

DOMINIKA CZYŻEWSKA, KATARZYNA ANDRASZEK, ELŻBIETA SMALEC

*Instytut Bioinżynierii i Hodowli Zwierząt
Akademia Podlaska
B. Prusa 14, 08-110 Siedlce
E-mail: domino_24@o2.pl
 andrasz@ap.siedlce.pl
 esmalec@ap.siedlce.pl*

KOMPLEKSY SYNAPTONEMALNE

Zmienność rekombinacyjna, obok mutacyjnej, jest przyczyną ogromnego zróżnicowania organizmów. Rekombinacje genetyczne zachodzące podczas mejozy występują na trzech poziomach. Są to: (i) rekombinacje chromosomowe dotyczą losowego rozchodzenia się chromosomów homologicznych podczas anafazy I, (ii) rekombinacje chromatydowe dotyczą losowego rozchodzenia się chromatyd w anafazie II oraz (iii) rekombinacje wewnątrzchromatydowe. Rekombinacja wewnątrzchromatydowa zachodzi w obrębie dwóch chromosomów homologicznych, wymieniających między sobą fragmenty chromatyd, co prowadzi do powstania w genomie unikatowych kombinacji alleli pochodzenia matczynego i ojcowskiego. Dzięki takiej wymianie (ang. crossing-over), pozostają rekombinacjom oraz redukcji zawartości

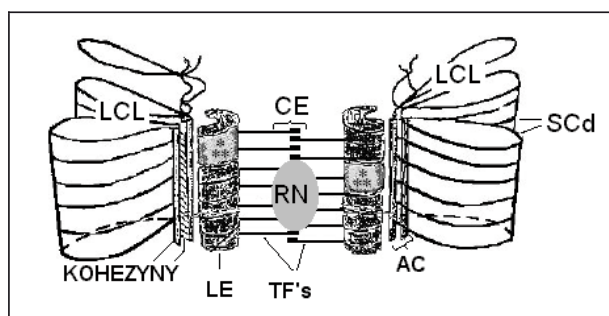
DNA do poziomu 1C, organizmy diploidalne wytwarzają gamety, mogąc w ten sposób stworzyć nowy, różny od rodzicielskiego organizm. Ogromną rolę w tym procesie odgrywa kompleks synaptonemalny, który w ściśle określonych miejscach spaja ze sobą dwa równoległe ułożone chromosomy homologiczne, umożliwiając im rekombinację pomiędzy chromatydami niesiostrzanymi.

Po raz pierwszy kompleksy synaptonemalne zostały zaobserwowane ponad 50 lat temu w spermatocytach raka (MOSES 1956), gołębia, kota i człowieka (FAWCETT 1956). Nazwę tej unikalnej, jądrowej strukturze nadano nieco później i potwierdzono jej obecność u szeregu różnorodnych organizmów począwszy od drożdży, a skończywszy na człowieku (MAREC 1996).

BUDOWA KOMPLEKSU SYNAPTONEMALNEGO

Kompletnie uformowany kompleks synaptonemalny (ang. synaptonemal complex, SC) znajduje się pomiędzy dwoma profazowymi chromosomami homologicznymi, łącząc je na całej długości w parę tworzącą bivalent (Ryc. 1). Kompleks synaptonemalny to trójwarstwowa, białkowa struktura, składająca się z dwóch elementów lateralnych (ang. lateral elements, LE) i znajdującego się między nimi elementu centralnego (ang. central element, CE). Pomiędzy elementami lateralnymi znaj-

dują się tzw. guzki rekombinacyjne (ang. recombination nodules, RNs). Jest to zespół białek o elipsoidalnym kształcie, charakteryzujący się znacznym pochłanianiem elektronów i występujący jedynie w euchromatynowych obszarach chromosomu (HOLM i RASMUSSEN 1980, SCHMEKEL i DANEHOLT 1998). W centrum kompleksu widoczna jest tzw. struktura drabinkowa, powstała w wyniku połączeń elementów lateralnych z centralnym przy pomocy mikrofilamentów (TF's). Elementy late-



Ryc. 1. Struktura SC.

Zaznaczono: lateralne pętle chromatyny (LCL), chromatydy siostrzane (SCd), element centralny (CE), element lateralny (LE), mikrofilamenty (TF's), guzek rekombinacyjny (RN), osie chromosomów łączące się z LE (AC), kohezyny (wg PENKINA i współaut. 2002; zmodyfikowana).

ralne kompleksu przylegają do rdzeni białkowych chromatyd siostrzanych, a każdy z nich zakończony jest tarczką (MAREC 1996, PENKINA i współaut. 2002).

Kompleks synaptonemalny zbudowany jest z białek o znacznej zawartości argininy (DRESSER 1987), które pod względem budowy immunochemicznej nie występują w żadnej innej fazie (PENKINA i współaut. 2002). Po raz pierwszy białka SC zostały wyizolowane ze spermatocytów szczura. Stosunkowo niedawno wyizolowano, powielono i poddane sekwencjonowaniu geny kodujące białka kompleksu człowieka, chomika oraz drożdży *Saccharomyces cerevisiae* (PENKINA i współaut. 2002). Szczegółowa molekularna struktura kompleksu synaptonemalnego może być analizowana jedynie przy użyciu mikroskopu elektronowego lub skaningowego. W mikroskopie optycznym, nawet o wysokiej rozdzielczości i w dużym powiększeniu możliwe jest jedynie uchwycenie struktury biwalentu, z wyraźnie zarysowanymi chromosomami w stadium synapsy.

ELEMENT LATERALNY (LE)

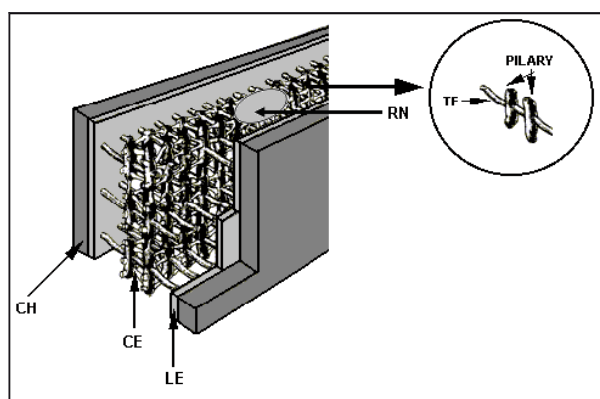
Element lateralny, widziany w mikroskopie elektronowym przedstawia się jako pochłaniające elektrony, amorficzne włókno, o szerokości 30–40 nm, które często trudno odróżnić od lateralnych fragmentów chromatyny (MAREC 1996). DNA chromosomów upakowany jest w postaci pętli chromatynowych związanych z LE i odchodzących promieniście od osi SC. Obie chromatydy siostrzane każdego z homologów połączone są z jednym elementem lateralnym. Zdarza się,

że pojedynczy LE w pewnych odcinkach jest podzielony i tworzy dwie osie. Zjawisko to może sugerować, że LE jest zbudowany z dwóch odrębnych włókien, z których każde odpowiada jednej chromatydzie (WEITH i TRAUT 1980). Stosując inne techniki elektronowe DIERICH i współaut. (1992) zasugerowali, że element lateralny podzielony jest aż na trzy elementy: dwa główne i jeden węższy, zlokalizowany po wewnętrznej stronie LE, którego zadaniem jest stworzenie połączenia pomiędzy TF's a LE. Używając przeciwciał monoklonalnych stwierdzono w lateralnych częściach kompleksu obecność białek SCP2 i SCP3 o masie odpowiednio 173-190 kDa oraz 30–33 kDa (HEYTING i współaut. 1987). W celu identyfikacji ewolucyjnego konserwatywności białek SCP2, porównano sekwencję DNA szczurzego oraz ludzkiego i stwierdzono homologię jedynie w 63% (PENKINA i współaut. 2002). Białko SCP3 o masie 30 i 33 kDa jest produktem tego samego genu, a jedno jest modyfikacją drugiego. Różnice występujące pomiędzy nimi przypuszczalnie powstają w trakcie lub po translacji (MOENS i współaut. 1987). Przypuszczalnie regiony DNA silnie zasocjowane z białkami kompleksu synaptonemalnego zawierają sekwencje odpowiedzialne za powstawanie crossing over w tym miejscu. W późniejsze etapy rekombinacji, kiedy naprawiane są miejsca pęknięć łańcucha DNA, również zaangażowane zdają się być białka SCP3, których zadaniem jest ochrona łączonych nukleotydów przed restryktazami (PENKINA i współaut. 2002). Zadaniem SCP2 i SCP3 jest utrzymywanie wiązania między chromatydami siostrzanymi a elementem lateralnym kompleksu, którego obecność stwierdza się do wczesnej anafazy I, oraz stabilizacja chiazm. Białka SCP2 i SCP3 zgrupowane są wzdłuż ramion chromosomów od początku leptotenu do końca diplotenu. Po zakończeniu diplotenu białka te ulegają koncentracji w centromerach, niemniej jednak w niewielkich ilościach pozostają związane z ramionami chromosomów aż do metafazy I (SCP2), a nawet anafazy I (SCP3). Konstrukcja elementów lateralnych kompleksu wspierana jest przez kohezyny białkowe skupione wzdłuż osi chromatyd (PENKINA i współaut. 2002).

ELEMENT CENTRALNY (CE)

Przestrzeń pomiędzy elementami lateralnymi określana jest jako region centralny (ang. central region, CR; lub central space, CS), 1/2 albo 1/3 tej przestrzeni zajmuje ele-

ment centralny. Elementy lateralne leżące naprzeciw są połączone regularnie rozmieszczonymi mikrofilamentami (MAREC 1996). Średnica mikrofilamentów wynosi ok. 5 nm, z wahaniami od 2 nm do 10 nm, co wskazuje na możliwość kurczenia się tych elementów. Stwierdzono także, iż włókno mikrofilamentu składa się z wiązki cieńszych włókien, każde o przekroju 2 nm (SCHMEKEL i DANEHOLT 1995). Mikrofilamenty są ułożone równoległe w stosunku do siebie, a prostopadle do elementów lateralnych i chociaż ich długość (ok. 100 nm) jest wystarczająca, aby połączyć naprzeciwległe LE's, to każdy pojedynczy mikrofilament kurczy się, sięgając jedynie do położonego naprzeciw LE elementu centralnego. Każdy TF połączony jest z dwoma symetrycznie położonymi pilarami - krótkimi strukturami wyglądającymi jak filary (ang. pillar). Dokładnie przez środek każdego pilaru, prostopadle do niego, biegnie mikrofilament. Ułożenie takie zapewnia odpowiednie zakotwiczenie specyficznych segmentów TF's w pilarach. Każda para pilar połączona jest za pomocą włóknistych struktur, zarówno między sobą, jak i innymi pilarami tworzącymi CE. Włókna te znajdują się wyłącznie w obrębie CE i w przeciwieństwie do TF's nie biegną w kierunku elementów lateralnych. Dzięki takiej organizacji region centralny charakteryzuje się bardzo regularną i stabilną budową. Stopień uporządkowania elementu centralnego zależy od tego jak dokładnie i regularnie poszczególne jednostki będą ustawione względem siebie, tworząc układ drabinkowy z podziałem na odrębne warstwy (Ryc. 2). Głównym białkiem budującym TF's jest SCP1 (SCHMEKEL i DANEHOLT 1995). Domniemana drugorzędowa budowa SCP1 jest zbliżona do prostych białek takich jak miozyna czy keratyna. Poza SCP1 w regionie centralnym kompleksu u szczura wykryto dwa dodatkowe białka: SC48 i SC65. Jednakże nie mają one skłonności do organizowania się w α -helisę ani tworzenia innych specyficznych struktur. Sekwencja białkowa SC48 pozostaje jak dotąd nieustalona. Białko Zip1 wyznacza miejsca inicjacji tworzenia kompleksu synaptonemalnego (BÖRNER i współaut. 2004, ZICKLER 2006). Badania nad białkiem Zip1 u *Saccharomyces cerevisiae* potwierdzają brak homologii z ssaczym SCP1, jednakże duże podobieństwo w budowie drugorzędowej struktury wskazuje na pełnienie tej samej funkcji przez oba białka (PENKINA i współaut. 2002). Zip2, również wykryte w centralnej części kompleksu u



Ryc. 2. Trójwymiarowy model regionu centralnego.

Na rysunku widoczne są pilary, mikrofilamenty (TF), elementy lateralne (LE), CE- element centralny (CE), chromatyna (CH) i guzek rekombinacyjny (RN) (wg SCHMEKELA i DANEHOLTA 1995; zmodyfikowana).

S. cerevisiae, nie wykazuje strukturalnej homologii z żadnym ze znanych białek budujących SC (PENKINA i współaut. 2002). W rejonie centralnym stwierdzono także obecność białka Zip3, które razem z Zip2 ma za zadanie wyznaczyć miejsca dla Zip1. Zarówno Zip2 jak i Zip3 są niezbędne w procesie polimeryzacji kompleksu wzdłuż ramion homologów (FUNG i współaut. 2004), lecz ich liczebność nie wykazuje korelacji w stosunku do liczby zdarzeń crossing over (HENDERSON i KEENEY 2004). Nieobecność tych białek powoduje ustawianie się chromosomów homologicznych w odległości 400 nm i łączenie się tylko w nielicznych miejscach, tzw. osiowe asocjacje- ang. axial associations (FUNG i współaut. 2004). BÖRNER i współaut. (2004) twierdzą natomiast, że przebieg procesu crossing over zależy właśnie od Zip1, Zip2 i Zip3.

GUZKI REKOMBINACYJNE (RN'S)

Kolejną strukturą kompleksu synaptonemalnego są guzki rekombinacyjne, które u organizmów z chiasmacyjnym modelem mejozy zasocjowane są z niemal każdym elementem centralnym (HOLM i RASMUSSEN 1980). Guzki rekombinacyjne są silnie związane z rejonem centralnym SC. Położone są na jego szczycie (na pilarach), a ich długa oś zawsze przyjmuje równoległe położenie do długiej osi LE's (Ryc. 1). RN's zachowują łączność z obydwoma elementami lateralnymi za pomocą połączeń fibrylarnych (SCHMEKEL i DANEHOLT 1998). Rozmiary guz-

ków cechują się dużym konserwatyzmem – niemal zawsze mierząc 100 nm (HOLM i RASMUSSEN 1980; ANDERSON i współaut. 1997). Po raz pierwszy RN's opisano u *Drosophila melanogaster* (CARPENTER 1975). Wykazano istnienie dwóch rodzajów guzków. W zależności od czasu pojawiania się podczas profazy I możemy podzielić je na: wczesne (wykrywalne w leptotenie i zygotenie) i późne (wykrywalne w dojrzałym SC w pachytenie). Guzki wczesne są znacznie liczniejsze i różnorodnie w kształcie (ANDERSON i współaut. 1997, PENKINA i współaut. 2002, ANDERSON i STACK 2005). Wczesne guzki, które pojawiają się jeszcze przed wytworzeniem synapsis wzdłuż osi chromosomów, są rozmieszczone bardziej równomiernie od późnych (ALBINI i JONES 1987). Dyskusyjna pozostaje kwestia, czy istnieją dwa rodzaje RN's zlokalizowane w różnych miejscach, czy wczesne są niedojrzałą formą późnych (SCHMEKEL i DANEHOLT 1998). Liczba i rozmieszczenie późnych guzków jest ściśle związana z liczbą i rozmieszczeniem miejsc występowania crossing over i chiasm (CARPENTER 1975, RASMUSSEN i HOLM 1978, ZICKLER i współaut. 1992, PENKINA i współaut. 2002, ZICKLER 2006), natomiast liczba wczesnych guzków rekombinacyjnych w dużym stopniu przekracza liczbę zdarzeń crossing over i chiasm (ALBINI i JONES 1987, ANDERSON i STACK 2005, DE VRIES i współaut. 2005). Hipoteza związana z tym odkryciem zakłada, że późne guzki z punktu biochemicznego są multikompleksami enzymatycznymi katalizującymi crossing over (MAREC 1996), podczas gdy wczesne na zasadzie markerów zaznaczają miejsce w nici DNA, w którym inicjowana jest wymiana. Jest to prawdopodobne, ponieważ późne guzki zajmują centralne miejsce w strukturze ostatecznie wykształconego kompleksu, podczas gdy guzki wczesne przylegają do ramion chromosomów już w czasie leptotenu i zygotenu, gdy chromosomy jeszcze nie utworzyły par (PENKINA i współaut. 2002). Guzki rekombinacyjne oraz kompleksy enzymatyczne odpowiedzialne za rekombinację pojawiają się i łączą z chromosomami jako pierwsze w zygotenie. Można przypuszczać, że inicjacja procesu rekombinacji ma miejsce właśnie w tym czasie i jak wykazano u drożdży do pęknięcia podwójnej nici DNA dochodzi jeszcze przed wytworzeniem synapsis (SCHMEKEL i DANEHOLT 1998). Domniemana budowa białek tworzących RN's została ustalona na podstawie

kilkakrotnych badań rekombinacji u *S. cerevisiae*. Białka te mają charakter enzymów, które ulegają dynamicznym zmianom strukturalnym w trakcie profazy I, dojrzewania i zanikania kompleksu. Wczesne guzki zawierają kompleks białek enzymatycznych Rad50/Mre11/Xrs2, którego zadaniem jest zainicjowanie rozerwania podwójnej nici DNA. Oprócz Rad50/Mre11/Xrs2 w tworzeniu wczesnych RN's u drożdży uczestniczą także białka Rad51 i Dmc1, które występują głównie wzdłuż ramion chromosomów homologicznych (ANDERSON i współaut. 1997, FRANKLIN i współaut. 1999, TARSONAS i współaut. 1999, DE VRIES i współaut. 2005). Dzięki Rad51 i Dmc1, rozpoznających odpowiednie homologiczne sekwencje w pętlach chromatynowych, osie chromosomów zostają przyciągnięte do siebie i łączą się (MOENS i współaut. 2002; SUNG i współaut. 2003). Kompleks enzymatyczny tworzony przez Rad51/Dmc1/RPA/Msh4 odpowiada za utrzymanie utworzonego połączenia między chromosomami homologicznymi w stabilnej konformacji przestrzennej oraz stałej odległości (MOENS i współaut. 2002, HIGGINS i współaut. 2004, DE VRIES i współaut. 2005). Kompleks Rad51 i Dmc1 wykazuje znacznie większą zdolność wiązania jednoniciowego niż dwuniciowego DNA. Powstałe podczas inicjacji rekombinacji regiony DNA zawierające pojedynczą nić poddane zostają w dalszym etapie także działaniu RPA i RAD52. W rejonach występowania RPA stwierdza się obecność białka stabilizującego chromosomy – BML (PENKINA i współaut. 2002). W guzkach rekombinacyjnych *S. cerevisiae* występują też Msh4, Msh5 i Mlh1 - tzw. białka naprawcze, które „katalizują” łączenie się nici DNA w miejscach, w których nastąpiła wymiana fragmentów, zapewniając tym samym prawidłowy przebieg crossing over i właściwą strukturę chromosomów (ROSS-MACDONALD i ROEDER 1994, HOLLINGSWORTH i współaut. 1995, HUNTER i BORTS 1997). U *Lepidoptera* nie występują guzki rekombinacyjne, co w konsekwencji powoduje brak crossing over i chiasm (MAREC i TRAUT 1993). Prawdopodobnie RN's uczestniczą także w tworzeniu się TF's i CE, kontrolując zbliżanie i łączenie filamentów pochodzących od naprzeciwległych LE. W ten sposób postępuje łączenie elementów lateralnych na zasadzie mechanizmu zamka błyskawicznego (SCHMEKEL i DANEHOLT 1998).

FORMOWANIE I ROZPAD KOMPLEKSU SYNAPTONEMALNEGO

Podczas profazy I, gdy rozpoczyna się formowanie kompleksu synaptonemalnego, organizacja chromatyny ulega diametralnym zmianom. Począwszy od leptotenu, białka kompleksu synaptonemalnego łączą się ze ściśle określonymi sekwencjami DNA zlokalizowanymi w tych częściach domen pętlowych, które są zakotwiczone w rdzeniu białkowym chromatydy (MOENS 1994). Pierwszym krokiem do stworzenia synapsis jest ustawienie się chromosomów homologicznych w odległości ok. 300nm (MAREC 1996). W zygotenie homologi zaczynają się do siebie zbliżać i łączyć za pomocą elementów SC (PENKINA i współaut. 2002). Pętle chromatynowe odchodzą promieniście od elementów lateralnych SC. Większość związanej z SC chromatyny jest nieaktywna – nie ulega transkrypcji (MAREC 1996). Podczas wczesnej profazy LE pojawiają się jako białkowe osie (ang. axial elements, AE's, czyli tzw. elementy osiowe), każda połączona z dwoma chromatydami siostrzanymi. Elementy lateralne powstają zawsze z nowosyntetyzowanych białek, nigdy w skutek reorganizacji już istniejących komponentów (HEYTING i współaut. 1988, 1989). Na początku LE's widoczne są jako pojedyncze, krótkie fragmenty wplątane w chromatynę. Następnie zostają umocowane z udziałem telomerów do wewnętrznej strony błony jądrowej. Miejsce mocowania SC's znajduje się zawsze w rejonie jądra znajdującym się naprzeciw jąderka, w pobliżu dwóch par centrioli. Elementy lateralne ciągną się do środkowego zygotenie, kiedy to pojawiają się pierwsze kompletne biwalenty, a telomery w miejscach umocowania SC do błony jądrowej tworzą charakterystyczne stadium bukietu. LE's sięgają wówczas od jednego telomeru do drugiego telomeru każdego chromosomu. Po ukształtowaniu LE's zaczyna pojawiać się CE, łącząc homologi na zasadzie zamka błyskawicznego na całej ich długości, z wyjątkiem miejsc, w których proces został zahamowany przez interlocking czyli zazębianie się chromosomów (MAREC 1996). Proces ten jest naturalnym zdarzeniem. Podczas parowania homologów w zygotenie dosyć często zaobserwować można zjawisko interlocking (HOLM 1985). Proces ten pojawia się, gdy synapsis dwóch chromosomów homologicznych rozpoczyna się w dwóch miejscach, podczas gdy w ich nadal niesparowanych rejonach ulokowany jest chromosom innej pary (chromosomowe interlocking), bądź

nawet cały biwalent (biwalentowe interlocking). Chromosom ten (biwalent), znalazłszy się pomiędzy homologami łączonymi przez SC, zostaje między nimi uwięziony (HOLM i RASMUSSEN 1980). Powstałe pętle i uwięzione w nich chromosomy muszą zostać zlikwidowane przed zajściem rekombinacji. Mechanizm naprawczy, likwidujący interlocking, powoduje pęknięcie jednego z LE uwięzionego wewnątrz biwalentu wraz z połączonym z nim chromosomem. Po wypętleniu uwięzionej chromatyny następuje połączenie rozciętego miejsca. Biochemiczne podłoże procesu wskazuje, że bierze w nim udział ATP-zależna topoizomeraza typu II, posiadająca zdolność szybkiego rozcinania podwójnej nici DNA, dzięki czemu krzyżujące się ramiona chromosomów zostają uwolnione (MAREC 1996).

Podczas formowania elementu centralnego, TF's powstają z filamentów, odchodzących od prekursorów elementów lateralnych. Filamenty te ulegają fuzji, łącząc ze sobą naprzeciwległe położone LE's. Analiza ich przebiegu wykazała, że sięgają one od jednego elementu lateralnego do naprzeciwległego, a tylko nieliczne kończą się w elemencie centralnym. (SCHMEKEL i DANEHOLT 1995). Dłuższe filamenty są lepiej zauważalne i rozróżnialne u owadów, gdzie występuje większe zagęszczenie TF's niż u ssaków, u których jest ono mniejsze (SOLARI i MOSES 1973). Z analizy tomograficznej wynika, iż proces tworzenia zarówno włókien, jak i filamentów, jest procesem zmiennym i w dużej mierze uzależnionym od zagęszczenia sieci fibrylarnej. Po utworzeniu TF's w specyficznych, wyznaczonych dla nich miejscach zaczynają formować się pilary, łącząc się włóknami – tworzą drabinkową strukturę. Gdy jednostki budujące region centralny występują w niskim zagęszczeniu, oddziaływania między nimi są bardzo słabe, przez co regularna organizacja jest praktycznie niewidoczna. Przy dużym zagęszczeniu rosną oddziaływania między molekułami, co pociąga za sobą wzrost uporządkowania struktury, aż do skrajnych przypadków, w których przybiera ona postać o niemalże krystalicznym układzie (SCHMEKEL i DANEHOLT 1995). We wczesnym pachytenie wszystkie homologi wykazują w pełni ukształtowane synapsis (MAREC 1996). Kompletne synapsis najpóźniej osiągają fragmenty chromosomów tworzące organizator jąderkotwórczy (ang. nucleolar organizer region, NOR) (RASMUSSEN 1986). Znaczne opóźnienie w tworze-

nie synapsis, towarzyszące niekompletnemu połączeniu homologów, jest zjawiskiem typowym dla heterochromosomów Z i W, obserwowanych u ciem np. *Galleria mellonella* (WANG i współaut. 1993) czy ptaków (SOLARI 1977) oraz X i Y obserwowanych u ssaków (BURGOYNE 1982, MAREC 1996, PAGE i współaut. 2006). Szereg przeprowadzonych badań wskazuje na to, iż kompleks synaptonemalny najpierw pojawia się w miejscach specyficznych, tzw. centrach parowania (ang. pairing center). Miejsce, w którym rozpoczyna się tworzenie synapsis między dwoma chromosomami warunkuje prawidłowe rozpoznanie odcinków homologicznych i prawdopodobnie jest potencjalnym miejscem wystąpienia rekombinacji genetycznej (MOENS 1994, ZICKLER 2006). Liczba i rozmieszczenie RN's także odpowiadają miejscom inicjacji tworzenia SC, a w następstwie liczbie zdarzeń crossing over (CARPENTER 1988, ZICKLER i KLECKNER 1999, ANDERSON i STACK 2005, ZICKLER 2006). Wprost proporcjonalna zależność między liczbą późnych guzków a miejscami inicjacji SC została zaobserwowana także u kukurydzy (MAGUIRE i RIESS 1994) oraz u drożdży *Sordaria* (ZICKLER i współaut. 1992, ZICKLER 2006). PENKINA i współaut. (2002) donoszą natomiast, że formowanie kompleksu u drożdży i roślin wyższych jest inicjowane w wielu miejscach biwalentu, natomiast u zwierząt zawsze rozpoczyna się od regionów telomerowych i postępuje wzdłuż. Interstycjalne synapsis ma miejsce także w przypadku, gdy ruch homologów zostaje utrudniony z powodu ich ząbkowania się z innymi homologami – zjawisko interlocking (RASMUSSEN 1986). RASMUSEN (1986) wykazał, że za przyciąganie się homologów, poprzedzające tworzenie kompleksu, odpowiedzialne są krótkie, subterminalne segmenty, tzw. miejsca rozpoznawcze, które znajdują się na każdym z końców chromosomu. Inicjacja formowania SC rozpoczyna się w subterminalnych rejonach chromosomu i postępuje w kierunku najbliższego telomeru. Powyższe obserwacje dowodzą, że proces koniugacji chromosomów jest konsekwencją istnienia dwóch miejsc rozpoznawczych w każdym chromosomie, a nie wynikiem absolutnej homologii regionów chromosomo-

wych. ZICKLER (2006), cytując badania TESSE i współaut. (2003), oraz HENDERSON i KEENEY (2004) twierdzą natomiast, że formowanie kompleksu jest bardziej uzależnione od zjawiska DSBs (ang. DNA double strand break, przerwanie podwójnej nici DNA) oraz białek biorących w nim udział niż od presynaptycznego ułożenia chromosomów. SC utrzymuje swoją strukturę aż do późnego diplotenu. Jako pierwsze rozpadowi ulegają CE, następnie LE pękają wzdłuż ich długiej osi, następuje ich wieloetapowa dekonkondensacja i SC zostaje usunięty z biwalentów (PENKINA i współaut. 2002). Proces rozpadu kompleksów przebiega według różnych wariantów (MAREC 1996):

- oba LE's i CE zostają usunięte z biwalentów w postaci bezkształtnej masy, która następnie ulega degradacji. Tylko niewielkie pozostałości SC utrzymują się w obrębie chiasm do diakinezy;

- LE's i CE po opuszczeniu biwalentów tworzą polikompleksy;

- LE's i CE przekształcają się w białkowe osie ciągnące się wzdłuż chromatyd.

Z biochemicznego punktu widzenia tworzenie się białek kompleksu i jego rozpad podczas diplotenu regulowane są poprzez fosforylację i defosforylację. Proces ten w dużej mierze zależny jest od kinaz, które kontrolują formowanie białek kompleksu. Inhibicja kinaz zależnych od cyklicznych AMP i GMP reguluje fosforylację błony jądrowej i kondensację chromatyny w premitotycznych jądrach (LAMB i współaut. 1991), więc prawdopodobnie procesy fosforylacji i defosforylacji pełnią podobną rolę w dezorganizacji SC podczas diplotenu. Badania EIJPE i współaut. (2000) oraz PAGE i współaut. (2006) wykazały, że także kohezyny są istotnie zaangażowane w tworzenie spójności między SC a chromosomem, choć ich obecność stwierdza się również wówczas, gdy LE's nie występują. W organizacji LE's biorą udział także inne boczne struktury, skupione wzdłuż osi chromosomów, wchodzące w istotne interakcje z jego białkami. Jedną z nich jest chromosomowe rusztowanie (ang. chromosome scaffold), tworzone przez topoiizomerazę II α DNA oraz podjednostkę SMC2 (PAGE i współaut. 2006).

POŁĄCZENIE KOMPLEKSU SYNAPTONEMALNEGO Z DNA

Kompleks synaptonemalny łączy się z pętlami utworzonymi przez profazową chromatynę jedynie w nielicznych miejscach.

Większość profazowego DNA nie kontaktuje się z SC, a tylko mniej niż 0,5% jest ściśle związana z tą strukturą i nosi nazwę SC

DNA. SC DNA zbudowane jest z unikalnych i średnio powtarzalnych sekwencji. Po dokładniejszym zbadaniu SC DNA dowiedziono jego niezwykle specyficznych właściwości, co pozwoliło na utworzenie nowej rodziny jądrowego DNA (PENKINA i współaut. 2002). W celu zapewnienia precyzyjnego połączenia sekwencji homologicznych obu chromosomów tworzących bivalent, niezbędnego dla prawidłowego przebiegu crossing over, kompleks musi łączyć się z chromatyną wysoce specyficznie. Biochemiczne badania prowadzone nad zachowaniem DNA podczas profazy I wskazują, iż za specyficzność wiązania DNA z SC odpowiedzialne jest tzw. zyg DNA. Pojedyncze kopie (5-10 kb) sekwencji tego DNA, rozlokowane są wzdłuż chromosomów (MAREC 1996). W komórkach, oprócz typowych profazowych kompleksów synaptonemalnych, występują także polikompleksy. Polikompleksy (ang. policomplexes, PCs) są to struktury pojawiające się w postpachytenowych komórkach u różnych organizmów. Mogą znajdować się zarówno na obszarze jądra, jak i w cytoplazmie komórki. Najczęściej przybierają formę ułożonych w stos fragmentów SC. Najprawdopodobniej są

to samoorganizujące się struktury powstałe z kompleksów synaptonemalnych, które po spełnieniu swej funkcji zostały usunięte z połączeń chromosomalnych, jak zakłada jeden z wariantów rozpadu SC. Agregaty w postaci PCs występują swobodnie bądź związane z chromatyną, czy też innymi strukturami. Polikompleksy występują zarówno w spermatocytach jak i oocytach (MAREC 1996). Dowiedziono, że np. u żyta, koników polnych, myszy pojawiają się jeszcze przed rozpoczęciem mejozy, a zanikają wraz z rozpoczęciem koniugacji chromosomów homologicznych, co sugeruje, że polikompleksy mogą być formą przechowywania podjednostek kompleksu synaptonemalnego, jako struktury zdolnej do samoorganizowania i niewymagającej dostarczenia nowych elementów. Prawdopodobnie w powstawanie PCs zaangażowana jest błona jądrowa (MAREC 1996). Badania WOLF'A i MESA'E (1993) wykazały, że PCs obecne są w komórce podczas obu podziałów mejotycznych, po czym zmierzają do jąder młodych spermatyd. Opisany transfer powodowany jest dużym powinowactwem PCs do DNA, a produkty rozpadu PCs prawdopodobnie biorą udział w dojrzewaniu spermatyd.

UDZIAŁ KOMPLEKSU SYNAPTONEMALNEGO W DSB, REKOMBINACJI I POWSTAWANIU CHIAZM

Kompleks synaptonemalny przez ponad pół wieku obserwowany był u setek eukariotycznych gatunków roślin i zwierząt. Istnieją jednak takie, u których struktura ta nie występuje. Są to np. drożdże *Schizosaccharomyces pombe* (podczas, gdy SC jest doskonale rozwinięty u *Saccharomyces cerevisiae*) oraz samce kilku gatunków much np. *Drosophila melanogaster*. W tych dwóch przypadkach koniugacja zastąpiona jest poprzez kontakt pomiędzy kilkoma heterochromatynowymi regionami chromosomów (PENKINA i współaut. 2002). Chromosomy samców *D. melanogaster*, w przeciwieństwie do samic, nie rekombinują (nie występuje ani SC ani chiazmy), mimo to ich chromosomy ulegają regularnemu parowaniu i segregacji (ZICKLER 2006). Utrzymanie połączenia między chromosomami jest możliwe dzięki białkowym strukturom włókno-podobnym zwanym kollochorami (PENKINA i współaut. 2002). MAREC (1996) twierdzi natomiast, że kollochory są to miejsca, w których chromosomy płci wykazują sparowanie. Według tej teorii, kollochory w pewnej

części składają się z NOR-ów, a każdy NOR zawiera ok. 200 kopii rDNA, które stanowią rejony homologiczne w obu chromosomach płci, umożliwiając parowanie pomiędzy X i Y (MAREC 1996). Synapsis nie tworzą także grzyby z gatunku *Aspergillus nidulans*, wykształcając jedynie elementarne fragmenty SC (częściowo AE's bez TF's), nie osiągające ciągłości budowy, czego konsekwencją jest brak crossing over (DE BOER i HEYTING 2006). U orzęska *Tetrahymena thermophila* brak jest zarówno AE's, jak i TF's, niemożliwe jest więc utworzenie kompleksu (LOIDL i SCHERTHAN 2004). Zjawisko zupełnego braku rekombinacji można zaobserwować także u samic *Bombyx mori*. W tym przypadku między homologami tworzy się kompleks, który utrzymuje się w zmodyfikowanej formie aż do początku anafazy, stanowiąc substytut chiazm, jednak nie zachodzi crossing over (LOIDL 2006). Stwierdzono także zupełny brak SC i rekombinacji u niektórych mutantów nicieni *Caenorhabditis elegans* (ZICKLER 2006). W komórkach organizmów homogametycznych proces parowania chromoso-

mów płciowych niczym nie różni się od parowania autosomów. Dwa chromosomy płci

XX, bądź ZZ, tworzą biwalent z kompletnie wytworzonym SC.

SYNAPSIS HETEROCHROMOSOMALNE

W komórkach osobników heterogameicznych przebieg procesu parowania zależy od stopnia homologii pomiędzy heterochromosomami. Z uwagi na różne układy determinacji płci u osobników heterogameicznych możemy zaobserwować następujące zjawiska:

- X i Y (analogicznie Z i W) podczas parowania tworzą SC o różnej długości;
- nie występuje parowanie chromosomów płciowych;
- w układzie XO (ZO) pojedyncze heterochromosomy pojawiają się jako uniwalenty (MAREC 1996).

Występowanie kompleksu synaptonemalnego charakterystyczne jest dla autosomów i zdarza się, że chromosomy płci są go pozbawione bądź pojawia się on w nieco zmodyfikowanej formie. Spowodowane jest to u wielu gatunków znacznymi różnicami w morfologii pary XY w stosunku do siebie. Problem stanowi także długość oraz skład genowy tych chromosomów. W większości tych przypadków zachowanie chromosomów podczas koniugacji zdaje się być wymuszone i nieco nienaturalne. Mimo opisanych utrudnień proces przebiega prawidłowo, co dowodzi ogromnych zdolności dostosowawczych i świadczy o dynamice kompleksu. U gatunków, u których płć determinuje para XY bądź ZW, obserwujemy duże morfologiczne oraz genetyczne zróżnicowanie tych chromosomów. Dzieje się tak m.in. u ptaków i ssaków, gdzie heterochromosomy wykazują homologię jedynie w nielicznych obszarach, w przeciwieństwie do ryb, których chromosomy płci charakteryzują się znacznie mniejszymi różnicami w stosunku do siebie (PAGE i współaut. 2006). Niehomologiczne regiony chromosomów zazwyczaj nie łączą się kompleksem synaptonemalnym a LE's ulegają znacznym modyfikacjom. SC łączy tylko fragmenty pseudoautosomalne (PAR) będące odpowiednikiem regionów homologicznych na autosomach. Modyfikacje i różnice między LE's związanymi z fragmentami objętymi i nieobjętymi synapsis wynikają z różnego rozmieszczenia podjednostek białkowych SCP2 i SCP3 budujących te struktury (DOBSON i współaut. 1994, PAGE i współ-

aut. 2006). Ponadto białko SCP1 wchodzące w skład CE również może mieć wpływ na te modyfikacje (MEUWISSEN i współaut. 1992). Szczegółowa analiza rozmieszczenia SCP1 wykazała, iż jest zasocjowane również z pojedynczymi LE's chromosomów X i Y, które nie koniugują. Ekstremalne zjawisko koniugacji stwierdzono u torbaczy, u których chromosomy płci nie posiadają w ogóle regionów homologicznych (większość gatunków torbaczy nie posiada regionu pseudoautosomalnego, PAR). Obserwujemy tu ciekawy przypadek modyfikacji SC występujący w heterochromosomach samców. Wykształciły one specyficzną strukturę DP (ang. danse plate – dosłownie: gęsta, tępa płyta), która utrzymuje biwalent pary XY (SOLARI i BIANCHI 1975, PAGE i współaut. 2006). DP powstaje na skutek modyfikacji heterochromosomalnych, które rozwijając się po wewnętrznej stronie błony jądrowej, stanowią podłoże do tworzenia się struktury, w której zatopione są końce chromosomów X i Y. Równie interesująco przedstawia się zjawisko koniugacji heterochromosomów u prostoskrzydłych (Orthoptera), gdzie płć determinowana jest przez układ XX/X0, przez co podczas samczej mejozy pojedynczy chromosom X zachowuje się jak uniwalent. Analiza tego chromosomu wykazała, iż formuje on pojedynczy, cienki AE, w przeciwieństwie do nieobjętych synapsis rejonów heterochromosomów ssaczych. Jeszcze bardziej skomplikowana i oryginalna jest mejoza u Hemiptera, których chromosomy płci w ogóle nie podlegają rekombinacji ani synapsis, pojawiając się jako uniwalenty podczas metafazy I, po czym po zakończeniu telofazy I, ulegają II podziałowi – redukcyjnemu. Zjawisko to nosi nazwę odwróconej mejozy (ang. inverted meiosis, IM) (PAGE i współaut. 2006). Podczas badania ultrastruktury profazowych chromosomów płci (m.in. u pluskwiaka *Triatoma infestans*) nie stwierdzono występowania LE's wzdłuż ich osi, jedynie wokół autosomów zlokalizowano obecność SCP3, głównej frakcji białkowej budującej LE's. Stwierdzono także, że nieobecności heterochromosomalnych LE's towarzyszy brak kohezyn białkowych (PIGOZZI i SOLARI 2003).

ZNACZENIE KOMPLEKSU SYNAPTONEMALNEGO

Kompleks synaptonemalny odgrywa znaczącą rolę w mejozie, zachowuje wysoki konserwatyzm budowy i wykazuje ogromną dynamikę podczas profazy I podziału meiotycznego (HOLM 1985). Poza udziałem w parowaniu homologów podczas mejozy i rekombinacji uczestniczy także w segregacji i dysjunkcji chromosomów. SC pośredniczy w tworzeniu połączenia między homologami umożliwiając tym samym zbliżenie ku sobie pewnych regionów i zweryfikowanie ich homologii, dzięki czemu możliwa jest obustronna wymiana odpowiednich odcinków chromatyd w ściśle określonych miejscach, co zapewnia prawidłowy kierunek rekombinacji (MAREC 1996). Kompleks synaptonemalny odgrywa kluczową rolę w rekombinacji, ponieważ jest strukturą, w której zlokalizowane są najważniejsze kompleksy enzymatyczne, odpowiedzialne za przebieg tego procesu (BÖR-

NER i współaut. 2004, DE VRIES i współaut. 2005, ZICKLER 2006). Oprócz tego kompleks formuje się między niehomologicznymi chromosomami, umożliwiając wymianę wyłącznie homologicznych odcinków (ZICKLER 2006). Przypuszcza się, że elementy kompleksu formujące się podczas wczesnej profazy odpowiedzialne są za detekcje i uporządkowanie zapętleń wewnątrz chromosomowych (RASMUSSEN 1986). Obecność synapsis stwierdzono nawet w komórkach somatycznych *Diptera*, gdzie dochodzi do parowania chromosomów podczas życia osobniczego (ang. somatic pairing) (FUNG i współaut. 1998). Kompleks synaptonemalny wykazuje ewolucyjny konserwatyzm u ogromnej większości rozmnażających się płciowo eukariontów, jak też jednokomórkowych Protozoa, poprzez Fungi i algi, aż po kręgowce (PENKINA i współaut. 2002).

SYNAPTONEMAL COMPLEXES

Summary

Genetic recombination is the main cause of changeability of different organisms. Synaptonemal complex (SC) is a protein structure which controls correct course of conjugation and the frequency of crossing over. It binds chromosomes into the bivalents. This structure consists of central element (CE) and two lateral elements (LE) related to the chromatin. There are observed ovale structures between lateral elements called recombination nodules (RNs). Recombination nodules are multienzymatic complexes, which catalyze DSBs (Double Strand Breaks) and crossing over process. Synaptonemal complex is very important in meiosis pairing, but there are several taxons which do not form this

structure, for example *D. melanogaster* male. Interesting modifications of synaptonemal complexes are observed in heterochromosomes, which show slight homology, like the ZW pair in birds or some insects. A few organisms, such as eutherian mammals, form Dance Plate between heterochromosomes instead SC. There is observed interlocking during pairing sometimes, when chromosome or bivalent stuck between another pair of homologs. There are also observed in many organisms policomplexes consisting of synaptonemal's complex elements. In most events immunostaining methods are used to test function and structure of synaptonemal's complex elements.

LITERATURA

- ALBINI S. M., JONES G. H., 1987. *Synaptonemal complex spreading in Allium cepa and A. fistulosum*. I. The initiation and sequence of pairing. *Chromosoma* 95, 324-338.
- ANDERSON L. K., STACK S. M., 2005. *Recombination nodules in plants*. *Cytogenet. Genome Res.* 109, 198-204.
- ANDERSON L. K., OFFENBERG H. H., VERKUIJEN W. M. H. C., HEYTING C. A., 1997. *RecA-like proteins are components of early meiotic nodules in lily*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94, 6868-6873.
- BÖRNER G. V., KLECKNER N., HUNTER N., 2004. *Cross-over/noncrossover differentiation, synaptonemal complex formation, and regulatory surveillance at the leptotene/zygotene transition of meiosis*. *Cell* 117, 29-45.
- BURGOYNE P. S., 1982. *Genetic homology and crossing over in the X and Y chromosomes of Mammals*. *Hum. Genet.* 61, 85-90.
- CARPENTER A. T. C., 1975. *Electron microscopy of meiosis in Drosophila melanogaster females. I. The RN- a recombination-associated structure at pachytene?* *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 72, 3186-3189.
- CARPENTER A. T. C., 1988. *Thoughts on recombination nodules, meiotic recombination and chiasmata*. [W:] *Genetic Recombination*. KUCHER-LAPATI R., SMITH G. R. (red.). American Society of Microbiology, Washington D.C., 529-548
- DE BOER E., HEYTING C., 2006. *The diverse roles of transverse filaments of synaptonemal complexes in meiosis*. *Chromosoma* 115, 220-234.

- DE VRIES F. A., DE BOER E., VAN DEN BOSCH M., BAARENS W. M., OOMS M., YUAN L., LIU J. G., VAN ZEE-LAND A. A., HEYTING C., PASTINK A., 2005. *Mouse Sycp1 functions in synaptonemal complex assembly, meiotic recombination, and XY body formation*. Genes Dev. 19, 1376-1389.
- DIERICH A. J., VAN MARLE J., HEYTING C., VINK A. C. G., 1992. *Ultrastructural evidence for a triple structure of the lateral element of the synaptonemal complex*. J. Struct. Biol. 109, 196-200.
- DOBSON M. J., PAERLMAN R. E., KARAIKAKIS A., SPYROPOULOS B., MOENS P., 1994. *Synaptonemal complex: occurrence, epitope, mapping and chromosome disjunction*. J. Cell Sci. 107, 2749-2760.
- DRESSER M. E., 1987. *The synaptonemal complex and meiosis: An immunocytochemical approach*. [W:] *Meiosis*. MOENS P. B. (red.). Academic Press Inc., New York, 245-274.
- EIJPE M., HEYTING C., GROSS B., JESSBERGER R. J., 2000. *Association of mammalian SMC1 and SMC3 proteins with meiotic chromosomes and synaptonemal complexes*. J. Cell Sci. 113, 673-682.
- FAWCETT D. W., 1956. *The fine structure of chromosomes in the meiotic prophase of vertebrate spermatocytes*. J. Biophys. Biochem. Cytol. 2, 403-406.
- FRANKLIN A. E., MCELVER J., SUNJEVARIC I., ROTHSTEIN R., BOWEN B., CANDE W. Z., 1999. *Three-dimensional microscopy of the Rad51 recombination protein during meiotic prophase*. Plant Cell 11, 809-824.
- FUNG J. C., MARSHALL W. F., DERNBURG A., AGARD D. A., SEDAT J. W., 1998. *Homologous chromosome pairing in Drosophila melanogaster proceeds through multiple independent initiations*. J. Cell Biol. 141, 5-20.
- FUNG J. C., ROCKMILL B., ODELL M., ROEDER G. S., 2004. *Imposition of crossover interference through the nonrandom distribution of synapsis initiation complexes*. Cell 116, 795-802.
- HENDERSON K. A., KEENEY S., 2004. *Tying synaptonemal complex initiation to the formation and programmed repair of DNA double-strand breaks*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101, 4519-4524.
- HEYTING C., DETTMERS R. J., DIETRICH A. J., REDEKER E. J., VINK A. C., 1988. *Two major components of synaptonemal complexes are specific for meiotic prophase nuclei*. Chromosoma 96, 325-332.
- HEYTING C. A., DIETRICH J. J., MOENS P. B., DETTMERS R. J., OFFENBERG H. H., REDEKER E. J. W., VINK A. C. G., 1989. *Synaptonemal complex protein*. Genome 31, 81-87.
- HEYTING C., MOENS P. B., VON RAAMSDONK W., DIETRICH A. J., VINK A. C., REDEKER E. J., 1987. *Identification of two major components of the lateral elements of synaptonemal complexes of the rat*. J. Cell Biol. 43, 148-154.
- HIGGINS J. D., ARMSTRONG S. J., FRANKLIN F. C., JONES G. H., 2004. *The Arabidopsis MutS homolog AtMSH4 functions at an early step in recombination: evidence for two classes of recombination in Arabidopsis*. Genes Dev. 18, 2557-2570.
- 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 Dev. 9, 1728-1739.
- HOLM P. B., 1985. *Ultrastructural characterization of meiosis*. Biol. Skif. (Copenhagen) 25, 39-90.
- HOLM P. B., RASMUSSEN S. W., 1980. *Chromosome pairing, recombination nodules and chiasma formation in diploid Bombyx males*. Carlsberg Res. Comm. 45, 483-548.
- HUNTER N., BORTS R. H., 1997. *Mlh1 is unique among mismatch repair proteins in its ability to promote crossing-over during meiosis*. Genes Dev. 11, 1573-1582.
- LAMB N. J., CAVADORE J. C., LABBE J. C., MAURER R. A., FERNANDEZ A., 1991. *Inhibition of cAMP-dependent protein kinase plays a key role in the induction of mitosis and nuclear envelope breakdown in mammalian cells*. EMBO J. 10, 1523-1533.
- LOIDL J., 2006. *S. pombe linear elements: the modest cousins of synaptonemal complexes*. Chromosoma 115, 260-271.
- LOIDL J., SCHERTHAN H., 2004. *Organization and pairing of meiotic chromosomes in the ciliate Tetrahymena thermophila*. J. Cell Sci. 117, 5791-5801.
- MAGUIRE M. P., RIESS R. W., 1994. *The relationship of homologous synapsis and crossing over in a maize inversion*. Genetics 137, 281-288.
- MAREC F., 1996. *Synaptonemal complexes in insects*. Pergamon 3, 205-233.
- MAREC F., TRAUT W., 1993. *Synaptonemal complex in female and male meiotic prophase of Ephesthia kuehniella (Lepidoptera)*. Herdity 71, 394-404.
- MEUWISSEN R. L., OFFENBERG H. H., DIETRICH A. J., RIESEWIJK A., VAN IERSEL M., HEYTING C., 1992. *A coiled-coil related protein specific for synapsed regions of meiotic prophase chromosomes*. EMBO J. 11, 5091-5100.
- MOENS P. B., 1994. *Molecular perspectives of chromosome pairing at meiosis*. BioEssays 16, 101-106.
- MOENS P. B., HEYTING C., DIETRICH A. J., VAN RAAMSDONK W., CHEN Q., 1987. *Synaptonemal Complex Antigen Location and Conservation*. J. Cell Biol. 105, 93-103.
- MOENS P. B., KOLAS N. K., TARSOUNAS M., MARCON E., COHEN P. E., SPYROPOULOS B., 2002. *The time course and chromosomal localization of recombination-related proteins at meiosis in the mouse are compatible with models that can resolve the early DNA-DNA interactions without reciprocal recombination*. J. Cell Sci. 115, 1611-1622.
- MOSES M. J., 1956. *Chromosomal structures in crayfish spermatocytes*. J. Biophys. Biochem. Cytol. 2, 215-218.
- PAGE J., DE LA FUENTE R., GÓMEZ R., CALVENTE A., VIERA A., PARRA M. T., SANTOS J. L., BERRÍOS S., FERNÁNDEZ-DONOSO R., SUJA J. A., RUFAS J. S., 2006. *Sex chromosomes, synapsis, and cohesins: a complex affair*. Chromosoma 115, 250-259.
- PENKINA M. V., KARPOVA O. I., BOGDANOV F. Yu., 2002. *Synaptonemal Complex Proteins: Specific Proteins of Meiotic Chromosomes*. Mol. Biol. 36, 304-313.
- PIGOZZI M. I., SOLARI A. J., 2003. *Differential immunolocalization of a putative Rec8p in meiotic autosomes and sex chromosomes of triatomine bugs*. Chromosoma 112, 38-47.
- RASMUSSEN S. W., 1986. *Initiation of synapsis and interlocking of chromosomes during zygotene in Bombyx spermatocytes*. Carlsberg Res. Comm. 51, 401-432.
- RASMUSSEN S. W., HOLM P. B., 1978. *Human meiosis II. Chromosome pairing and recombination nodules in human spermatocytes*. Carlsberg Res. Comm. 43, 275-327.
- 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.
- SCHMEKEL K., DANEHOLT B., 1995. *The central region of the synaptonemal complex revealed in three dimensions*. Trend Cell Biol. 5, 239-242.
- SCHMEKEL K., DANEHOLT B., 1998. *Evidence for close contact between recombination nodules and the*

- central element of the synaptonemal complex. Chromosome Res. 6, 155-159.
- SOLARI A. J., 1977. Ultrastructure of the synaptic autosomes and the ZW bivalent in chicken oocytes. Chromosoma 64, 155-165.
- SOLARI A. J., MOSES M. J., 1973. The structure of the central region in the synaptonemal complexes of hamster and cricket spermatocytes. J. Cell Biol. 56, 145-152.
- SOLARI A. J., BIANCHI N. O., 1975. The synaptic behaviour of the X and Y chromosomes in the marsupial *Monodelphis dimidiata*. Chromosoma 52, 11-25.
- SUNG P., KREJCI L., VAN KOMEN S., SEHORN M. G., 2003. Rad51 recombinase and recombination mediators. J. Biol. Chem. 278, 42729-42732.
- 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, 207-220.
- TESSE S., STORLAZZI A., KLECKNER N., GARGANO S., ZICKLER D., 2003. Localization and roles of Ski8p protein in *Sordaria* meiosis and delineation of three mechanistically distinct steps of meiotic homolog juxtaposition. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A 100, 12865-12870.
- WANG Y. X., MAREC F., TRAUT W., 1993. The synaptonemal complex complement of the wax moth, *Galleria mellonella*. Hereditas 118, 113-119.
- WEITH A., TRAUT W., 1980. Synaptonemal complexes with associated chromatin in a moth *Ephestia Kuehniella* Z. The fine structure of the W chromosomal heterochromatin. Chromosoma 78, 275-291.
- WOLF K. W., MESA A., 1993. Synaptonemal polycomplexes in spermatids: a characteristic trait of Orthoptera? Chromosome Res. 1, 181-188.
- ZICKLER D., 2006. From early homologue recognition to synaptonemal complex formation. Chromosoma 115, 158-174.
- ZICKLER D., KLECKNER N., 1999. Meiotic chromosomes: integrating structure and function. Annu. Rev. Genet. 33, 603-754.
- ZICKLER D., MOREAU P. J., HUYNH A. D., SLEZEC A. M., 1992. Correlation between pairing initiation sites, recombination nodules and meiotic recombination in *Sordaria macrospora*. Genetics 132, 135-148.