

减数分裂同源染色体重组交换的改变 在男性不育发生中的作用

孙 斐

(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,安徽合肥 230027)

摘要:在第一次减数分裂前期,同源染色体之间需进行配对、联会和遗传物质的重组交换等一系列重要事件。重组交换对染色体正确分离、配子正常形成至关重要。重组交换改变可导致不同程度的精子异常,如精子发生停滞而出现不育,或精子染色体异常导致非整倍体出现。而不育症是一个世界性的问题,影响着10%~15%夫妇,由男方因素所引起的占一半,其中多数病因和机制不明,关于因减数分裂错误导致精子发生失败的机制仍知之甚少。近年来发展的荧光免疫遗传学技术可直视减数分裂前期的重要事件,为研究人类精子形成的调节提供了开拓性的进展。本文围绕重组交换与精子发生之间的关系综述了在这个领域内的研究进展。

关键词:男性不育;减数分裂重组交换;病因学

中图分类号:Q343.2+42 **文献标识码:**A

Alteration in meiotic recombination in human male infertility

SUN Fei

(*Hefei National Laboratory for Physical Sciences at Microscale, and School of Life Sciences,
University of Science and Technology of China, Hefei 230027, China*)

Abstract: During the prophase of meiosis I, homologous chromosomes pair, synapse and exchange genetic materials (recombination). Meiotic recombination plays a crucial role in the proper segregation of homologous chromosomes and normal gametogenesis. Altered recombination may lead to various sperm abnormalities, such as arrest in spermatogenesis or non-disjunction, which in turn contributes to infertility or aneuploidy. Infertility is a major health problem that affects 10%~15% of couples, about half of which being attributed to male factors in which the aetiology and mechanisms are unidentified. Despite the obvious clinical significance and high incidence of human male infertility, the mechanisms of spermatogenic failure caused by meiotic recombination errors in humans has been inadequately unclear. However, recently-developed immunofluorescence methods which can directly view meiotic recombination and associated important events during gametogenesis have revolutionized our understanding of human spermatogenesis. In this paper, the relationship between meiotic recombination and spermatogenesis is

收稿日期:2008-06-28; **修回日期:**2008-07-05

基金项目:国家自然科学基金(30770811)资助。

作者简介:孙斐,博士/教授,中国科学院“百人计划”入选者,2000年毕业于复旦大学医学院,获医学博士学位,2000~2006年分别在以色列 Weizmann Institute of Science 和加拿大 University of Calgary 从事博士后研究,主要从事男性不育发生的分子遗传学机制的研究,参与了国家重大科学研究计划项目,已在 *Am J Hum Genet*, *Hum Mol Genet* 等国际学术期刊发表多篇论文,其中8篇论文分别被选作当期杂志的封面论文。E-mail: feisun@ustc.edu.cn

reviewed.

Key words: human male infertility; meiotic recombination; aetiology

0 引言

不育是个世界性的问题,育龄夫妇中发病率高达10%~15%,且随着社会工业化程度的提高和环境污染的加重,不孕不育显著增加。据世界卫生组织(WHO)预测,在本世纪,不孕不育将是继心血管疾病和肿瘤之后,又一影响人们社会生活和公共卫生的疾病。在所有的不孕不育中,由男方因素引起的约占50%。男性不育的病因已知的有生殖道梗阻、炎症或免疫性因素及性功能障碍等,但高达60%~75%男性不育症在现有的诊断条件下病因不明,称为特发性男性不育,且伴有无精症或寡精症。尽管其中相当一部分可通过卵细胞胞浆内单精子注射(ICSI)等方法获得自己的后代^[1],但这些助孕技术绕过精子形成过程中对异常精子的自然选择机制,有传递遗传缺陷给后代的危险,不但没有从根本上解决不育的问题,甚至将导致子代的出生缺陷和生殖健康问题的持续恶化。因此了解精子发生障碍的遗传学基础对阐明特发性男性不育的病因具有重要的意义。

精子发生是一个连续的细胞分裂分化过程,包括精原细胞分裂增殖、精母细胞减数分裂和精子细胞变态三个主要阶段,最终产生成熟的精子。其中减数分裂I前期是一个相当特殊的时期,其间同源染色体分别移向细胞的两极,而姐妹染色单体并不分离。这一过程的完成依赖于许多精细的亚细胞结构并伴有一系列复杂的重要事件,包括同源染色体的配对、联会(联会复合体(SC)的装配和形成)、重组交换和交叉的形成^[2]。所有这些高度有序的过程均需要相关基因进行精确地调节,在此过程中染色体、基因的改变、缺失或者功能异常都会导致精子发生异常,并最终导致男性不育。对减数分裂这些重要事件的分析将有助于理解精子发生失败的原因,从而揭示男性不育新的病因。

精子发生过程中减数分裂同源染色体重组交换是染色体正确分离和正常精子形成的关键,重组交换异常可导致精子发生障碍。许多不育男性睾丸组织学研究表明减数分裂发生异常,并推测同源染色体重组交换错误与男性不育的发生密切相关。Lange^[3]和 Vendrell^[4]分别观察到50%和57.8%的

精子发生停止与减数分裂重组交换异常相关,但重组交换作用的确切机制还不清楚。Guichaoua等^[5]研究发现非梗阻性无精子症(NOA)患者的不联会率(25.4%)显著高于梗阻性无精子症患者(9.8%),提示重组交换相关的重要事件如联会异常也可导致精子发生停止停滞。但这些观察因受减数分裂研究技术的限制,未能对同源染色体重组交换作深入、全面的认识。

分析人类减数分裂同源染色体重组交换有两种传统方法:标准的人类谱系遗传连锁分析和人类配子中交叉(重组交换的产物)的细胞学分析。前者是通过遗传连锁分析间接产生重组交换图谱,但只能观察到染色体上某个区域的重组交换情况;后者在所能获取的细胞数目和交叉观察方面都存在缺陷。新近发展的免疫荧光细胞遗传学方法能同时鉴定同源染色体联会(SC)和重组交换位点MLH1(一种DNA错配修复蛋白,为同源重组交换位点的标记物),再结合多重荧光原位杂交技术(mFISH),可一次性鉴别出所有的减数分裂期染色体,一次性获得全部染色体上重组交换分布的信息,因此这种方法能“直视”配子形成的过程^[6],为减数分裂的研究提供了开拓性的进展。本文主要综述减数分裂过程中同源染色体重组交换及相关重要事件如配对、联会等的异常与男性不育发生的研究进展。

1 正常男性减数分裂重组交换分布图谱、变异及调控

运用新型的免疫荧光细胞遗传学方法,Sun等^[6]建立了第一个人类减数分裂同源染色体重组交换分布图谱,并得出重组交换在染色体上分布的特征模式:①所有常染色体均至少有一个重组交换位点,以确保同源染色体的正确分离;②27%的XY二价体无重组交换位点,重组交换缺陷可使染色体不分离的可能性增加^[7],这表明精母细胞性染色体的不分离率明显增高,易导致性染色体非整倍体的发生,与临床观察到的大部分非整倍体为性染色体非整倍体一致^[2];③联会复合体(SC)长度与其上的重组交换MLH1位点数目之间有显著的正相关关系,因而可用SC测量遗传距离,任何改变SC长度的干扰均可能导致SC上重组交换频率发生变化;④重

重组交换位点在各条染色体上的分布有类似特征,即位点发生在靠近染色体端粒的频率明显高于染色体其他区域,而位点在着丝粒附近发生受到抑制,提示重组交换的启动和发生起源于端粒部位;⑤重组交换位点的分布不是随机的,而是表现为正干涉(positive interference),即一个重组交换位点的形成在一定距离内抑制另一个重组交换位点的形成,这种机制使重组交换位点在染色体上的分布不至过多或过少,降低了同源染色体不分离的风险^[8,9]。例如,在酵母中,干涉抑制的突变导致染色体不分离风险极大增高^[10]。

上述的人类减数分裂同源染色体重组交换图谱描绘了每条染色体上重组交换位点的分布,表明重组交换在严格的遗传调控下,其数目和位置呈现一定的特征模式,如重组交换的非随机分布。但在各种模式生物中已观察到重组交换频率存在变异情况^[11~13],对男性不同个体的同源染色体重组交换图谱进行比较中发现:①细胞 MLH1 位点数目在不同的个体间存在显著性差异,差异程度为 23%;个体内细胞间 MLH1 位点数目也存在近 15% 差异^[14]。②22 条常染色体上 MLH1 位点数目、分布位置和位点干涉在男性不同个体间也存在显著的差异^[15],其中 A-C 组染色体上重组交换位点数目变异程度、位点干涉程度均高于 E-G 组的染色体,位点分布差异最显著的区域为近染色体两臂端粒的部位。因此男性中存在明显的值得注意的重组交换图谱变异,而正常人重组交换变异范围的界定是研究异常状态下染色体不分离或染色体重排等的基本前提。

重组交换模式受内在因素如遗传背景^[16]和外在因素如环境因子^[17,18]等的共同调控,这些因素的相互作用导致了个体内部和个体之间的显著差异。对引起同源染色体重组交换图谱变异的原因进行了初步探讨:①SC 结构异常。重组交换分布图谱研究显示,SC 长度与 MLH1 位点频率相关,SC 出现的结构异常如 SC 片段的不连续(gaps)或 SC 组分的膨胀化(splits,未配对区域)可影响 SC 的形成和结构完整性^[19,20],那么它们就有可能与重组交换位点的变异相关。但结果发现 gaps 和 splits 的数目或出现的频率与重组交换频率的变异无关。②年龄因素。有研究报道小鼠^[21,22]和仓鼠^[23]卵母细胞重组交换水平与年龄具有显著的负相关关系,Tanzi 等^[17]发现人类 21 号染色体也出现了这种相关性,即随着母体年龄的增长,端粒上重组交换频率降低。目前极少

证据表明哺乳动物中重组交换与父本年龄存在相关关系^[24,25]。Sun 等^[14]研究发现男性年龄与重组交换频率呈明显的负相关,这与以前的研究认为“雄性年龄与重组交换发生无关的观点”不一致,需要进一步探讨这个有意义的因素。③无交叉的二价体(即无重组交换位点形成的同源染色体,交叉是重组交换后形成的产物)。无交叉二价体可导致多种生物的减数分裂过程受到抑制^[26~28]。Sun 等^[29]对 10 位正常男性减数分裂粗线期细胞的无交叉二价体情况进行了鉴别,结果表明性染色体和 21、22 号二价体无交叉发生的频率最大。这与临床上观察到大部分染色体异常的男性不育患者为性染色体异常和 21 号染色体异常相关^[30]。21 和 22 号染色体是整个基因组中最小的染色体,X 和 Y 染色体配对区域局限于假常染色体区域,且通常在减数分裂 I 期仅含单个重组交换位点,故 21、22 号染色体和性染色体出现无交叉二价体的倾向最大,重组交换发生失败的概率最高。但无交叉二价体数目或出现频率与重组交换频率变异之间无相关关系,即低重组交换水平的细胞没有比高重组交换水平的细胞更多的无交叉二价体。

重组交换分布图谱的变异显示了同一条染色体上的重组交换分布也存在差异,说明染色体中存在某些调控重组交换分布的因素。SC 结构异常在正常男性中的发生率很高,如 gaps 和 splits 的平均发生率分别为 43%、11%^[19],且 90% gaps 和 58% splits 发生在 9 号染色体长臂(q)的异染色质区域,是由于这一区域易发生编码 SC 组分的基因沉默或蛋白表达缺陷所致。Sun 等^[20]对正常和含 gaps/splits 的 SC9 中的重组交换频率和分布情况作了对比,结果表明,gaps 和 splits 显著地改变 SC 上 MLH1 位点的分布:Gapped SC9q 上 MLH1 位点的频率明显降低,gapped/split SC9 两臂上 MLH1 位点倾向分布在近端粒的区域,而且 gap 长度越长,MLH1 位点就越靠近 9q 的端粒。Split SC9 上 MLH1 位点的分布与 gapped SC9q 相同,但 splits 并不改变 SC9 上 MLH1 位点的频率。这些结果表明 9 号染色体异染色质多态性可 cis 影响重组交换位点的分布,部分解释了临床上常见 9 号染色体异常的原因。进一步研究表明,gaps/splits 对其他染色体上重组交换位点的分布也具有显著影响。gaps/splits 可抑制 5 号、10 号和 11 号染色体上重组交换的发生^[31],表明 9 号染色体异染色质多态性也可

trans 影响重组交换位点的分布. 人类^[32~34]及模式生物^[35~37]中的研究结果均表明重组交换缺陷或数目的降低, 以及位置的近端粒是染色体不分离的重要危险因子, 可引起配子发生障碍. 这些结果为研究重组交换的“染色体特异性调控”模式奠定了基础.

2 减数分裂重组交换缺陷是特发性男性不育的一个重要病因

Sun 等^[38~41]在获得正常男性减数分裂同源染色体重组交换变异范围的基础上, 通过研究不明原因的 NOA 患者, 探讨了重组交换在精子发生异常中的作用, 结果发现: ①33% 减数分裂细胞停滞在偶线期, 同源染色体未配对, 联会未进行, 从而不能前进到粗线期. ②64% 减数分裂细胞停滞在粗线期早期, 且有多种的染色体配对、重组交换异常, 如 64% 细胞含有 splits, SC 上 gaps 发生频率很高(68%); MLH1 位点数目明显降低; 大部分细胞(73%)至少含有一个无重组交换位点的二价体. gap/split 可显著地改变 SC 上重组交换位点的频率和分布, 而重组交换数目的降低可引起配子发生障碍. ③10% NOA 患者的重组交换频率显著降低, 即发生重组交换缺陷. 同时, 重组交换缺陷和辅助生育结局相关关系的临床结果表明, 在四名重组交换频率较正常明显降低的男性中, 只有一位在辅助生育下有精子生成, 但用获得的精子与卵母细胞受精后, 胚胎着床失败. 其他的研究小组也已经鉴定出某些 NOA 患者中出现减数分裂抑制或重组交换频率降低的现象^[42,43].

染色体相互易位是染色体异常中常见的类型, 不育男性中相互易位发生的频率很高. 在对无精症的染色体易位携带者进行减数分裂同源重组交换的研究中, 发现这类患者与不明原因的 NOA 患者有许多类似的现象: 偶线期/粗线期细胞比例增多, 提示减数分裂过程发生停滞; 同源染色体联会/重组交换异常, gap/split 数目明显增多, MLH1 数目降低, 而异位染色体形成的“四价体”可引发同源染色体不联会, 并抑制重组交换的发生^[44,45]. 这些研究表明减数分裂同源染色体重组交换缺陷可引起精子发生停止, 进而导致男性不育的发生, 是特发性男性不育的一个重要原因.

3 展望

精子形成过程中减数分裂前期 I 同源染色体相

互配对、联会和重组. 同源染色体重组是保障染色体正确分离和正常配子形成所必需经历的事件. 重组交换位点在染色体上的分布呈现一定的特征模式, 提示重组在精子形成过程中受到严格的遗传调控. 对不明原因的 NOA 患者的研究表明减数分裂 I 前期同源染色体重组交换和联会异常是特发性男性不育精子发生障碍的重要原因. 因此, 进一步开展对重组交换和联会发生机制的深入研究工作将有助于揭示特发性男性不育的发病机理.

减数分裂 I 前期这些重要事件的发生涉及一系列蛋白, 许多蛋白已经在低等有机体中被鉴定, 而且发现哺乳动物中也有相应的同源蛋白. 已知这些减数分裂蛋白包括: (I) SC 组分蛋白(SCP1, 2, 3); (II) 重组相关蛋白[RAD51/DMC1, RPA, BLM; DNA 错配修复蛋白(MLH1, MLH3, MSH4, MSH2, PMS2)]; (III) 粘素复合体蛋白(Smc1, Smc3, Stag3, Rec8); (IV) 其他提示与减数分裂过程有关的重要蛋白如睾丸特异性组蛋白(H1t), 印迹特异性 DNA 转甲基酶(Dnmt 3L), 人类乳腺癌易感基因 2(BrcA2)和周期蛋白依赖性激酶 2(Cdk2). 这些蛋白作用的过程控制减数分裂同源染色体的联会、交换重组、姐妹染色单体的粘附和染色体的正确分离等重要事件. 任何蛋白或蛋白间相互作用的改变均可能导致育性低下. 目前已有研究报道 *Scp3* 纯合失活^[46]及 *Scp2* 突变^[47]的雄性小鼠精母细胞不能形成 SC 的轴成分/侧成分(AE/LE)及成熟的 SC, 精母细胞停滞在偶线期, 联会失败, 细胞发生凋亡, 小鼠出现无精症和不育. 此外, 在 *BrcA2* 缺陷^[48]、*Msh4* 突变^[49]、*Dnmt3L* 敲除^[50]的小鼠中均有联会和重组发生缺陷, 导致小鼠无精症. 这些哺乳动物和人类的研究表明控制减数分裂联会、重组事件的蛋白发生异常或缺陷可导致配子发生障碍, 导致无精症的发生. 深入研究减数分裂相关蛋白在精子发生障碍中表达和作用模式的改变将为探讨特发性男性不育的发病机理提供重要的线索.

参考文献(References)

- [1] Tsujimura A, Matsumiya K, Miyagawa Y, et al. Prediction of successful outcome of microdissection testicular sperm extraction in men with idiopathic nonobstructive azoospermia[J]. J Urol, 2004, 172: 1 944-1 947.
- [2] Hassold T, Hunt P. To err (meiotically) is human: The genesis of human aneuploidy[J]. Nature Review

- Genetics, 2001, 2: 280-291.
- [3] Lange R, Krause W, Engel W. Analyses of meiotic chromosomes in testicular biopsies of infertile patients [J]. Human Reproduction, 1997, 12: 2 154-2 158.
- [4] Vendrell J M, Garcia F, Veiga A, et al. Meiotic abnormalities and spermatogenic parameters in severe oligoasthenozoospermia[J]. Hum Reprod, 1999, 14: 375-378.
- [5] Guichaoua M R, Perrin J, Metzler-Guillemain C, et al. Meiotic anomalies in infertile men with severe spermatogenic defects [J]. Human Reproduction, 2005, 20: 1 897-1 902.
- [6] Sun F, Oliver-Bonet M, Liehr T, et al. Human male recombination maps for individual chromosomes [J]. Am J Hum Genet, 2004, 74: 521-531.
- [7] Hassold T, Sherman S, Hunt P. Counting crossovers; characterizing meiotic recombination in mammals[J]. Hum Mol Genet, 2000, 9: 2 409-2 419.
- [8] White E J, Cowan C, Cande W Z, et al. In vivo analysis of synaptonemal complex formation during yeast meiosis[J]. Genetics, 2004, 167: 51-63.
- [9] Bishop D K, Zickler D. Early decision; meiotic crossover interference prior to stable strand exchange and synapsis[J]. Cell, 2004, 117: 9-15.
- [10] Chua P R, Roeder G S. Tam1, a telomere-associated meiotic protein, functions in chromosome synapsis and crossover interference[J]. Genes Dev, 1997, 11: 1 786-1 800.
- [11] Gorlov I P, Zhelezova A I, Gorlova O. Sex differences in chiasma distribution along two marked mouse chromosomes: differences in chiasma distribution as a reason for sex differences in recombination frequency [J]. Genetical research, 1994, 64: 161-166.
- [12] Lawrie N M, Tease C, Hultén M A. Chiasma frequency, distribution and interference maps of mouse autosomes[J]. Chromosoma, 1995, 104: 308-314.
- [13] True J R, Mercer J M, Laurie C C. Differences in crossover frequency and distribution among three sibling species of *Drosophila*[J]. Genetics, 1996, 142: 507-523.
- [14] Sun F, Trpkov K, Rademaker A, et al. Variation in meiotic recombination frequencies among human males [J]. Hum Genet, 2005, 116: 172-178.
- [15] Sun F, Oliver-Bonet M, Liehr T, et al. Variation in MLH1 distribution in recombination maps for individual chromosomes from human males[J]. Hum Mol Genet, 2006, 15: 2 376-2 391.
- [16] Koehler K E, Cherry J P, Lynn A, et al. Genetic control of mammalian meiotic recombination. I. Variation in exchange frequencies among males from inbred mouse strains [J]. Genetics, 2002, 162: 297-306.
- [17] Tanzi R E, Watkins P C, Stewart G D, et al. A genetic linkage map of human chromosome 21: analysis of recombination as a function of sex and age [J]. American Journal Human Genetics, 1992, 50: 551-558.
- [18] Rose A, Baillie D. The effect of temperature and parental age on recombination and nondisjunction in *C. elegans*[J]. Genetics, 1979, 92: 409-418.
- [19] Sun F, Kozak G, Scott S, et al. Meiotic defects in a man with non-obstructive azoospermia: case report[J]. Hum Reprod, 2004, 19: 1 770-1 773.
- [20] Sun F, Oliver-Bonet M, Liehr T, et al. Discontinuities and unsynapsed regions in meiotic chromosomes have a cis effect on meiotic recombination patterns in normal human males[J]. Hum Mol Genet, 2005, 14: 3 013-3 018.
- [21] Luthardt F W, Palmer C G, Yu P. Chiasma and univalent frequencies in aging female mice [J]. Cytogenetics and Cell Genetics, 1973, 12: 68-79.
- [22] Jagiello G, Fang J S. Analyses of diplotene chiasma frequencies in mouse oocytes and spermatocytes in relation to ageing and sexual dimorphism [J]. Cytogenetics and Cell Genetics, 1979, 23: 53-60.
- [23] Sugawara S, Mikamo K. Absence of correlation between univalent formation and meiotic nondisjunction in aged female Chinese hamsters[J]. Cytogenetics and Cell Genetics, 1983, 35: 34-40.
- [24] Broman K, Murray J, Sheffield V, et al. Comprehensive human genetic maps: individual and sex-specific variation in recombination [J]. American Journal of Human Genetics, 1998, 63: 861-869.
- [25] Lynn A, Koehler K E, Judis L, et al. Covariation of synaptonemal complex length and mammalian meiotic exchange rates[J]. Science, 2002, 296: 2 222-2 225.
- [26] Egozcue J, Templado C, Vidal F, et al. Meiotic studies in a series of 1100 infertile and sterile males [J]. Hum Genet, 1983, 65: 185-188.
- [27] Bascom-Slack C, Ross L, Dawson D. Chiasmata, crossovers, and meiotic chromosome segregation [J]. Advances in Human Genetics, 1997, 35: 253-283.
- [28] Roeder G S, Bailis J M. The pachytene checkpoint[J]. Trends in Genetics, 2000, 16: 395-403.
- [29] Sun F, Oliver-Bonet M, Liehr T, et al. Analysis of non-crossover bivalents in pachytene cells from 10 normal men[J]. Hum Reprod, 2006, 21: 2 335-2 339.
- [30] Sun F, Mikhaail-Philips M, Oliver-Bonet M, et al. The relationship between meiotic recombination in human spermatocytes and aneuploidy in sperm [J].

- Hum Reprod,2008(in press).
- [31] Sun F, Oliver-Bonet M, Liehr T, et al. Discontinuities and unsynapsed regions in meiotic chromosomes have a trans effect on meiotic recombination of some chromosomes in human males[J]. Cytogenet Genome Res,2007, 119: 27-32.
- [32] Hassold T, Merrill M, Adkins K, et al. Recombination and maternal age-dependent nondisjunction: molecular studies of trisomy 16 [J]. Am J Hum Genet,1995, 57: 867-874.
- [33] Lamb N E, Feingold E, Savage A, et al. Characterization of susceptible chiasma configurations that increase the risk for maternal nondisjunction of chromosome 21[J]. Hum Mol Genet,1997, 6: 1 391-1 399.
- [34] Bugge M, Collins A, Petersen M B, et al. Non-disjunction of chromosome 18[J]. Hum Mol Genet, 1998, 7: 661-669.
- [35] Roeder G S. Meiotic chromosomes: it takes two to tango[J]. Genes Development,1997, 11: 2 600-2 621.
- [36] Ross L O, Maxfield R, Dawson D. Exchanges are not equally able to enhance meiotic chromosome segregation in yeast[J]. Proceedings of the National Academic of Science of the United States of America, 1996, 93: 4 979-4 983.
- [37] Krawchuk M D, Wahls W P. Centromere mapping functions for aneuploid meiotic products: Analysis of rec8, rec10 and rec11 mutants of the fission yeast Schizosaccharomyces pombe[J]. Genetics,1999, 153: 49-55.
- [38] Gonsalves J, Sun F, Schlegal P, et al. Defective recombination in infertile men[J]. Human Molecular Genetics,2004, 13: 2 875-2 883.
- [39] Sun F, Greene C, Turek P J, et al. Immunofluorescent synaptonemal complex analysis in azoospermic men[J]. Cytogenetic and Genome Research, 2005, 111: 366-370.
- [40] Sun F, Kozak G, Scott S, et al. Meiotic defects in a man with non-obstructive azoospermia: Case report [J]. Human Reproduction,2004, 19: 1 770-1 773.
- [41] Sun F, Turek P, Greene C, et al. Abnormal progression through meiosis in men with nonobstructive azoospermia[J]. Fertil Steril,2007, 87: 565-571.
- [42] Judis L, Chan E R, Schwartz S, et al. Meiosis I arrest and azoospermia in an infertile male explained by failure of formation of a component of the synaptonemal complex[J]. Fertil Steril,2004, 81: 205-209.
- [43] Topping D, Brown P, Judis L, et al. Synaptic defects at meiosis I and non-obstructive azoospermia[J]. Hum Reprod,2006, 21: 3 171-3 177.
- [44] Sun F, Oliver-Bonet M, Turek P J, et al. Meiotic studies in an azoospermic human translocation (Y;1) carrier[J]. Mol Hum Reprod,2005, 11: 361-364.
- [45] Oliver-Bonet M, Benet J, Sun F, et al. Meiotic studies in two human reciprocal translocations and their association with spermatogenic failure [J]. Hum Reprod,2005, 20: 683-688.
- [46] Yuan L, Liu J G, Zhao J, et al. The murine SCP3 gene is required for synaptonemal complex assembly, chromosome synapsis, and male fertility[J]. Mol Cell, 2000, 5: 73-83.
- [47] Yang F, De La Fuente R, Leu N A, et al. Mouse SYCP2 is required for synaptonemal complex assembly and chromosomal synapsis during male meiosis[J]. J Cell Biol,2006, 173: 497-507.
- [48] Sharan S K, Pyle A, Coppola V, et al. BRCA2 deficiency in mice leads to meiotic impairment and infertility[J]. Development,2004, 131: 131-142.
- [49] Kneitz B, Cohen P E, Avdievich E, et al. MutS homolog 4 localization to meiotic chromosomes is required for chromosome pairing during meiosis in male and female mice[J]. Genes and Development, 2000, 14: 1 085-1 097.
- [50] Webster K E, O'Bryan M K, Fletcher S, et al. Meiotic and epigenetic defects in Dnmt3L-knockout mouse spermatogenesis[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005, 102: 4 068-4 073.