

Le complexe synaptonémal : structure d'appariement, de recombinaison ou d'organisation du chromosome méiotique ?

par Denise Zickler

Institut de Génétique et Microbiologie, Université Paris-Sud, Bât. 400, 91405 Orsay Cedex, France

Reçu le 6 janvier 1999

RÉSUMÉ

Le complexe synaptonémal (CS) est une structure protéique, spécifique de la méiose, et aussi conservée par l'évolution que la méiose elle-même. L'étude de nombreux mutants de recombinaison et/ou d'appariement a montré que, si ces deux événements essentiels de la méiose étaient bien associés dans le temps, la relation de dépendance restait à démontrer. Trois rôles potentiels du CS seront discutés. 1) Appariement : le CS n'est pas impliqué dans le processus de reconnaissance des chromosomes homologues, mais il peut promouvoir leur association

lorsque l'alignement est déficient (interlocking, appariement hétérologue etc.), 2) Recombinaison : le CS peut moduler les interactions et la communication le long des chromosomes (sites d'appariement, interférence etc.) et enfin, 3) Structure chromosomique : le composant axial du CS impose une morphologie particulière au chromosome méiotique, en particulier en maintenant la cohésion des chromatides durant toute la prophase, empêchant ainsi la réparation vers la chromatide-soeur comme cela est la règle lors des divisions mitotiques.

INTRODUCTION

Le complexe synaptonémal (CS) est une structure spécifique de la prophase de première division de méiose (23, 36, 39). En début de prophase, chaque chromosome est associé à un axe protéique appelé élément axial (EA) avant appariement et élément latéral (EL) lorsque le CS est complet; sa longueur correspond à 0,01 % (maïs) ou 1 % (levure) de celle de l'ADN. Chaque couple de chromosomes homologues (bivalent) est ensuite connecté par un élément central (EC) équidistant des deux ELs et par de nombreux filaments transversaux (Fig. 1). Les éléments du CS ne sont visibles qu'en microscopie électronique et deux méthodes d'études sont couramment utilisées : les coupes sériées qui ont l'avantage de permettre une reconstitution tridimensionnelle de l'ensemble des chromosomes d'un noyau, et le "spreading" qui consiste à étaler les CSs sur une membrane après choc osmotique. La distance d'appariement est constante le long d'un bivalent et est d'environ 100 nm dans l'ensemble des espèces observées (23, 36). Cette particularité du CS d'être formé normalement exclusivement entre des chromosomes homologues, fait de cette structure un remarquable outil d'analyse pour : 1) suivre les différents stades de l'appariement, 2) déterminer les degrés d'homologie dans les méioses hybrides, 3) localiser et déterminer la nature des aber-

rations chromosomiques, 4) connaître le nombre des chromosomes des espèces à chromosomes trop petits ou trop nombreux pour être comptés en microscopie photonique, et enfin, 5) déterminer l'emplacement de la méiose dans certains cycles complexes (8, 26, 36).

LE CS STRUCTURE D'APPARIEMENT

Par sa localisation entre les chromosomes homologues, le CS a été longtemps considéré comme le moteur de l'appariement. Il est maintenant clairement établi qu'il n'est pas impliqué dans la reconnaissance des homologues. D'abord la reconstitution de nombreux noyaux à l'aide de coupes sériées a permis de démontrer que les homologues étaient alignés dès le début du leptotène, soit sur une partie ou sur toute leur longueur, à des distances bien supérieures (3-6 fois) à la distance finale d'appariement (13, 30, 39). Dans les méioses polyploïdes, les homologues (trivalents, tétravalents ou pentavalents) sont et restent parfaitement alignés alors que seulement deux des chromosomes sont associés par un CS (15). Enfin, quatre observations confirment que la reconnaissance d'homologie et l'association par un CS sont deux fonctions différentes. Chez la levure *Saccharomyces cerevisiae*, cette reconnaissance précède la phase S de la méiose (12, 37). Certains des mutants qui ne forment pas de CS,

Complexe synaptonémal

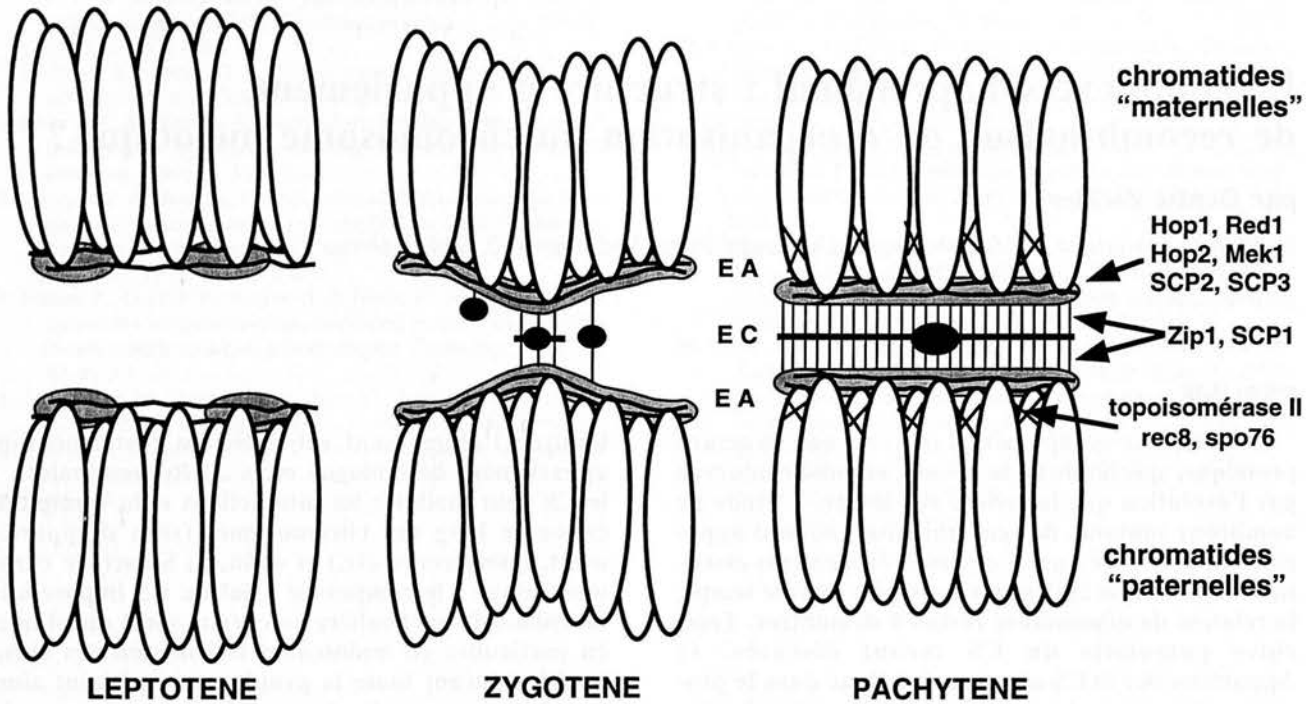


Fig. 1. – Mise en place des éléments du CS au cours de la prophase. L'ADN forme une succession de boucles dont les bases sont maintenues par une série de protéines (dont la topoisomérase II) encore mal connues; les protéines de l'EA du CS (indiquées par des flèches) s'ajoutent à cet ensemble. Les protéines rec8 et spo76 forment vraisemblablement la « colle » qui maintient les chromatides-sœurs. Les nodules du zygotène sont représentés par des cercles noirs et le RN du pachytène par un ovale noir. EA, élément axial; EC élément central.

alignent néanmoins leurs homologues (12, 28, 39). Les cassures double-brin d'ADN, initiatrices de la recombinaison méiotique chez la levure, ont lieu avant la formation du CS : leur fréquence est affectée par la présence d'hétérologies entre homologues, indiquant l'existence d'interactions chromosomiques avant la polymérisation du CS (*i.e.* 27). Enfin, dans une deuxième phase, qui correspond à ce que B. McClintock (16) a défini comme « la maximalisation de l'appariement », le CS peut se former entre chromosomes non-homologues. Ceci est vrai dans les méioses haploïdes où plus de 50 % des chromosomes peuvent être associés par un CS et chez certains polypléïdes où les chromosomes exclus des bivalents forment un CS entre leurs deux bras ou avec un ou plusieurs chromosomes hétérologues (15, 36).

Le CS peut néanmoins jouer un rôle important dans la phase finale de l'appariement. Avant la mise en place du CS, les télomères de tous les chromosomes sont attachés à l'enveloppe nucléaire. Ils migrent ensuite vers une zone particulière du noyau qui correspond généralement à celle du centrosome (mais cette migration est aussi observée chez les plantes supérieures qui n'ont pas de centrosomes définis) pour former « le bouquet », figure caractéristique du zygo-

tène de méiose (29, 39). Ce groupement de toutes les extrémités chromosomiques permet de rapprocher les homologues et peut ainsi « offrir » une deuxième chance de reconnaissance à ceux qui n'ont pas encore établi de contact. Le bouquet peut aussi permettre de corriger les « interlockings » liés à l'encombrement des noyaux. En effet, l'initiation de l'appariement est rarement exclusivement télomérique mais débute en plusieurs sites le long du bivalent (12, 15, 36). A cause de ces initiations multiples, des chromosomes non encore appariés ou des bivalents sont régulièrement « coincés » dans un ou plusieurs des bivalents voisins (*i.e.* 1). Les « interlockings » sont réparés soit par glissement des télomères le long de l'enveloppe nucléaire au moment de la formation du bouquet, soit par « cassure-resoudure »; dans les deux cas, le CS des portions non « coincées » des bivalents joue un rôle de maintien indispensable à une réparation correcte (29, 39). Enfin, en maintenant les deux chromosomes homologues à une distance constante durant tout le pachytène et en particulier lors de la sortie du stade bouquet (lorsque les télomères migrent sur l'ensemble de la surface de l'enveloppe), le CS participe à la réorganisation de l'architecture du noyau avant la condensation des chromosomes et la mise en place du fuseau.

CS ET RECOMBINAISON MÉIOTIQUE

Le CS est présent dans le noyau durant toutes les étapes de la recombinaison. Une étude sur des cellules synchrones de levure a permis de montrer que les EAs étaient formés en même temps que les cassures double-brins d'ADN (CDBs); la transition de CDBs à jonctions de Holliday est contemporaine de la mise en place du CS et la résolution des événements de recombinaison est terminée avant la dépolymérisation du CS (24, 34).

Le CS est directement impliqué dans la recombinaison génétique puisque les différenciations nodulaires (RNs) visibles au pachytène sur l'ensemble des ECs (Fig. 1) correspondent en nombre et localisation (interférence) à ceux des échanges réciproques. 1) Des mutants déficients dans leur taux d'échanges réciproques (crossing-over) montrent une diminution parallèle du nombre des chiasmas et des RNs (6, 38). 2) Alors que femelles et mâles de *Bombyx mori* forment des CSs, seul le mâle présente des échanges réciproques et des nodules (36). 3) Les localisations des nodules et des chiasmas le long des bivalents correspondent parfaitement dans la plupart des espèces étudiées; ceci est confirmé dans les chromosomes sexuels et chez les espèces à chiasmas très localisés (1, 2, 32, 33, 36, 38). 4) Echanges réciproques et nodules sont absents des régions hétérochromatiques (7, 36). 5) Dans certaines espèces on trouve une continuité physique entre nodule et chiasmas (36). 6) Le CS stabilise les échanges: les crossing-over formés en absence de CS chez le mutant *red1* de levure, ne permettent pas une ségrégation correcte des chromosomes (28).

Un deuxième type de nodules, généralement plus petits que le RN, est visible sur les EAs ou dans les fourches d'appariement dès que les homologues établissent leurs premiers contacts (Fig. 1). Ces nodules de zygotène sont plus nombreux (de 2 à 15 fois suivant les espèces) que les RNs et surtout sont répartis à distance égale tout le long des bivalents alors que les RNs ne le sont jamais (2, 7, 36, 38). L'analyse immunocytochimique en microscopie électronique montre que les protéines de type RecA (Rad51p et Dmc1p), normalement associées à l'ADN simple-brin formé après initiation de la recombinaison, sont localisées dans ces nodules mais jamais dans les RNs (3, 5, 18). Donc au moins une partie des nodules précoces est située à l'endroit des CDBs. La plupart de ces nodules disparaissent brusquement à la fin du zygotène et même si des formes intermédiaires sont observées, leur lien avec les RNs n'est pas établi clairement (31). Si les nodules précoces correspondent à tous les événements d'initiation de la recombinaison et les RNs correspondent aux événements qui ont été convertis en crossing-over, la résolution des intermédiaires de recombinaison en crossing-over ou en échange non-réciproque devrait se situer au plus tard au zygotène. Ce « choix » peut cependant se faire bien avant, comme par exemple aux sites où les protéines des

nodules sont assemblées, donc avant que ces structures ne soient visibles (12, 36, 39).

Le CS pourrait également jouer un rôle dans la distribution des échanges réciproques. La réparation des CDBs aboutit soit à un crossing-over dans lequel il y a échange réciproque de la région flanquante, soit à un échange non-réciproque qui se limite à la réparation de la région incriminée. La différence est déterminante pour le succès de la méiose, étant donné que seuls les crossing-over vont permettre la ségrégation correcte des homologues. Au moins deux mécanismes contrôlent la répartition des crossing-over entre et le long des bivalents (10, 11). 1) Chaque bivalent doit avoir au moins un échange réciproque (« le chiasma obligatoire ») indispensable à sa ségrégation correcte en anaphase I. 2) Si plus de deux chiasmas sont formés le long d'un bivalent, ils ne sont jamais proches. Cette interférence entre échanges implique la présence d'un signal entre sites d'initiation et le CS pourrait être cette « voie de communication » (7, 12, 28, 36). Cette hypothèse est confortée par deux observations. Le mutant *zip1* de levure forme des EAs normaux mais pas de CS et les échanges se font au hasard le long des bivalents (35). L'absence d'interférence observée chez *Schizosaccharomyces pombe* et *Aspergillus nidulans* est corrélée avec le fait que ces deux champignons ne forment pas de CSs (14).

Quel est le lien entre CS et recombinaison? Deux scénarios sont envisagés. 1) Le CS se forme indépendamment de la recombinaison. Ceci est observé dans certaines espèces achiasmatiques (*Bombyx mori* femelle) et dans les mutants *mei-W68* et *mei-P22* (homologues de *spo11* de levure) de *Drosophila melanogaster* et *spo11* de *Caenorhabditis elegans* qui forment un CS normal en absence totale de recombinaison (17, 9). 2) Initiation de la recombinaison et polymérisation des éléments du CS sont liés. Ceci semble être le cas chez la levure où le mutant nul du même gène *SPO11* ne forme ni CDBs ni CS et où plusieurs des protéines localisées dans le CS sont également impliquées dans les processus de recombinaison (12, 28, 39). De plus, chez de nombreux organismes le nombre de sites d'initiation du CS correspond à celui des crossing-over et des RNs (i.e. 38). Plusieurs observations indiquent que la présence du CS n'est pas nécessaire à l'initiation et la résolution de la recombinaison, mais que certaines des étapes de la recombinaison sont nécessaires à la mise en place du CS. Chez la levure, le mutant *zip1* a un taux de recombinaison équivalent à celui de la souche sauvage en absence de CS, mais tous les mutants qui sont déficients soit dans l'initiation, soit dans la résolution des premières étapes de correction des CDBs ne font pas ou mal les éléments du CS (12, 28). Pour les deux scénarios, l'interprétation doit cependant rester prudente. Le fait qu'un processus apparaisse avant l'autre – CS avant l'une ou l'autre des étapes de la recombinaison – définit une succession dans le temps, mais ne peut définir une fonction de dépendance comme semblent le proposer certains auteurs (17).

RÔLE DU CS DANS LA STRUCTURE DU CHROMOSOME MÉIOTIQUE

Plusieurs caractéristiques différencient le chromosome méiotique du chromosome mitotique. La première concerne la cohésion des chromatides-sœurs. Alors qu'en mitose, bras et centromères se séparent en même temps en métaphase, les chromatides-sœurs restent attachées au niveau de leur centromère durant la première division et ne sont séparées qu'en deuxième division. On connaît au moins trois protéines impliquées dans cette fonction : MEI-S332 et ORD chez *Drosophila* et COR1/SCP3 chez les mammifères (4). Une régulation différente de la cohésion entre bras et centromère pendant la méiose est suggérée par la localisation de la protéine COR1/SCP3 : d'abord intégrée à l'EL du CS en prophase, elle migre au niveau du centromère de la métaphase I à l'anaphase II (20). Les chromatides-sœurs restent « soudées » jusqu'en anaphase I : cette cohésion renforcée assure le maintien des chiasmats, condition indispensable à la ségrégation correcte des homologues en première division. Plusieurs observations montrent en effet que les chiasmats terminaux sont moins efficaces que les chiasmats proximaux et qu'un défaut de cohésion entraîne une séparation précoce des homologues même si le taux de recombinaison est correct (10, 12, 28). Enfin, en méiose, la réparation des CDBs se fait presque exclusivement vers la chromatide homologue, alors qu'en mitose, elle se fait en utilisant la chromatide-soeur comme modèle (25). Toutes ces observations soulignent l'importance de la cohésion des chromatides-sœurs durant la prophase de première division et l'EA est un bon candidat pour remplir cette fonction tout au moins dans le processus de recombinaison : trois mutants *red1* de *S. cerevisiae*, *rec8* de *S. pombe* et *spo76* de *Sordaria* qui séparent précocement leurs chromatides-sœurs et leurs centromères présentent aussi des défauts d'EA, de recombinaison et de disjonction (21, 22, 28).

L'EA joue aussi un rôle dans la structure du chromosome méiotique. L'ADN du chromosome de prophase I est organisé en loupes dont la hauteur reflète le taux d'ADN d'une espèce (19, 20). Aucune séquence spécifique d'ADN n'a été trouvée associée à la base des loupes et le fait qu'un ADN humain introduit dans un noyau de levure adopte la taille de loupe du chromosome de levure indique l'existence de plusieurs sites potentiels (20, 28). Les deux rangées de loupes des chromatides-sœurs sont parallèles et étroitement liées par l'EA qui apparaît unique dans la majorité des cas (19). La formation de trivalents asso-

ciés par deux CSs dans certaines méioses triploïdes suggère que tout en étant unique, un EA est double par sa capacité à former un CS (26, 36). Cette dualité est confirmée par le fait que, dans un mutant de coprin déficient pour la réplication, chaque chromosome forme néanmoins un EA, mais dans les souches triploïdes, un seul SC est formé entre deux des trois homologues (26). De même, dans les régions non appariées des aberrations chromosomiques ou des chromosomes sexuels, les EAs apparaissent souvent doubles, montrant que chaque chromatide est capable de s'associer à un EA et que l'élément unique normalement observé, est formé par l'association étroite de deux EAs (12, 36). Lorsque l'EA disparaît au diplo-tène, le chromosome se condense rapidement et l'axe qui le remplace est semblable à celui qui est observé dans le chromosome mitotique (12). Cette association des loupes à l'EA confère au chromosome de prophase une grande rigidité, probablement indispensable au bon déroulement du processus de recombinaison. Ceci est confirmé : 1) par le fait que plusieurs des protéines localisées au niveau de l'EA (*Red1*, *Hop1*, *Hop2*, *Mek1/Mre4*) sont aussi impliquées dans l'une ou l'autre des étapes de la recombinaison, 2) que les mutants des gènes *RED1* et *MEK1* présentent des défauts de cohésion et, 3) que dans un mutant *red1* la fréquence de réparation des CDBs vers l'homologue est diminuée au profit de la réparation vers la chromatide-sœur (28). Ces phénotypes indiquent que par son rôle de « soudure » des chromatides-sœurs, l'EA joue un rôle important dans le biais de réparation vers la chromatide homologue (12, 28, 39).

En conclusion on peut dire que le rôle exact du CS reste inconnu pour plusieurs raisons. Étant une structure très spectaculaire, on a probablement d'abord surestimé son rôle avant de le limiter à celui d'un simple squelette d'appariement (23, 36). La pléiotropie de phénotypes des mutants d'EA et de recombinaison, suggère que tous les composants du CS sont vraisemblablement impliqués dans les différentes étapes de la recombinaison. La meilleure illustration en est le gène *ZIP1* de levure qui code pour la protéine qui forme les filaments transversaux du CS (si on augmente le nombre de copies de son motif coil-coiled, on augmente la distance d'appariement) : cette protéine est également indispensable à l'initiation de la recombinaison et au contrôle de l'interférence (12, 28). Enfin, cette revue voudrait souligner le rôle probable de l'EA dans l'organisation de la chromatine et en particulier dans le maintien des chromatides-sœurs, processus indispensable à la ségrégation correcte des chromosomes.

SUMMARY The synaptonemal complex: a structure necessary for pairing, recombination or chromosome morphology ?

The synaptonemal complex (SC) is a prominent and evolutionally well conserved structure which is strictly meiotic. Several evidences from mutant phenotypes support the hypothesis that recombination and SC formation are mutually interdependent processes. Moreover, the SC recombination nodules correspond in number and location to the crossing-over events. However, recent data confirm that SC formation does not require initiation of recombination, and several observations indicate that full synapsis is not required for recombination. The potential roles played by the SC will be

discussed in the following framework: First, although not required for homology recognition, the SC could promote interhomolog interactions in situations where the normal processes have failed (interlocking, heterologous pairing, etc.); Second, polymerization of the SC components might permit the recombination process to progress by modulating the number and localisation of reciprocal versus nonreciprocal exchanges (i.e. interference) and; Third, the SC may play an important role in meiotic chromosome structure and especially in inter-sister interactions.

BIBLIOGRAPHIE

1. Abirached-Darmency M., Zickler D. & Cauderon Y., Synaptonemal complex and recombination nodules in rye (*Secale cereale*). *Chromosoma*, 1983, 88, 299-306.
2. Albini, S. M. & Jones, G. H., Synaptonemal complex spreading in *Allium cepa* and *A. fistulosum*. I. The initiation and sequence of pairing. *Chromosoma* (Berl.), 1987, 95, 324-338.
3. Anderson L. K., Offenberger H. H., Verkuijlen W. M. H. C. & Heyting C., Rec-A like proteins are components of the meiotic nodules in lily. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1997, 94, 6868-6873.
4. Bickel S. E. & Orr-Weaver T. L., Holding chromatids together to ensure they go their separate ways. *BioEssays*, 1996, 18, 293-300.
5. Bishop D. K., RecA homologs Dmc1 and Rad51 interact to form multiple nuclear complexes prior to meiotic chromosome synapsis. *Cell*, 1994, 79, 1081-1092.
6. Carpenter A. T. C., Recombination nodules and synaptonemal complex in recombination-defective females of *Drosophila melanogaster*. *Chromosoma*, 1979, 75, 259-292.
7. Carpenter A. T. C., The recombination nodule story: seeing what you are looking at. *Bioessays*, 1994, 16, 69-74.
8. Chandley A. C., Meiosis in man. *Trends Genet.*, 1988, 4, 79-84.
9. Dernburg A. F., McDonald K., Moulder G., Barstead R., Dresser M. & Villeneuve A. M., Meiotic recombination in *C. elegans* initiates by a conserved mechanism and is dispensable for homologous chromosome synapsis. *Cell*, 1998, 94, 387-398.
10. Jones G. H., The control of chiasma distribution. *Symp. Soc. Exp. Biol.*, 1984, 38, 293-320.
11. Jones G. H., Chiasmata. In *Meiosis*, Moens P. B. ed., New York: Academic Press, 1987, pp 213-244.
12. Kleckner N., Meiosis: How could it work? *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1996, 93, 8167-8174.
13. Kleckner N. & Weiner B. M., Potential advantages of unstable interactions for pairing of chromosomes in meiotic, somatic and premeiotic cells. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, 1993, 58, 553-565.
14. Kohli J. & Bahler J., Homologous recombination in fission yeast: absence of crossover interference and synaptonemal complex. *Experientia*, 1994, 50, 295-306.
15. Loidl J., The initiation of meiotic chromosome pairing: the cytological view. *Genome*, 1990, 33, 759-778.
16. McClintock B., The association of non-homologous parts of chromosomes in the mid-prophase of meiosis in *Zea mays*. *Zeitschrift für Zellforschung und mikroskopische Anatomie*, 1933, 19, 191-237.
17. McKim K. S., Green M. B., Sekelsky J. J., Chin G., Steinberg C., Khodosh R. & Hawley R. S., Meiotic synapsis in the absence of recombination. *Science*, 1998, 279, 876-878.
18. Moens P. B., Chen D.J., Shen Z., Kolas N., Tarsounas M., Heng H. H. Q. & Spyropoulos B., Rad51 immunocytology in rat and mouse spermatocytes and oocytes. *Chromosoma*, 1997, 106, 207-215.
19. Moens P. B. & Pearlman R. E., Chromatin organization at meiosis. *BioEssays*, 1988, 9, 151-153.
20. Moens P. B., Pearlman, R. E. & Heng H. H. Q., Chromosome cores and chromatin at meiotic prophase. *Current Topics in Dev. Biol.*, 1998, 37, 241-262.
21. Molnar M., Bahler J., Sipiczki M. & Kohli J., The *rec8* gene of *Schizosaccharomyces pombe* is involved in linear element formation, chromosome pairing and sister chromatid cohesion during meiosis. *Genetics*, 1995, 141, 61-73.
22. Moreau, P.J.F., Zickler, D., & Leblon, G., One class of mutants with disturbed centromere cleavage and chromosome pairing in *Sordaria macrospora*. *Mol. Gen. Genet.*, 1985, 198, 189-197.
23. Moses M. J., Synaptonemal complex. *Annu. Rev. Genet.*, 1968, 2, 363-412.
24. Padmore R., Cao L. & Kleckner N., Temporal comparison of recombination and synaptonemal complex formation during meiosis in *S. cerevisiae*. *Cell*, 1991, 66, 1239-1256.
25. Petes T. D. & Pukkila P. J., Meiotic sister chromatid recombination. *Advan. Genet.* 1995, 33, 41-62.
26. Pukkila P.J., Meiosis in mycelial Fungi. In: *The Mycota I: Growth, Differentiation and Sexuality*. Wessels, Meinhardt, eds, Berlin: Springer Verlag, 1994, pp. 267-281.
27. Rocco V. & Nicolas A., Sensing of DNA non-homology lowers the initiation of meiotic recombination in yeast. *Genes Cell*, 1996, 1, 645-661.
28. Roeder G. S., Meiotic chromosomes: it takes two to tango. *Genes Dev.*, 1997, 11, 2600-2621.
29. Scherthan H., Chromosome behaviour in earliest meiotic prophase. *Chromosome Today*, 1997, 12, 217-248.
30. Schwarzacher T., Three stages of meiotic homologous chromosome pairing in wheat: cognition, alignment and synapsis. *Sex Plant Reprod.*, 1997, 10, 324-331.
31. Sherman J. D., Herickhoff L. A. & Stack S. M., Silver staining two types of meiotic nodules. *Genome*, 1992, 35, 907-915.
32. Sherman J. D. & Stack S. M., Two-dimensional spreads of synaptonemal complexes from Solanaceous plants.

- VI. High resolution recombination nodule map for tomato (*Lycopersicon esculentum*). *Genetics*, 1995, 141, 683-708.
33. Solari A. J., Ultrastructure of the synaptic autosomes and the ZW bivalent in chicken oocytes. *Chromosoma*, 1977, 64, 155-165.
34. Storlazzi A., Xu L., Cao L. & Kleckner N., Crossover and noncrossover recombination during meiosis: timing and pathway relationships. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1995, 92, 8512-8516.
35. Sym M. & Roeder G. S., Crossover interference is abolished in the absence of a synaptonemal complex protein. *Cell*, 1994, 79, 283-292.
36. von Wettstein D., Rasmussen S. W. & Holm, P. B., The synaptonemal complex in genetic segregation. *Annu. Rev. Genet.*, 1984, 18, 331-413.
37. Weiner B. M. & Kleckner N., Chromosome pairing via multiple interstitial interactions before and during meiosis in yeast. *Cell*, 1994, 77, 977-991.
38. Zickler D., Moreau P. J., Huynh A. D. & Slezec A. M. Correlation between pairing initiation sites, recombination nodules and meiotic recombination in *Sordaria macrospora*. *Genetics*, 1992, 132, 135-148.
39. Zickler D & Kleckner N., The leptotene-zygotene transition of meiosis. *Annu. Rev. Genet.*, 1998, 32, 619-697.
-