

EL COMPLEJO SINAPTONEMICO Estructura, función y daño genético

In memoriam al profesor Antonio
Hernández Corzo.

Arturo Piña Calva **
Raúl Quezada Medina *
Martha Cassani Galindo **

RESUMEN

El diagnóstico citogenético y evaluación de mutagenicidad en células de testículo se realiza a través de la determinación de alteraciones cromosómicas. En los últimos 10 años se han desarrollado otras técnicas que contribuyen a la realización de estos estudios; éstas se basan en el análisis de la morfología del complejo sinaptonémico (C.S.) que es una estructura tripartita formada básicamente por dos elementos laterales (E.L.) paralelos, cada uno en relación con un cromosoma, y por un elemento central (E.C.) situado entre los dos E.L.

En pacientes con alteraciones cromosómicas, el C.S. puede adquirir formas multiaxiales o los E.L. no se aparean total o parcialmente. En animales de laboratorio tratados con agentes mutágenos, estas alteraciones ocurren de manera análoga, aunadas a rupturas y apareamientos anormales. El análisis de los cambios en el C.S. es un método nuevo en el estudio de anormalidades cromosómicas y genotoxicidad.

I. INTRODUCCIÓN

Se sabe que existen padecimientos que son la expresión de alteraciones cromosómicas y que el material genético puede ser alterado por agentes físicos, químicos o biológicos, con la posi-

bilidad, en algunos casos, de que el daño pase a la descendencia. Para hacer el diagnóstico de estos pacientes y evaluar la mutagenicidad experimentalmente, se emplean distintas metodologías, entre las que destacan las citogenéticas, con las que se determina el tipo y frecuencia de alteraciones cromosómicas. Estos estudios se realizan generalmente en linfocitos, células de médula ósea o fibroblastos y con menor frecuencia en espermatogonias y espermatocitos.

* Laboratorio de Genética, Departamento de Morfología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional.

+ Becario de COFAA.

En la última década, de manera paralela al uso

y desarrollo de los métodos tradicionales de análisis cromosómico en testículo, se han diseñado otros que complementan y facilitan estos estudios. Estos parten de los cambios que presenta el complejo sinaptonémico, que es una estructura proteínica íntimamente ligada a los cromosomas meióticos y que juega papel importante en el apareamiento cromosómico e intercambio genético entre homólogos.

En este trabajo se describen: a) morfología, composición y dinámica del C.S. durante la profase meiótica; b) relación con otros organelos celulares; c) las modificaciones que presenta cuando hay alteraciones cromosómicas en el paciente o por la acción de agentes mutágenos.

El conocimiento aportado por distintos grupos de investigadores, en relación a la diversidad de fenómenos inherentes al C.S. abre una nueva perspectiva en el diagnóstico y la investigación en mutagénesis.

II. EL COMPLEJO SINAPTONÉMICO. *Morfología y composición*

En los años 50 se dio un notable desarrollo en la microscopía electrónica y técnicas citológicas, lo que trajo como consecuencia mayor conocimiento en la ultra estructura de la célula. En 1956 Moses, utilizando cortes seriados, tinción con ácido fosfotungstico, describió en los espermatoцитos del crustáceo *Cambarus clarkii* unas estructuras asociadas con los cromosomas paquítenicos, que en 1958 denominó complejo sinaptonémico. Es a partir de 1969 cuando Moses propone el término complejo sinaptonémico, concepto que en la actualidad es aceptado por la mayoría de autores (Moses, 1969).

El C.S. alcanza su estructuración máxima durante el paquíteno y morfológicamente está formado por dos elementos laterales (E.L.) que son ejes de 40 nm de diámetro, cada uno asociado a la cromatina de su respectivo cromosoma homólogo; los E.L. están separados por un espacio de escasa densidad de aproximadamente 120 nm de ancho, que se conoce como espacio central o espacio de apareamiento; los elementos transversos (E.T.) de 5 nm de diámetro aproximadamente que se encuentran en el espacio central y que aparentemente salen de los elementos laterales hacia el elemento central; el elemento

central (E.C.) que se encuentra en la parte media del espacio de apareamiento, tiene menor densidad que los E.T. En general, existen muchas similitudes en el C.S. de las diferentes especies estudiadas, los elementos laterales, transversos y central están siempre presentes y las dimensiones son muy semejantes (Moses, 1968, 1969; figs. 1 y 2).

Se ha observado que el C.S. está asociado con la membrana nuclear; los elementos laterales al unirse con la membrana interna se ensanchan y toman forma de embudo. En la zona de asociación las dos membranas nucleares se evaginan hacia el citoplasma, en esta región se observan filamentos muy finos (4 a 6 mm) que van desde los elementos laterales hasta el citoplasma adyacente a la asociación (Moses, 1969; Esponda y Jiménez-Martín, 1973). También, en algunas especies, se han descrito asociaciones del C.S. con el nucléolo, reconstrucciones de cortes seriados muestran que el C.S. atraviesa el interior del nucléolo (Pathak y Hsu 1979).

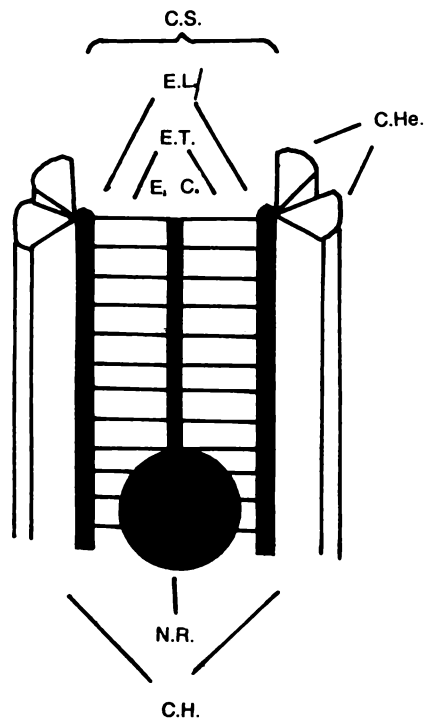


Fig. 1. Estructura del complejo sinaptonémico (C.S.): E.L. elemento lateral, E.T. elementos transversos C.He. cromátidas hermanas, N.R. nódulo de recombinación, C.H. cromosomas homólogos.

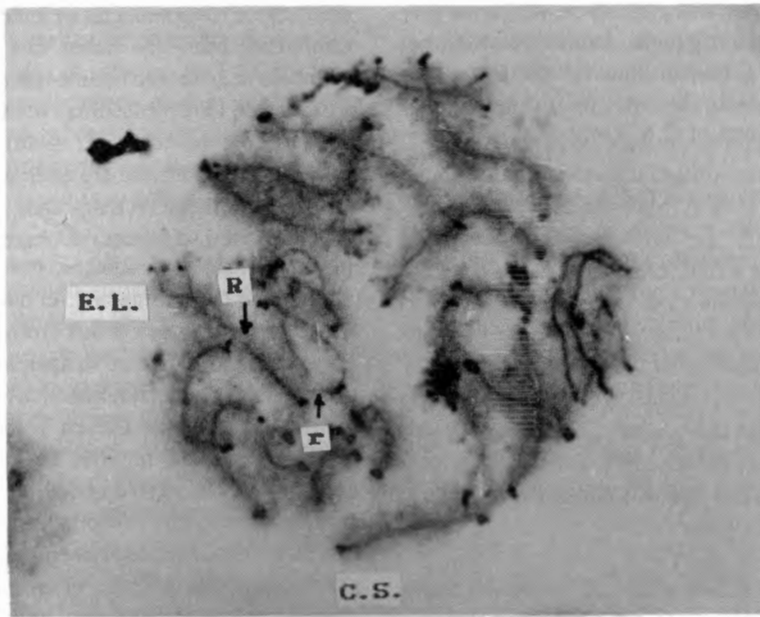


Fig. 2. Complejo sinaptonémico (C.S.), elementos laterales (E.L.), ruptura de complejo sinaptonémico (R), ruptura de elemento lateral (r).

Sobre el E.C. del C.S. se han descrito unas estructuras que pueden ser esféricas u ovoides, de aproximadamente 100 nm de diámetro, conocidas como nódulos de recombinación. La frecuencia y distribución de estos nódulos está en correlación con el número de quiasmas y eventos de intercambio recíproco. Los nódulos también se han observado durante el leptoteno, cigoteno y paquiteno temprano. Estos nódulos tempranos varían más en tamaño y son más numerosos que los que se presentan en etapas tardías. Se ha propuesto que están relacionados con la sinapsis de homólogos e intercambio de información genética (Glamann, 1986; Sherman y Herickhoff 1992).

Con respecto a la composición química del C.S. los primeros estudios se realizaron en la década de los años 60, empleando métodos citotímicos y bioquímicos. A partir de éstos se concluyó en primera instancia, que este organelo está formado por proteínas (Moses, 1968). Posteriormente empleando métodos inmunológicos, un grupo de investigadores reportó la presencia de actina y miosina en el C.S. (De Martino *et al.*, 1980); sin embargo otros autores no han lo-

grado establecer estas sustancias (Spyropoulos y Moens 1984).

Recientemente, a partir de C.S. aislados se han identificado los principales componentes de esta estructura; polipéptidos de 190, 30 y 33 KDa que forman parte de los elementos laterales, tanto apareados como desapareados; polipéptidos de 120 KdD localizados en la parte terminal de los elementos laterales apareados. Los autores de los estudios anteriores, concluyen que estos polipéptidos se sintetizan durante la profase meiótica (Heyting *et al.*, 1987, 1989). Otros investigadores han demostrado la presencia de una topoisomerasa II, que se observa principalmente durante el paquiteno tardío y permanece en los elementos laterales del diploteno (Moens y Earnshaw, 1989).

Respecto a la relación del C.S. con el material genético, no se conoce con exactitud como se produce. Hay estudios que muestran que las secuencias teloméricas (TTAGGG), están asociadas con las partes terminales del C.S. de los autosomas, mientras que otras secuencias de DNA satélite menor se localizan en la región centromérica del C.S.; en contraste, otras se-

cuencias de DNA satélite mayor, no tienen preferencia por este organelo. Estas observaciones sugieren que según el tipo de secuencias de DNA, la cromatina tiene diferentes propiedades de asociación con el C.S. (Moens y Pearlman, 1990).

Se puede decir que el C.S. es un organelo que es indispensable, pero no suficiente, para que ocurra el apareamiento cromosómico, que aún faltan muchos aspectos por conocer con respecto a su composición química y relación con el material hereditario, así como los mecanismos exactos de la sinapsis e intercambio de información genética.

III. EL COMPLEJO SINAPTONÉMICO. *Dinámica durante la meiosis*

Hasta 1970 los estudios del C.S. se habían realizado empleando microscopio electrónico y técnicas histológicas de tinción y corte, lo que facilitó su conocimiento (Comins y Okada, 1970). Posteriormente se hicieron observaciones con microscopio de luz y electrónico, en células dispersas, utilizando técnicas de impregnación argéntica. Los resultados de todas estas técnicas han permitido conocer la evolución del C.S. durante la profase meiótica, que es muy similar en las distintas especies estudiadas (Dresser y Moses, 1979; Fletcher, 1979; Pathak y Edler, 1980).

Durante la profase meiótica, los elementos laterales se empiezan a organizar a partir del leptoteno y alcanzan su configuración total en paquiteno. Para estudiar la evolución de los componentes morfológicos del C.S. el cigoteno, se divide en temprano, medio y tardío. En el temprano los elementos laterales no se han ensamblado completamente, son muy finos y no se pueden seguir en toda su longitud, se inicia el apareamiento en algunas regiones pequeñas formando el C.S. los cromosomas sexuales no se distinguen y los nucléolos pueden estar asociados con las terminaciones no apareadas. En el cigoteno medio los elementos laterales se pueden seguir en toda su longitud, los autosomas presentan distintos grados de sinapsis, y se observan nódulos de recombinación, los ejes de los cromosomas sexuales no se distinguen y el nucléolo puede estar asociado con los ejes apareados o desapareados. En la etapa tardía, el ensamble

del C.S. de los autosomas es total y presenta torcimientos, pudiendo haber tres o más nodos. También se observan nódulos de recombinación. Los ejes de los cromosomas sexuales no son visibles (Greenbaum *et al.*, 1986).

El paquiteno de manera análoga, se puede dividir formalmente en temprano, medio y tardío. En el paquiteno temprano se observan claramente los autosomas apareados, se presentan nodos y nódulos de recombinación, el nucléolo tiende a desaparecer, los ejes de los cromosomas sexuales son visibles e inician su apareamiento. A medida que avanza el paquiteno los cromosomas se acortan de tal modo que en la etapa media adquieren su longitud mínima, tienen gran cantidad de nodos y el número de nódulos de recombinación disminuye en relación a las etapas anteriores. El nucléolo se observa como una estructura granulosa ligada al C.S., el cromosoma Y está completamente apareado con una porción del X. Durante el paquiteno tardío, nuevamente aumenta la longitud de los autosomas y empiezan a separarse, los sexuales incrementan su tinción y adquieren formas irregulares, el nucléolo se ve más granuloso y tiende a desaparecer (Solari, 1980; Guitart *et al.*, 1985).

El diploteno se divide en predifuso y difuso, en la primera etapa la desinapsis aumenta, los sexuales pueden estar apareados o desapareados, en ocasiones el X se observa como una estructura doble; en la etapa difusa los elementos laterales se han desapareado totalmente, los puntos terminales de unión son los últimos en desaparecer (Dietrich y De Boer, 1983).

IV. COMPLEJO SINAPTONÉMICO Y DAÑO GENÉTICO

Se ha observado que el número de alteraciones durante la meiosis, es más alto en individuos con anomalías en la capacidad reproductora que en la población general. Estudios en distintos grupos con este tipo de padecimientos muestran que la frecuencia de anomalías meióticas puede ir del 1.44% a 17%. Entre estas alteraciones destacan las que ocurren durante la profase como son: asinapsis parciales o totales, estructuras multiaxiales, (Vidal, *et al.*, 1982). Aunado a lo anterior,

se ha encontrado que varios de estos individuos pueden presentar anomalías cromosómicas en células somáticas. En un estudio con 1100 pacientes se estableció que aproximadamente un 2% tenía algún tipo de aberración cromosómica, ya sea numérica o estructural y que éstas se reflejan de manera específica durante el paquiteno (Egoscue, *et al.*, 1983).

A partir de biopsias de testículo y empleando técnicas que permiten visualizar el complejo sinaptonémico, (Howell y Black, 1980; Guitart *et al.*, 1985), es posible detectar con mayor exactitud, cambios en los procesos de apareamiento, alteraciones cromosómicas y las estructuras que resultan de éstas (Moses, 1979). Así tenemos que, tanto en hombres como animales con inversiones pericéntricas o paracéntricas se pueden observar estructuras conocidas como asas de inversión (Porman, *et al.*, 1981; Gabriel-Robes,

et al., 1986; De Pertigo, *et al.*, 1989). Cuando hay translocaciones recíprocas balanceadas se originan estructuras multiaxiales (Moses *et al.*, 1977; Gabriel-Robes, *et al.*, 1988) (figs. 3 y 4).

Además de la utilidad que proporciona el C.S. para detectar alteraciones citogenéticas en células meióticas, en los últimos años se emplea como una herramienta más en el estudio de la mutagenicidad de agentes físicos y químicos, así como de la permanencia y dinámica del daño de este organelo a través de la espermatogénesis. También es de utilidad para evaluar de manera experimental, la posibilidad de que el daño genético provocado en células de la estirpe germinal masculina, pase a la descendencia (Kilikinskaya *et al.*, 1986b; Moses, *et al.*, 1990; Allen *et al.*, 1990).

Los trabajos realizados hasta ahora en este as-

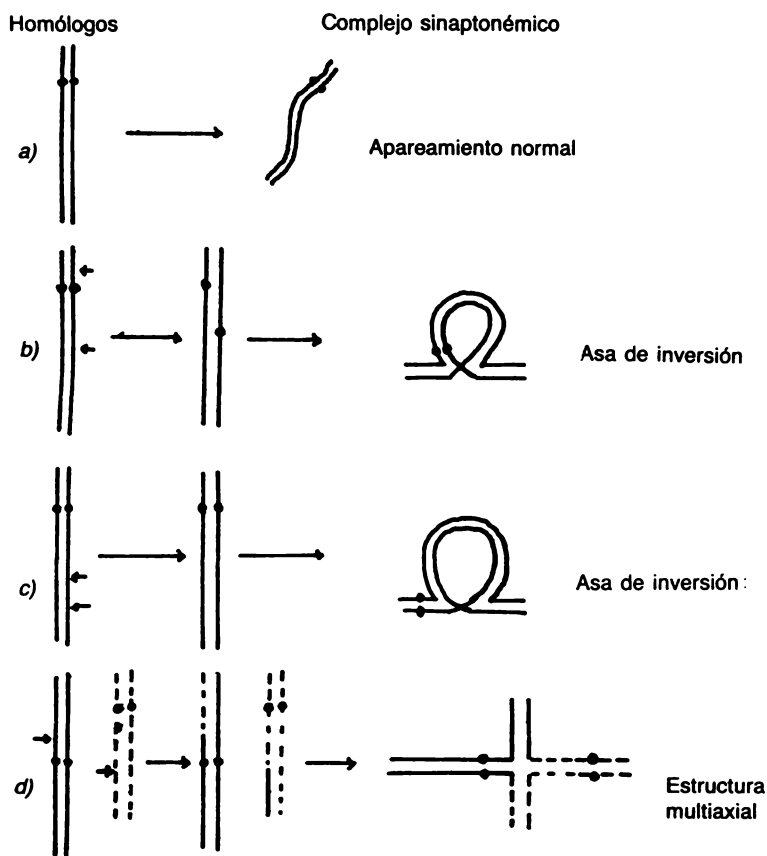


Fig. 3. Apareamiento normal y alteraciones cromosómicas detectables a través de distintas formas del C.S.: a) cromosomas normales; b) inversión pericéntrica; c) inversión paracéntrica; d) translocación recíproca.

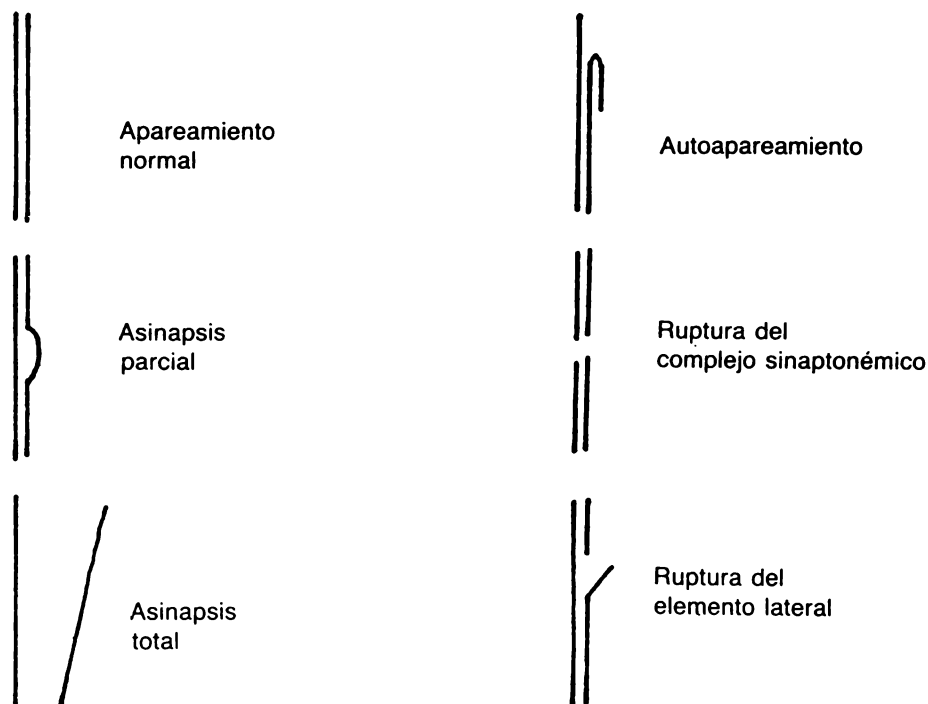


Fig. 4. Apareamiento normal, alteraciones de apareamiento, rupturas del C.S. y del elemento lateral.

pecto, aún son pocos. Se han estudiado los efectos de agentes alquilantes y antimitóticos con actividad mutagénica bien establecida en células somáticas y radiaciones como rayos X y gamma (Cawood y Breckon 1985; Baker, *et al.*, 1988; Moses, *et al.*, 1990). Los resultados indican que el tipo de daño que provocan los agentes estudiados es muy similar desde el punto de vista cualitativo, pero difieren cuantitativamente. Estos hallazgos se explican fundamentalmente a partir de las dosis empleadas, tipo de tratamiento y modo de acción del agente estudiado (Allen, *et al.*, 1990).

Entre los agentes alquilantes estudiados destacan la mitomicina C y la ciclofosfamida y entre los antimitóticos, colchicina y sulfato de vinblastina. Los primeros provocan alteraciones cromosómicas numéricas y estructurales, aumentan la frecuencia del intercambio de cromátidas hermanas, en células de médula ósea de ratón, cultivo de linfocitos de pacientes expuestos, espermatogonias de ratón (Allen y Latt, 1976; Adler, 1982; King, 1982; Palitti, 1982; Allen *et al.*, 1986). Además provocan entrecruzamientos en el DNA. (Adler, 1982). Los segundos son alca-

loides antitubulina que provocan aneuploidías y tienen actividad clastogénica y probablemente interfieren con la síntesis de DNA (Williams, 1970). En relación a su efecto sobre el C.S. todos los agentes mencionados producen rompimientos de los elementos laterales y del C.S. asinapsis parcial o total, estructuras multiaxiales y apareamientos equivocados entre no homólogos. Sin embargo los alquilantes provocan más rupturas que los antimitóticos y éstos últimos más alteraciones de apareamiento (Allen *et al.*, 1988; Baker 1988).

El daño que provoca la mitomicina y ciclofosfamida en el C.S. aparece tres días después de la administración presentándose un máximo a los cinco días. En el caso de la colchicina y el sulfato de vinblastina las alteraciones aparecen un día después y en mayor cantidad, a los dos o tres días. De aquí se desprende que los agentes alquilantes actúan durante la fase S premeiótica y los antimitóticos durante el leptoteno-cigoteno. Esto ha sido corroborado empleando métodos autoradiográficos (Allen *et al.*, 1987; Moses *et al.*, 1990). Cabe mencionar que el daño inducido por estos agentes en el C.S. tiende a desapare-

cer; sin embargo, se puede detectar, aunque en proporciones pequeñas, 50 días después del tratamiento (Allen *et al.*, 1988).

Aunque las implicaciones hereditarias del daño provocado por agentes químicos en el complejo sinaptonémico no se conoce con exactitud, se han realizado estudios para determinar si existe asociación entre el daño observado en paquiteno y el detectado en etapas subsecuentes. Se ha encontrado que hay correlación entre el daño en el C.S. y alteraciones en metafase I y II, aunque en estas etapas el daño es menor, probablemente porque se repara o las células mueren (Backer *et al.*, 1988; Allen *et al.*, 1990). Las correlaciones observadas son: rompimientos del C.S. con fragmentos en MI, configuraciones multiaxiales del C.S. con cadenas cromosómicas en MI, anillos de configuraciones multiaxiales en MI e hiperploidías en MII. (Backer *et al.*, 1988).

En relación a las radiaciones y su impacto sobre el C.S. se han investigado los efectos de los rayos X y gamma en animales de laboratorio y se ha encontrado que provocan alteraciones similares a los causados por agentes químicos. La frecuencia depende de la dosis, tiempo de exposición y tiempo transcurrido para hacer la evaluación después del tratamiento. La presencia de este daño se puede detectar desde un día después de la irradiación hasta 16 semanas, con una tendencia a desaparecer. En estos experimentos también se observa una correlación entre el daño en el C.S. y alteraciones en MI, en menor proporción en esta última etapa (Cawood y Breckon, 1983; Masumbuko *et al.*, 1992).

Además de lo anterior, en ratones, se han determinado los efectos de los rayos gamma en la fertilidad de los hijos (machos) de padres irradiados. Se reporta que aproximadamente el 8% tiene problemas de fertilidad y además presentaban alteraciones en el C.S. que reflejan translocaciones recíprocas y apareamientos equivocados entre cromosomas no homólogos (Kalikinskaya *et al.*, 1986).

Como se mencionó, no se conocen con exactitud los mecanismos que permitan comprender los cambios que ocurren en el complejo sinaptonémico como resultado de la acción de agentes químicos. No obstante se han propuesto hipótesis que tratan de explicar estos fenómenos.

Se parte del hecho de que los agentes alqui-

lantes actúan sobre el DNA, provocando lesiones durante la fase S y que los antimetabólicos actúan fundamentalmente sobre proteínas específicas como la tubulina y además provocan efectos cualitativamente similares, pero cuantitativamente diferentes.

Si se considera que la relación o asociación entre el DNA y las subunidades proteínicas de los elementos laterales se lleva a cabo al mismo tiempo que el ensamble de los filamentos finos que unen a los elementos laterales, entonces: a) el ensamble lineal de los elementos laterales-axiales depende de la interacción subunidad-subunidad y de la unión DNA-subunidad; b) la alineación y sinapsis de los elementos laterales resulta de la interacción de los filamentos de la región central con subunidades de los elementos laterales y probablemente con otras proteínas. De aquí se sugiere que el reconocimiento de homólogos se lleva a cabo por la unión de secuencias específicas del DNA con proteínas de los elementos laterales, los cuales se unen para formar el C.S. (Moses *et al.*, 1990; Moens y Porman, 1990).

De acuerdo con lo anterior, la interrupción en la continuidad estructural (ruptura) del C.S. o de los elementos laterales, resultante de la acción e interferencia de agentes alquilantes con la replicación y/o reparación de DNA, podría ser la consecuencia de fallas localizadas de la unión del DNA y el elemento lateral y de esta forma provocar discontinuidades. De manera similar, las lesiones inducidas en el DNA durante la fase S, podrían interferir con la unión de proteínas de la región central con el DNA, que es necesaria para el reconocimiento de homólogos y el desarrollo de la sinapsis. El daño generalizado en el DNA podría provocar fallas en dos o más tipos de interacciones de DNA con proteínas. Una clase podría provocar fragmentaciones del C.S., mientras que otras originan un bloqueo en el reconocimiento de homólogos e iniciación sináptica. (Moses 1968; Moses *et al.*, 1990).

En el caso de los antimetabólicos, se sabe que provocan principalmente fallas sinápticas y que su reacción principal es con la tubulina. Lo único que se ha sugerido hasta ahora en relación a estos hechos es que la tubulina está involucrada en los procesos sinápticos (Moses *et al.*, 1990). El metabolismo que se da durante la profase

meiótica, también podría contribuir a la explicación de las fallas sinápticas. Durante la fase S de manera normal se suprime la síntesis de secuencias específicas de DNA, que posteriormente se replican durante la profase, aparentemente en relación con el apareamiento cromosómico (DNAcig) o con el intercambio genético y reparación (DNApaq). Se ha demostrado que la modificación en la replicación del DNAcig interfiere con la formación del C.S. Se ha postulado que la colchicina podría provocar cambios metabólicos asociados con la formación del C.S. o inhibición de síntesis de DNAcig o DNApaq, originando una pérdida en el control que regula el apareamiento o provocando discontinuidades al momento en que se forma el C.S. (Roth y Parchman, 1971; Allen, 1988).

Con respecto a los daños en el C.S., provocados por radiaciones, la explicación que se da es similar a la de los agentes alquilantes. Se considera que se afecta la molécula de DNA y su relación con las proteínas del C.S. lo que da origen a discontinuidades en este organelo y alteraciones sinápticas. A esto hay que agregar que las alteraciones cromosómicas numéricas o estructurales causan estructuras multiaxiales, apareamientos equivocados y asas de inversión.

V. CONCLUSIONES

El conocimiento que se tiene sobre la estructura y función del C.S. y de la diversidad de fenómenos inherentes a este organelo, aún no es completo ni exacto; el papel que juega en el reconocimiento y apareamiento cromosómico, su relación con el material genético e intercambio entre homólogos y los mecanismos que explican los cambios morfológicos que presenta cuando hay alteraciones cromosómicas, son sólo algunos de los aspectos que requieren de más investigaciones.

No obstante, los avances que se tienen hasta ahora han permitido usar al C.S. para hacer diagnósticos en individuos con síndromes cromosómicos y/o con alteraciones en la fertilidad. En el área experimental, se ha demostrado que es una estructura muy sensible a los agentes que dañan el material hereditario y que expresa el daño cromosómico provocado por mutágenos; por esta razón actualmente se emplea como un indicador de daño genético. Algunos autores han reporta-

do, que en animales de laboratorio el daño cromosómico detectado a través de cambios en el C.S. puede pasar a la descendencia masculina. Todo lo anterior, facilita y complementa la evaluación de anomalías cromosómicas y contribuye al establecimiento de recomendaciones para el uso de agentes potencialmente genotóxicos.

SUMMARY

The cytogenetic diagnosis and evaluation of testicle's cells mutagenicity is done by determination of chromosome alterations. In the last 10 years, other technics that help the performance of these studies have been developed. They are based in the analysis of Synaptonemal Complex (S.C.) morphology, which is a triple element formed by two parallel lateral elements (L.E.) each one related to its chromosome, and a central element (C.E.) placed between the LE's.

In patients with chromosome alterations, the S.C. can adopt multi-axial conformations or the L.E. will pair partially or not at all. In laboratory animals treated with mutagenic agents, these alterations occur, added to splittings or abnormal pairings.

The analysis of S.C. changes is a new method for the study of chromosome abnormalities and genotoxicity.

Agradecimiento

A la señora Socorro Gutiérrez Delgadillo y a los profesores Hortensia Montellanos, Angel Guerra y Silvia Rodríguez por su valiosa colaboración en la elaboración de este artículo.

BIBLIOGRAFIA

- Adler, I.D. (1982). "Mouse spermatogonia and spermatocyte sensitivity to chemical mutagens". *Cytogenet. Cell. Genet.* **33**: 95-100.
- Allen, J.W. y Latt, S.A. (1976). "Analysis of sister chromatid exchange formation *in vivo* in mouse spermatogonia as a new test system for environmental mutagens". *Nature (London)* **260**: 449-451.
- Allen, J.W.; Liang, J.C.; Carrano, A.V. y Preston, R.J. (1986). Review of literature on chemical-induced aneuploidy in mammalian mouse germ cells". *Mutation Res.* **167**: 123-137.
- Allen, J.W.; De Weese, G.K.; Gibson, J.B.; Poor-

- man, P.A. y Moses, M.J. (1987). "Synaptonemal complex damage as a measure of chemical mutagen effects on mammalian germ cell". *Mutation Res.* **190**: 19-24.
- Allen, J.W.; Gibson, J.B.; Poorman, P.A.; Bacjer, L.C. y Moses, M.J. (1988). "Synaptonemal complex damage induced by clastogenic and anti-mitotic chemicals: implications for non-disjunction and aneuploidy". *Mutation Res.* **201**: 313-324.
- Allen, J.W.; Porman, P.A.; Backer, L.C.; Westbrook, B.C. y Moses, J.M. (1990). "Synaptonemal complex analysis of mutagen effects on meiotic chromosome structure and behavior in Banbury". *Report 34: Biology of Mammalian Germ Cell Mutagenesis*. Cold Spring Harbor Laboratory Press. U.S.A. 155-169.
- Backer, L.C.; Gibson, J.B.; Moses, M.J. y Allen, J.W. (1988). "Synaptonemal complex damage in relation to meiotic chromosome aberrations after exposure of male mice to cyclophosphamide". *Mutation Res.* **203**: 317-330.
- Bernard, J. (1990). *Meiosis*. Ed. Bernard J., Cambridge University Press. Gran Bretaña. pp. 113-191.
- Cawood, A.H. y Breckon, G. (1983). "Synaptonemal complex as indicators of induced structural change in chromosomes after irradiation of spermatogonia". *Mutation Res.* **123**: 149-154.
- _____ (1985). Induced structural changes in chromosomes of the syrian Hamster after X-irradiation of spermatogonia: comparison of dose-response curves derived from synaptonemal complex and from air-dried preparations of metaphase I". *Mutation Res.* **144**: 19-21.
- De Martino, C.; Capanna, E.; Nicotra, M.R. y Natali, P.G. (1980). "Immunochemical localization of contractile proteins in mammalian meiotic chromosomes". *Cell Tissue Res.* **213**: 159-178.
- De Pertigo, A.; Gabriel-Robes, O. y Rampler, Y. (1989). "Correlation between chromosomal break point positions and synaptic behavior in human males heterozygous for a pericentric inversion". *Hum. Genet.* **83**: 274-276.
- Dietrich, J.J. y DeBoer, P. (1983). "A sequential analysis of the development of the synaptonemal complex in spermatocytes of the mouse by electron microscopy using nitroxiurea and agar filtration". *Genetics* **61**: 119-129.
- Dresser, M.E. y Moses, M.J. (1979). "Silver staining of synaptonemal complex in surface spreads for light and electron microscopy". *Exp. Cell Res.* **121**: 416-419.
- Egoscue, J.; Templado, C.; Vidal, J.; Morer-Fargas, F. y Marina, S. (1983). "Meiotic studies in a series of 1,100 infertile and sterile males". *Hum. Genet.* **65**: 185-188.
- Esponda, P. y Jiménez-Martin, C. (1973). "The attachment of the synaptonemal complex to the nuclear envelope. An ultrastructural and cytochemical analysis". *Chromosoma* **30**: 405-417.
- Ferguson-Smith, M.A. y Page, B.M. (1973). "Pachytene analysis in human reciprocal (10:11) translocation". *J. Medical Genetics* **10**: 282-287.
- Fletcher, J.M. (1979). "Light microscope analysis of meiotic prophase chromosomes by silver staining". *Chromosoma (Berl)* **72**: 241-248.
- Gabriel-Robes, O.; Ratomponirina, C.; Rumpler, Y.; Le Marec, B.; Luciani, J.M. y Guichaoua, M.R. (1986). "Synapsis and synaptic adjustment in an infertile human male heterozygous for a pericentric inversion in chromosome I". *Hum. Genet.* **72**: 148-152.
- Gabriel-Robes, O.; Rotomponirina, C.; Croquette, M.; Couturier, J. y Rumpler, Y. (1988). "Synaptonemal complex in a subfertile man with a pericentric inversion in chromosome 21: heterosynapsis without previous homosynapsis". *Cytogenet Cell Genet.* **48**: 84-87.
- Glamann, J. (1986). "Crossing over in the male mouse a b analysed by recombination nodules and bars". *Carlsber Res. Commun.* **51**: 143-162.
- Greenbaum, I.F.; Hale, W. y Fuxa, K. (1986). "The mechanism of autosomal synapsis and the substage of zigonema and pachynema from deer mouse spermatocytes". *Chromosoma* **93**: 203-212.
- Guitart, M.; Coll, M.; Ponsai, M. y Egoscue, J. (1985). "Sequential study of synaptonemal complex in mouse spermatocytes by light and electron microscopy". *Genetic.* **67**: 21-30.
- Heyting, C.; Moens, P.B.; Dietrich, J.J. y Vink, C.G. (1987). "Identification of two major components of the lateral elements of synaptonemal complex of the rat". *Eur. J. Cell Biol.* **43**: 148-154.
- Heyting, C.; Dietrich, J.J.; Moens, P.B.; Dettmers, R.J.; Offenberger, H. H. y Vink, C.G. (1989). "Synaptonemal complex proteins". *Genome* **31**: 81-87.
- Howell, W.M.; Black, D.A. (1980). "Controlled silver-staining of nucleolus organizer regions with a protective colloidal developer: a 1-step method". *Experientia* **36**: 1014-1015.
- Kalikinskaya, E.I.; Kolomiets, O.L.; Shevchenko, V.A. y Bogdanov, Y.F. (1986b). "Chromosome aberrations in F1 from irradiated male mice studied by their synaptonemal complexes". *Mutation Res.* **174**: 59-65.
- King, M.T.; Wild, D.; Gocke, E. y Eckhardt, K. (1982). "5-Bromodeoxyuridine tablets with improved depot effect for analysis *in vivo* of sister-chromatid exchanges in bone-marrow and spermatogonial cells". *Mutation Res.* **97**: 117-129.
- Masumbuko, M.B.; Freund, M.M. y De Meyer, R. (1992). "Synaptonemal complex alterations in X-irradiated and in oestrogen. Treated mice: a comparative study". *Mutation Res.* **282**: 3-12.
- Moens, P. y Earnshaw, C. (1989). "Anti-topoisomerase II recognizes meiotic chromosome cores". *Chromosoma (Berl)* **98**: 317-322.
- Moens, P. y Pearlman, R. (1990). "Telomere and centromere DNA are associated with the cores of

- meiotic prophase chromosomes". *Chromosoma* **100**: 8-14.
- Moses, M.J. (1968). "Synaptonemal complex". *Ann. Rev. Genet.* **2**: 363-412.
- Moses, M.J. (1969). "Structure and function of the synaptonemal complex". *Genetics* **61 Suppl.** **1**: 41-51.
- Moses, J.M. (1979). "The synaptonemal complex as an indicator of chromosomal damage". *Genetics* **92**: 573-582.
- Moses, M.J.; Russell, L.B.; Cacheiro, N.L. (1977). "Mouse chromosome traslocation: visualization and analysis by electron microscopy of the synaptonemal complex". *Science* **196**: 892-894.
- Moses, J.M.; Poorman, P.A.; Tepperberg, J.H.; Gibson, J.B. y Backer, L.C. (1990). "The synaptonemal complex as an indicator of induced chromosome damage in Biology of Mammalian Germ Cell Mutagenesis". Cold Spring Harbor Laboratory Press. 113-154.
- Palitti, F.; Tanzarella, C.; Cozzi, R.; Ricordy, R.; Vitagliano, E. y Fiore, M. (1982). "Comparison of the frequencies of SCEs induced by chemical in bone marrow, spleen and spermatogonial cells of mice". *Mutation Res.* **103**: 191-195.
- Pathak, S. y Hsu, T.C. (1979). "Silver stained structures in mammalian meiotic prophase". *Chromosoma (Berl)* **70**: 195-203.
- Pathak, S. y Elder, F.B. (1980). "Silver-stained accessory structures on human sex chromosomes". *Hum. Genet.* **54**: 171-175.
- Roth, T. y Parchman, L.G. (1971). "Alteration of meiotic chromosomal pairing and synaptonemal complex by cycloheximide". *Chromosoma* **35**: 9-27.
- Sherman, J.D.; Herickhoff, L.A. y Stack, M.S. (1992). "Silver staining two types of meiotic nodules". *Genome* **35**: 907-915.
- Solari, J. (1980). "Synaptonemal complex and associated structures in microspread human spermatocytes". *Chromosoma (Berl)* **81**: 315-337.
- Syropoulos, B. y Moens, P.B. (1984). "The synaptonemal complex: does it have contractile proteins?". *Can. J. Genet. Cytol.* **26**: 776-781.
- Vidal, F.; Templado, C.; Navarro, J.; Brusadin, S.; Marina, S. y Egozcue (1982). "Meiotic and synaptonemal complex studies in 45 subfertile males". *Hum. Genet.* **60**: 301-304.
- Williams, J.P.G. (1970). "Selective inhibition of embryonic deoxyribonucleic acid synthesis by vinblastine". *Cell Tissue Kinet.* **3**: 155-159.