Colaiacovo MP. Zipping and unzipping: Protein modifications regulating synaptonemal complex dynamics. *Trends Genet* 2018; 34(3): 232–245.
- 9 Moses MJ. Structure and function of the synaptonemal complex. *Genetics* 1969; 61(1): Suppl: 41–51.
- 10 Rufas JS. Synaptonemal complex. In: Maloy S, Hughes K (eds). *Brenner's Encyclopedia of Genetics*. 2nd Edition. Academic Press, 2013, 613–616.
- 11 Westergaard M, von Wettstein D. The synaptonemal complex. *Annu Rev Genet* 1972; 6: 71–110.
- 12 Zickler D, Kleckner N. Recombination, pairing, and synapsis of homologs during meiosis. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2015; 7(6): a016626.
- 13 Cahoon CK, Hawley RS. Regulating the construction and demolition of the synaptonemal complex. *Nat Struct Mol*

- Biol 2016; 23(5): 369–377.
- 14 Moses MJ, Counce SJ, Paulson DF. Synaptonemal complex complement of man in spreads of spermatocytes, with details of the sex chromosome pair. *Science* 1975; 187(4174): 363–365.
 - 15 Kaniecki K, De Tullio L, Greene EC. A change of view: homologous recombination at single-molecule resolution. *Nat Rev Genet* 2018; 19(4): 191–207.
 - 16 Syrjanen JL, Heller I, Candelli A, Davies OR, Peterman EJ, Wuite GJ, Pellegrini L. Single-molecule observation of DNA compaction by meiotic protein SYCP3. *Elife* 2017; 6. pii: e22582.
 - 17 Syrjanen JL, Pellegrini L, Davies OR. A molecular model for the role of SYCP3 in meiotic chromosome organisation. *Elife* 2014; 3. doi: 10.7554/eLife.02963.
 - 18 Yuan L, Pelttari J, Brundell E, Bjorkroth B, Zhao J, Liu JG, Brismar H, Daneholt B, Hoog C. The synaptonemal complex protein SCP3 can form multistranded, cross-striated fibers *in vivo*. *J Cell Biol* 1998; 142(2): 331–339.
 - 19 Winkel K, Alsheimer M, Ollinger R, Benavente R. Protein SYCP2 provides a link between transverse filaments and lateral elements of mammalian synaptonemal complexes. *Chromosoma* 2009; 118(2): 259–267.
 - 20 Bisig CG, Guiraldelli MF, Kouznetsova A, Scherthan H, Hoog C, Dawson DS, Pezza RJ. Synaptonemal complex components persist at centromeres and are required for homologous centromere pairing in mouse spermatocytes. *PLoS Genet* 2012; 8(6): e1002701.
 - 21 Feng J, Fu S, Cao X, Wu H, Lu J, Zeng M, Liu L, Yang X, Shen Y. Synaptonemal complex protein 2 (SYCP2) mediates the association of the centromere with the synaptonemal complex. *Protein Cell* 2017; 8(7): 538–543.
 - 22 Yang F, De La Fuente R, Leu NA, Baumann C, McLaughlin KJ, Wang PJ. Mouse SYCP2 is required for synaptonemal complex assembly and chromosomal synapsis during male meiosis. *J Cell Biol* 2006; 173(4): 497–507.
 - 23 Yuan L, Liu JG, Zhao J, Brundell E, Daneholt B, Hoog C. The murine SCP3 gene is required for synaptonemal complex assembly, chromosome synapsis, and male fertility. *Mol Cell* 2000; 5(1): 73–83.
 - 24 Meuwissen RL, Offenbergh HH, Dietrich AJ, Riesewijk A, van Iersel M, Heyting C. A coiled-coil related protein specific for synapsed regions of meiotic prophase chromosomes. *EMBO J* 1992; 11(13): 5091–5100.
 - 25 Dunce JM, Dunne OM, Ratcliff M, Millan C, Madgwick S, Uson I, Davies OR. Structural basis of meiotic chromosome synapsis through SYCP1 self-assembly. *Nat Struct Mol Biol* 2018; 25(7): 557–569.
 - 26 Ollinger R, Alsheimer M, Benavente R. Mammalian protein SCP1 forms synaptonemal complex-like structures in the absence of meiotic chromosomes. *Mol Biol Cell* 2005; 16(1): 212–217.
 - 27 Bolcun-Filas E, Hall E, Speed R, Taggart M, Grey C, de Massy B, Benavente R, Cooke HJ. Mutation of the mouse *Syce1* gene disrupts synapsis and suggests a link between synaptonemal complex structural components and DNA repair. *PLoS Genet* 2009; 5(2): e1000393.
 - 28 Costa Y, Speed R, Ollinger R, Alsheimer M, Semple CA, Gautier P, Maratou K, Novak I, Hoog C, Benavente R, Cooke HJ. Two novel proteins recruited by synaptonemal complex protein 1 (SYCP1) are at the centre of meiosis. *J Cell Sci* 2005; 118(Pt 12): 2755–2762.
 - 29 Gomez HL, Felipe-Medina N, Sanchez-Martin M, Davies OR, Ramos I, Garcia-Tunon I, de Rooij DG, Dereli I, Toth A, Barbero JL, Benavente R, Llano E, Pendas AM. C14ORF39/SIX6OS1 is a constituent of the synaptonemal complex and is essential for mouse fertility. *Nat Commun* 2016; 7: 13298.
 - 30 Schramm S, Fraune J, Naumann R, Hernandez-Hernandez A, Hoog C, Cooke HJ, Alsheimer M, Benavente R. A novel mouse synaptonemal complex protein is essential for loading of central element proteins, recombination, and fertility. *PLoS Genet* 2011; 7(5): e1002088.
 - 31 Bolcun-Filas E, Costa Y, Speed R, Taggart M, Benavente R, De Rooij DG, Cooke HJ. SYCE2 is required for synaptonemal complex assembly, double strand break repair, and homologous recombination. *J Cell Biol* 2007; 176(6): 741–747.
 - 32 Davies OR, Maman JD, Pellegrini L. Structural analysis of the human SYCE2-TEX12 complex provides molecular insights into synaptonemal complex assembly. *Open Biol* 2012; 2(7): 120099.
 - 33 Hamer G, Gell K, Kouznetsova A, Novak I, Benavente R, Hoog C. Characterization of a novel meiosis-specific protein within the central element of the synaptonemal complex. *J Cell Sci* 2006; 119(Pt 19): 4025–4032.
 - 34 Hernandez-Hernandez A, Masich S, Fukuda T, Kouznetsova A, Sandin S, Daneholt B, Hoog C. The central element of the synaptonemal complex in mice is organized as a bilayered junction structure. *J Cell Sci* 2016; 129(11): 2239–2249.
 - 35 Lu J, Gu Y, Feng J, Zhou W, Yang X, Shen Y. Structural insight into the central element assembly of the synaptonemal complex. *Sci Rep* 2014; 4: 7059.
 - 36 de Vries FA, de Boer E, van den Bosch M, Baarends WM, Ooms M, Yuan L, Liu JG, van Zeeland AA, Heyting C, Pastink A. Mouse *Sycp1* functions in synaptonemal complex assembly, meiotic recombination, and XY body formation. *Genes Dev* 2005; 19(11): 1376–1389.
 - 37 Hamer G, Wang H, Bolcun-Filas E, Cooke HJ, Benavente R, Hoog C. Progression of meiotic recombination requires

- structural maturation of the central element of the synaptonemal complex. *J Cell Sci* 2008; 121(Pt 15): 2445–2451.
- 38 Liu H, Huang T, Li M, Li M, Zhang C, Jiang J, Yu X, Yin Y, Zhang F, Lu G, Luo MC, Zhang LR, Li J, Liu K, Chen ZJ. SCRE serves as a unique synaptonemal complex fastener and is essential for progression of meiosis prophase I in mice. *Nucleic Acids Res* 2019; 47(11): 5670–5683.
- 39 Schucker K, Holm T, Franke C, Sauer M, Benavente R. Elucidation of synaptonemal complex organization by super-resolution imaging with isotropic resolution. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015; 112(7): 2029–2033.
- 40 Cahoon CK, Yu Z, Wang Y, Guo F, Unruh JR, Slaughter BD, Hawley RS. Superresolution expansion microscopy reveals the three-dimensional organization of the *Drosophila* synaptonemal complex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017; 114(33): E6857–E6866.
- 41 Cooke HJ, Saunders PT. Mouse models of male infertility. *Nat Rev Genet* 2002; 3(10): 790–801.
- 42 Ishiguro K, Watanabe Y. The cohesin REC8 prevents illegitimate inter-sister synaptonemal complex assembly. *EMBO Rep* 2016; 17(6): 783–784.
- 43 Mitra N, Roeder GS. A novel nonnull ZIP1 allele triggers meiotic arrest with synapsed chromosomes in *Saccharomyces cerevisiae*. *Genetics* 2007; 176(2): 773–787.
- 44 Rog O, Kohler S, Dernburg AF. The synaptonemal complex has liquid crystalline properties and spatially regulates meiotic recombination factors. *Elife* 2017; 6. pii: e21455.
- 45 National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). *Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility Problems* 2004. London (UK): RCOG Press, 2004.
- 46 Bolor H, Mori T, Nishiyama S, Ito Y, Hosoba E, Inagaki H, Kogo H, Ohye T, Tsutsumi M, Kato T, Tong M, Nishizawa H, Pryor-Koishi K, Kitaoka E, Sawada T, Nishiyama Y, Udagawa Y, Kurahashi H. Mutations of the SYCP3 gene in women with recurrent pregnancy loss. *Am J Hum Genet* 2009; 84(1): 14–20.
- 47 Miyamoto T, Hasuike S, Yogev L, Maduro MR, Ishikawa M, Westphal H, Lamb DJ. Azoospermia in patients heterozygous for a mutation in SYCP3. *Lancet* 2003; 362(9397): 1714–1719.
- 48 Maor-Sagie E, Cinnamon Y, Yaacov B, Shaag A, Goldsmid H, Zenvirt S, Laufer N, Richler C, Frumkin A. Deleterious mutation in SYCE1 is associated with non-obstructive azoospermia. *J Assist Reprod Genet* 2015; 32(6): 887–891.