

# 嗜热四膜虫减数分裂研究进展

张晶<sup>①②</sup> 田苗<sup>①②</sup> 冯立芳<sup>③</sup> 缪炜<sup>①\*</sup>

① 中国科学院水生生物研究所水生生物多样性与保护重点实验室 武汉 430072; ② 中国科学院大学 北京 100049;

③ 浙江工商大学食品与生物工程学院 杭州 310018

**摘要:** 减数分裂是真核生物有性生殖过程的关键步骤, 染色体的行为变化贯穿整个减数分裂的过程。近些年来, 借助先进的分子生物学技术和细胞学实验手段, 通过对突变细胞株的筛选和评价, 单细胞真核模式生物原生动物嗜热四膜虫 (*Tetrahymena thermophila*) 减数分裂方面的研究取得了长足的进展。本文主要介绍嗜热四膜虫减数分裂的过程, 以及在此过程中伴随染色体行为变化的相关基因的功能, 从而为进一步探讨嗜热四膜虫减数分裂的分子机制提供有效信息。

**关键词:** 减数分裂; 染色体; 嗜热四膜虫

**中图分类号:** Q751 **文献标识码:** A **文章编号:** 0250-3263 (2016) 01-126-11

## Meiosis in *Tetrahymena thermophila*

ZHANG Jing<sup>①②</sup> TIAN Miao<sup>①②</sup> FENG Li-Fang<sup>③</sup> MIAO Wei<sup>①\*</sup>

① Key Laboratory of Aquatic Biodiversity and Conservation, Institute of Hydrobiology, Chinese Academy of Sciences, Wuhan 430072;

② University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049; ③ School of Food Science and Biotechnology,

Zhejiang Gongshang University, Hangzhou 310018, China

**Abstract:** Meiosis is the key step in eukaryote sexual reproduction, while chromosome morphological behavior changes throughout this process. In recent years, based on advanced molecular biological technologies and cytological experiment methods, much progress about meiosis in the unicellular model protozoa, *Tetrahymena thermophila*, has been made by evaluating of mutant cell lines. This review focuses on the function of genes that are involved in chromosome changes during meiosis in *T. thermophila*, which might provide useful information for understanding the molecular mechanism of meiosis.

**Key words:** Meiosis; Chromosome; *Tetrahymena thermophila*

有性生殖是由二倍体亲本细胞经减数分裂 (meiosis) 过程产生单倍体细胞, 单倍体细胞再通过受精作用形成受精卵, 受精卵进一步发育成为新个体的生殖方式。所以, 减数分裂是

有性生殖过程中的基础, 亦是有性生殖过程中的关键步骤。减数分裂是性细胞在进行分裂时, 染色体只复制一次, 细胞连续分裂两次, 产生配子的染色体数目减半的分裂方式。减数分裂

**基金项目** 国家国际科技合作专项项目 (No. 2013DFG32390);

\* 通讯作者, E-mail: miaowei@ihb.ac.cn;

**第一作者介绍** 张晶, 女, 博士研究生; 研究方向: 原生动物学分子生物学; E-mail: zhangjing\_6520@126.com.

收稿日期: 2015-08-10, 修回日期: 2015-11-23 DOI: 10.13859/j.cjz.201601015

的过程在进化上是高度保守的,它不仅保证了有性生殖的生物个体在世代传递过程中染色体数目的稳定性,同时也为有性生殖过程中创造可能的变异提供了遗传的物质基础。虽然减数分裂在一些真核生物中已研究得较为透彻,但是在单细胞真核生物原生动动物中的研究相对匮乏,因此本文对模式原生动动物嗜热四膜虫(*Tetrahymena thermophila*)为研究对象的减数分裂研究进展进行综述。

嗜热四膜虫广泛生活在世界各地的淡水水体中(缪炜 2010),它隶属于纤毛门寡毛纲膜口目四膜虫科四膜虫属(沈蕴芬 1999)。嗜热四膜虫是开展真核生物基因功能研究的优良模式物种:1)易于实现细胞的纯培养,繁殖速度快,最适的条件下,2.5~3.0 h 即可繁殖一代(Collins et al. 2005);2)利用已建立的细胞转染和基因重组等技术,可十分便捷地开展基因敲除和插入等实验操作(Turkewitz et al. 2002);

3)已具有完备的基因组、转录组、蛋白质组等信息(Miao et al. 2009, Xiong et al. 2011, 2012, Tian et al. 2014)。近几十年来以嗜热四膜虫为模式生物,所开展的一系列生命科学研究已取得了一些重要的成果,例如染色体端粒结构和端粒酶的发现(Blackburn et al. 1978, Greider et al. 1985),核酶的发现(Kruger et al. 1982),第一个微观马达动力蛋白的发现(Gibbons 1963),组蛋白乙酰化翻译后修饰功能的阐释(Brownell et al. 1996)等。

## 1 嗜热四膜虫的生活史

嗜热四膜虫的生活史包括无性生殖的营养生长阶段和有性生殖的接合生殖阶段(图1)。嗜热四膜虫与其他纤毛虫一样具有核二态性:一个大核和一个小核。在无性生殖阶段,二倍体的小核进行有丝分裂,而多倍体的大核则进行无丝分裂,此时仅大核的染色体具有转录活

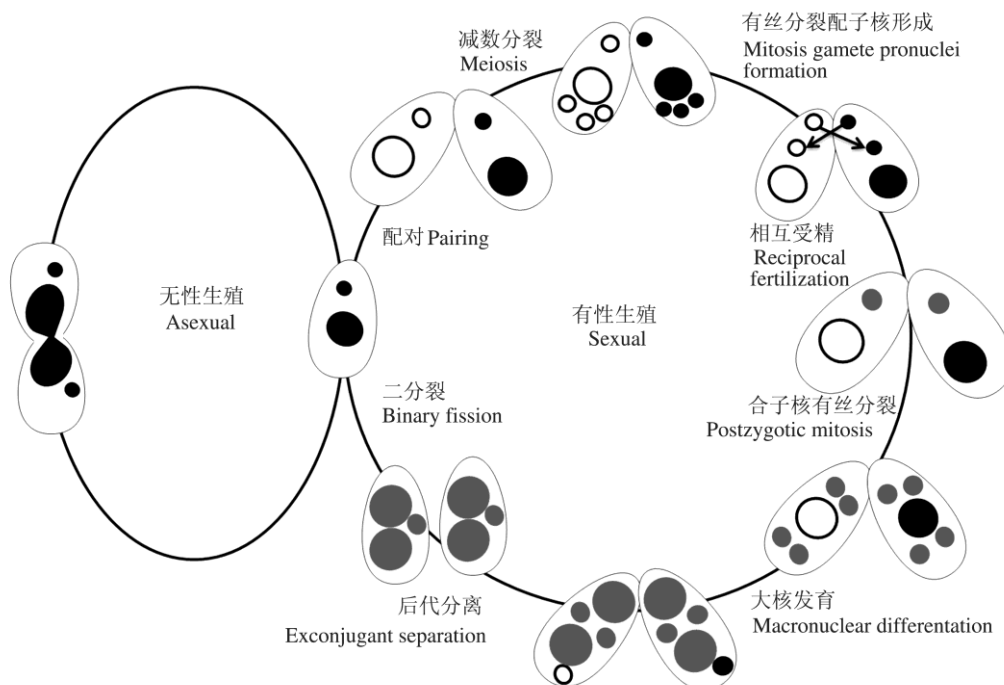


图1 嗜热四膜虫生活史(仿 Orias et al. 2011)

Fig. 1 Life cycle of *Tetrahymena thermophila* (from Orias et al. 2011)

性。在有性生殖阶段，具有不同交配型（性别）的嗜热四膜虫在实验室中经饥饿处理之后，经由其口器部位的结合便可相互配对，开启有性生殖过程。首先它们的小核分别发生减数分裂，随后形成配子核，配子核继而经有丝分裂形成两个小核，新生成的其中一个小核通过口器的结合部位互换后再经受精作用形成合子核，合子核以有丝分裂的发育方式生成新大核和新小核，与此同时旧大核发生降解，最后接合的细胞分开并进行一次二分裂产生四个有性生殖后代，有性生殖过程至此完成（缪炜 2010, Orias et al. 2011）。嗜热四膜虫发生有性生殖过程中，减数分裂的经历显得尤为重要。

## 2 嗜热四膜虫的减数分裂过程

嗜热四膜虫在第一次减数分裂前期，其小核形状会发生巨大变化，所以研究人员根据小核的形态变化将第一次减数分裂前期进一步细分为 6 个阶段（Sugai et al. 1974, Martindale et al. 1982）：Stage I 是刚配对的时期，Stage II

是细线期，Stage III 是偶线期，Stage IV 是粗线期，Stage V 是双线期，Stage VI 则是终变期。在第一次减数分裂中期，染色体形成五对二倍体；在第一次减数分裂后期，同源染色体分离；在第二次减数分裂后期，姐妹染色单体发生分离（图 2）（Loidl et al. 2004, 2012）。嗜热四膜虫在进行减数分裂的过程中有一些显著的特征。首先，该过程中不会出现其他物种中常见的间期，包括 G1 期、S 期、G2 期。其次，在减数分裂的起始阶段，小核的 DNA 双链断裂（double-strand break, DSB）引发 DNA 损伤，在微管结构的牵引作用下，小核拉伸成细长的弯月状（Mochizuki et al. 2008, Loidl et al. 2009），拉伸的长度最大可达到其原来直径的 50 倍（Ray 1956, Sugai et al. 1974, Martindale et al. 1982）。还有一个显著的特征是，其同源染色体不会形成联会复合体（synaptonemal complex, SC）（Wolfe et al. 1976, Loidl et al. 2004）。所以，嗜热四膜虫是研究没有联会复合体（SC）结构的减数分裂过程的很好实验材料。

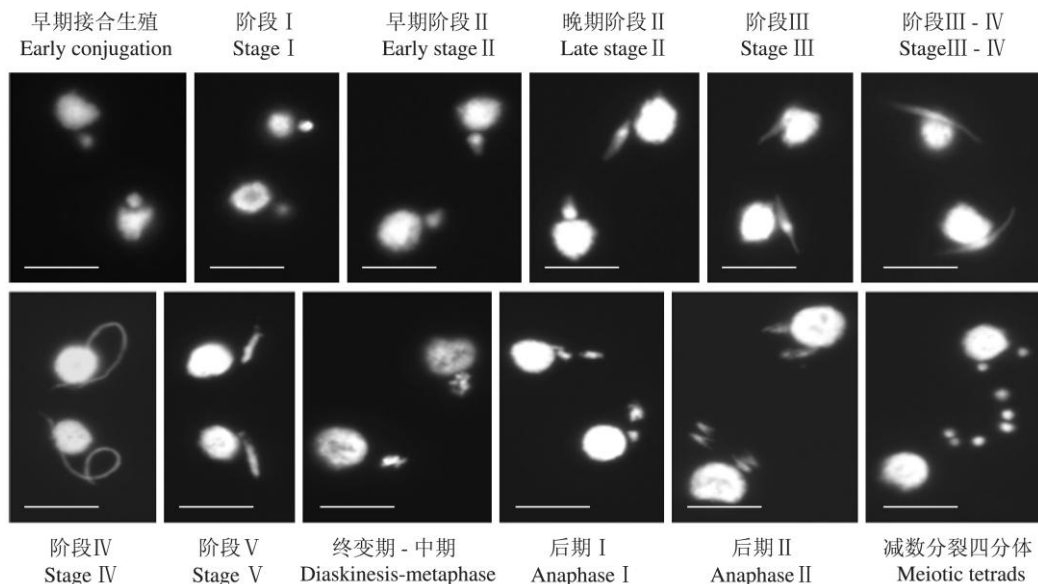


图 2 嗜热四膜虫减数分裂时期大小核的形态变化（引自 Loidl et al. 2004）

Fig. 2 Nuclear morphological changes in meiosis of *Tetrahymena thermophila* (from Loidl et al. 2004)

4, 6-二氨基-2-苯基咪唑染色；标尺：10 μm。4, 6-diamidino-2-phenylindole staining; Bar: 10 μm.

近来,嗜热四膜虫减数分裂过程相关基因及其功能的研究已得到了长足进展。以下以嗜热四膜虫减数分裂中染色体的行为变化为序,对嗜热四膜虫减数分裂过程及其相关基因功能进行介绍。

## 2.1 同源染色体的识别和配对

在嗜热四膜虫减数分裂的前期,小核会剧烈拉伸导致其染色体的端粒聚集在拉伸一端(Loidl et al. 2004),着丝粒聚集在另一端,形成一个极端花束(bouquet)结构。这种花束结构有利于嗜热四膜虫减数分裂过程中同源染色体的识别、配对以及同源重组的发生(Loidl et al. 2004, 2009, 2012),其在许多真核生物中亦是高度保守的(Scherthan 2001)。

## 2.2 同源染色体的重组

### 2.2.1 双链断裂和重组起始

真核生物减数分裂的重组事件起始于双链断裂(DSB)的形成。双链断裂(DSB)是由一个类似II型拓扑异构酶结构的SPO11(SPO11 meiotic protein covalently bound to DSB)蛋白催化而产生的。在几乎所有真核生物中,SPO11蛋白是减数分裂特异的保守蛋白(Bergerat et al. 1997, Keeney et al. 1997)。嗜热四膜虫内存在SPO11的同源基因,敲除SPO11基因,令双链断裂(DSB)无法启动,小核不能被拉伸成弯月状,有性生殖后代存活率严重下降(Mochizuki et al. 2008)。

### 2.2.2 双链断裂的处理

双链断裂(DSB)一经产生,MRE11(MRE11 meiotic recombination 11 homolog A)和COM1(completion of meiotic recombination)/SAE2(sporulation in the absence of spo eleven)蛋白发生相互作用,对双链断裂(DSB)进行加工处理以产生染色体3'的单链DNA尾巴,这为后期双链断裂(DSB)的修复提供了基础,该机制在绝大多数真核生物内是相当保守的。嗜热四膜虫内存在MRE11和COM1/SAE2的同源蛋白,而且它们的转录组表达谱均在接合生殖阶段特异表达(Miao et al. 2009)。敲除MRE11和COM1基因,发现两个

敲除株的表型变化非常相似,细胞均只停留在第一次减数分裂中期,双链断裂(DSB)无法修复,同源染色体配对率大幅降低,这说明MRE11和COM1蛋白不仅是嗜热四膜虫在减数分裂时进行双链断裂(DSB)修复所必需的,同时参与了同源染色体的配对事件(Lukaszewicz et al. 2010)。

### 2.2.3 双链断裂后的链交换

在大多数真核生物内,RAD51(RAD51 recombinase)和DMC1(DNA meiotic recombinase 1)蛋白结合在双链断裂(DSB)的3'单链DNA末端,HOP2(homologous pairing 2)和MND1(meiotic nuclear divisions 1 homolog)组成的蛋白复合物稳固RAD51和DMC1的结合状态,进而启动双链断裂(DSB)的修复,染色体开始同源重组的过程(Neale et al. 2006)。嗜热四膜虫内存在两个与RecA家族高度同源的蛋白质——RAD51和DMC1。RAD51基因在嗜热四膜虫的生长和接合生殖阶段发生特异表达,DMC1则是嗜热四膜虫减数分裂时期发生特异表达。嗜热四膜虫内还存在与HOP2和MND1同源的蛋白质,且均具有两份拷贝,分别命名为HOP2A和HOP2B,以及MND1-like A和MND1-like B,HOP2A和MND1-like A基因在接合生殖时期特异表达,HOP2B和MND1-like B基因在接合生殖时期和生长时期都发生表达(Miao et al. 2009)。此外,细胞学实验发现RAD51、DMC1和HOP2A基因敲降或敲除之后,突变细胞株均停留在第一次减数分裂前期的终变期(Stage VI)与中期之间,染色体无法进行正常的分离。RAD51基因敲降后,敲降细胞株在减数分裂过程中双链断裂(DSB)未被正常修复,这说明RAD51蛋白是嗜热四膜虫减数分裂时期双链断裂(DSB)修复所必需的;DMC1、HOP2A基因敲除后,敲除细胞株在减数分裂过程中双链断裂(DSB)能被正常的修复,但是在第一次减数分裂中期无法形成正常的二倍体染色体,这说明DMC1和HOP2A基因敲除导致双链断裂(DSB)并不通过同源

重组进行修复, 所以 DMC1 和 HOP2A 蛋白是同源重组修复双链断裂 (DSB) 所必需的 (Mochizuki et al. 2008, Howard-Till et al. 2011)。

**2.2.4 同源重组的产物: 交叉(crossover, COs) 和非交叉 (non-crossover, NCO)** 在大多数的真核生物中, 早期的入侵链和完整的双链相互作用后会形成一个稳定的霍利迪连接体 (holliday junction, HJ), 霍利迪连接体 (HJ) 会产生两种重组产物, 非交叉重组产物和交叉重组产物。目前有关前者的研究报道较少。交叉重组产物可经由两种途径而来, I 类途径和 II 类途径。I 类途径是依赖于 ZMM [ZIP1 (zinc interacting protein, ZIP)、ZIP2、ZIP3、ZIP4、MSH4 (MutS homolog 4)、MSH5 (MutS homolog 5)、MER3 (ATP-dependent DNA helicase homolog protein) 等蛋白的首字母缩写] 系列蛋白, 并伴随减数分裂联会复合体 (SC) 的形成而形成交叉重组产物 (Bishop et al. 2004, Borner et al. 2004)。II 类途径不依赖于 ZMM 蛋白, 而是通过 MUS81 (MUS81 endonuclease homolog)-EME1 (essential meiotic endonuclease 1 homolog 1) 核酸内切酶的作用直接产生交叉重组产物, 这样就不会形成霍利迪连接体 (HJ) 这一中间产物 (Boddy et al. 2001, Osman et al. 2003)。在嗜热四膜虫中, 没有找到组成联会复合体 (SC) 结构的 ZIP 和 MER3 同源蛋白; 尽管发现了 *MLH1* (MutS homolog 1) 和 *MLH3* (MutS homolog 3) 的同源基因, 但敲除它们并没有导致减数分裂出现异常 (Lukaszewicz et al. 2013)。但是, 嗜热四膜虫内存在 MUS81 和 EME1 的同源蛋白, 同时也存在 *SGS1* (bloom syndrome protein homolog) 的同源蛋白, 它们的敲除株表型很类似, 在第一次减数分裂中期形成不正常的二倍体染色体, 在第一次减数分裂后期同源染色体无法正常分离, 有性生殖后代不能存活。这说明 MUS81、EME1、SGS1 蛋白是嗜热四膜虫在减数分裂过程中形成交叉同源重组产物所必

需的 (Lukaszewicz et al. 2013)。结合嗜热四膜虫内缺乏 I 类途径中重要的联会复合体 (SC) 结构, 推测嗜热四膜虫可能经由 II 类途径来形成交叉重组产物。

嗜热四膜虫 MSH4 和 MSH5 的同源蛋白质在减数分裂过程所行使的功能跟其他物种是不一样的。在 *MSH4* 或 *MSH5* 基因敲除株中可观察到在第一次减数分裂中期二倍体染色体的形成数量减少, 转而形成混合的二倍体和单倍体染色体, 交叉重组产物的数量急剧下降。所以, 在嗜热四膜虫中 MSH4 和 MSH5 异源二聚体是一个促进交叉重组产物形成的重要因子 (Shodhan et al. 2014)。

### 2.3 染色体的分离

染色体的分离机制在大多数真核生物体内是比较保守的, 同源染色体的分离和姐妹染色单体的分离都是通过黏连素 (cohesion) 来调节。黏连素主要的核心成分包括 SMC1 (structural maintenance of chromosomes, SMC)、SMC3、SCC3 (sister chromatid cohesion, SCC), 以及一个保守的  $\alpha$ -kleisin 家族的蛋白。在有丝分裂过程中,  $\alpha$ -kleisin 家族的蛋白主要为 SCC1; 在减数分裂过程中, SCC1 蛋白大部分会被其同源蛋白 REC8 (meiotic recombination protein) 所替代 (Nasmyth et al. 2009)。在减数分裂中期向后期转变的过程中, 解离酶 ESP1 (extra spindle poles-like 1 protein) 会裂解黏连素的一个亚基 REC8, 诱发黏连素的降解, 导致同源染色体和姐妹染色单体的分离 (Uhlmann et al. 1999, Buonomo et al. 2000)。

在嗜热四膜虫内只找到一个最重要的  $\alpha$ -kleisin 家族的同源蛋白 REC8, 它在有丝分裂和减数分裂的过程中发挥作用, 同时还发现了与 SMC1、SMC3、ESP1 高度同源的蛋白质。*SMC1* 或 *REC8* 基因的缺失会导致嗜热四膜虫在第一次减数分裂中期染色体不完全聚集, 细胞停滞在第一次减数分裂的中期和后期之间, 双链断裂 (DSB) 不能被正常修复, 同源染色体配对率降低。*ESP1* 基因的敲除使得嗜热四膜

虫小核的发育停留在第一次减数分裂后期,同源染色体无法分离(Howard-Till et al. 2013)。

### 3 嗜热四膜虫和其他真核生物减数分裂过程的异同

大部分真核生物内参与减数分裂过程的核心基因是非常保守的。表 1 总结了不同种类真核生物减数分裂过程中核心基因的分布情况,包括人类(*Homo sapiens*)、小鼠(*Mus musculus*)、拟南芥(*Arabidopsis thaliana*)、秀丽隐杆线虫(*Caenorhabditis elegans*)、黑腹果蝇(*Drosophila melanogaster*)、芽殖酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)、裂殖酵母(*Shizosaccharomyces pombe*)以及嗜热四膜虫(Ramesh et al. 2005)。

不同真核生物减数分裂的过程,既有共同之处又有特异性。首先,许多物种(例如芽殖酵母、裂殖酵母、秀丽隐杆线虫、黑腹果蝇、

拟南芥、小鼠、人类等)减数分裂的重组过程都是由 SPO11 蛋白启动的(Dernburg et al. 1998, McKim et al. 1998, Cervantes et al. 2000)。小鼠和人类中的 SPO11 蛋白经由可变剪切作用形成 SPO11 $\alpha$  和 SPO11 $\beta$  两个亚型(isoform),前者在减数分裂前期可能起到拓扑异构酶的作用,后者主要催化大量双链断裂(DSB)的形成(Romanienko et al. 1999, Bellani et al. 2010)。在拟南芥中, SPO11 蛋白有 3 份拷贝, AtSPO11-1 和 AtSPO11-2 是减数分裂重组起始所必须的, AtSPO11-3 与 DNA 的修复有关(Hartung et al. 2000, Grelon et al. 2001, Stacey et al. 2006, Hartung et al. 2007)。在酵母中,双链断裂(DSB)的形成过程除了 SPO11 蛋白之外还有 9 个蛋白参与(例如 RAD50、MRE11 等),任何一个基因的突变都会影响减数分裂的重组过程(Keeney 2008)。在嗜热四膜虫中, SPO11 蛋白仅有一个拷贝,催化产生 DSB 起始

表 1 不同真核生物减数分裂阶段核心基因的表达情况

Table 1 The expression of key genes during meiosis in different eukaryote organisms

基因 Gene	人类 <i>Homo sapiens</i>	小鼠 <i>Mus musculus</i>	拟南芥 <i>Arabidopsis thaliana</i>	秀丽隐杆线虫 <i>Caenorhabditis elegans</i>	黑腹果蝇 <i>Drosophila melanogaster</i>	芽殖酵母 <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	裂殖酵母 <i>Shizosaccharomyces pombe</i>	嗜热四膜虫 <i>Tetrahymena thermophila</i>
<i>Spo11</i> *	+	+	+(3)	+	+	+	+	+
<i>Mre11</i>	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Rad50</i>	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Com1/Sae2</i>	+	+	+	+	0	+	+	+
<i>Hop2</i> *	+	+	+	0	0	+	+	+(2)
<i>Mnd1</i> *	+	+	+	0	0	+	+	+(2)
<i>Rad51</i>	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Dmc1</i> *	+	+	+	0	0	+	+	+
<i>Mus81</i>	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Mms4/Eme1</i>	+	+	+(2)	+	+	+	+	+
<i>Msh4</i> *	+	+	+	+	0	+	0	+
<i>Msh5</i> *	+	+	+	+	0	+	0	+
<i>Sgs1</i>	+	+	+(6)	+(2)	+	+	+	+
<i>Rec8</i> *	+	+	+	+	+	+	+	+

带“\*”的基因是在减数分裂时期特异表达的基因;“+”表示物种内存在目的基因或其同源基因,括号内数字表示目的基因或其同源基因在物种内的拷贝数;“0”表示物种内不存在目的基因或其同源基因。本表仅包括部分与减数分裂相关的基因。

The symbol of “\*” indicates meiosis specific genes. The symbol of “+” indicates whether the species has a homolog gene, and the number in parentheses indicates the number of gene copies. The symbol of “0” indicates there is no homolog gene in the species. The table includes partial relevant genes associated with meiosis.

减数分裂重组的过程。

其次,在拟南芥和秀丽隐杆线虫等多个物种中,双链断裂(DSB)末端处理过程非常保守(Penkner et al. 2007, Uanschou et al. 2007)。MRE11是一个具有3'→5'核酸内切酶活性的蛋白(Keeney 2008),它的直系同源蛋白广泛分布于大多数的真核生物中,在DNA复制以及有丝分裂和减数分裂的双链断裂(DSB)修复中起着不同程度的作用(Rupnik et al. 2008, Borde et al. 2009)。在嗜热四膜虫中,MRE11蛋白对双链断裂(DSB)的末端处理也起到重要作用。

再次,在多数真核生物的染色体交换过程中,RAD51和DMC1蛋白发挥重要的作用。在芽殖酵母中,RAD51和DMC1同时存在的条件下,个体优先选择DMC1进行同源重组(Bishop et al. 1992)。在裂殖酵母中,DMC1基因的敲除只是减少交叉重组产物的产生,这也许是在同源重组的过程中部分RAD51代替了DMC1的作用(Grishchuk et al. 2003)。在拟南芥中,DMC1基因突变株在第一次减数分裂中期形成单倍体染色体,不形成交叉重组产物(Couteau et al. 1999);RAD51基因突变株中,虽然双链断裂(DSB)会被正常修复,但第一次减数分裂中期会形成片段状的染色体(Li et al. 2004)。嗜热四膜虫内RAD51和DMC1基因敲除后,突变株呈现的表型与拟南芥非常类似(Howard-Till et al. 2011),推测嗜热四膜虫内的RAD51和DMC1功能可能与拟南芥一致。

然后,HOP2基因在许多真核生物(比如酵母、拟南芥、哺乳动物等)中是非常保守的,但是在黑腹果蝇和秀丽隐杆线虫中却没有找到HOP2和DMC1的同源基因(Saito et al. 2004),推测这两物种可能通过其他的方式来进行同源重组。酵母中HOP2和MND1形成的异源二聚体复合物会作用于双链断裂(DSB)的加工过程(Neale et al. 2006)。把拟南芥的HOP2基因敲除,敲除株双链断裂(DSB)不会被修复,第一次减数分裂后期的同源染色体无法正常分

离(Schommer et al. 2003)。小鼠中HOP2和MND1相互作用后形成的复合物不仅可以稳定RAD51和DMC1结合的单链DNA,而且还会增强单链DNA入侵双链DNA的能力(Petukhova et al. 2003, Chi et al. 2007, Pezza et al. 2007, Ploquin et al. 2007),这与嗜热四膜虫内HOP2的功能类似。

最后,不同真核生物的同源重组产物形成方式不一,芽殖酵母、拟南芥和哺乳动物中,均含有两类形成交叉重组产物的途径(Abdullah et al. 2004, Berchowitz et al. 2007, Holloway et al. 2008);嗜热四膜虫与裂殖酵母则均不含联会复合体(SC)结构(Loidl 2006),很有可能是利用II类途径来形成交叉重组产物(Smith et al. 2003);秀丽隐杆线虫和黑腹果蝇,虽然可以利用I类途径来形成交叉重组产物,但是它们在此过程中却使用不同的解离酶(Zalevsky et al. 1999, Kohl et al. 2012, Saito et al. 2013)。由于大部分真核生物会优先利用I类途径来形成交叉重组产物,而把II类途径作为后备,但是II类途径形成交叉重组产物的过程更简单,它依赖的主要蛋白质参与体细胞和减数分裂中DNA的修复过程,所以研究人员认为II类途径在进化上是更为原始的途径(Kohl et al. 2013)。

#### 4 嗜热四膜虫减数分裂研究中尚待解决的问题

与其他真核模式生物的减数分裂过程相比,嗜热四膜虫染色体行为最独特的变化是其不形成联会复合体(SC)结构,使得嗜热四膜虫成为一个非常有价值的模式生物来研究减数分裂过程中染色体的配对、重组和分离过程。

另外,减数分裂的研究不能局限于此过程中新基因的发掘,更需要发掘基因的功能、与其相关基因形成的上下游通路,揭示由它们组成的调控网络对细胞繁育所起的作用,从而为探索自然界中由单细胞真核生物向多细胞真核生物演变的过程中减数分裂相关基因在进化过

程中所扮演的角色提供信息。目前虽然已初步阐明了嗜热四膜虫减数分裂的过程,但是此过程中还是有一些调控机制不甚清晰,例如转录因子、周期蛋白、周期蛋白激酶等的调控作用对减数分裂过程的影响等还亟待深入研究。

## 参 考 文 献

- Abdullah M F F, Hoffmann E R, Cotton V E, et al. 2004. A role for the MutL homologue MLH2 in controlling heteroduplex formation and in regulating between two different crossover pathways in budding yeast. *Cytogenetic and Genome Research*, 107(3/4): 180–190.
- Bellani M A, Boateng K A, McLeod D, et al. 2010. The expression profile of the major mouse SPO11 isoforms indicates that SPO11 beta introduces double strand breaks and suggests that SPO11 alpha has an additional role in prophase in both spermatocytes and oocytes. *Molecular and Cellular Biology*, 30(18): 4391–4403.
- Berchowitz L E, Francis K E, Bey A L, et al. 2007. The role of AtMUS81 in interference-insensitive crossovers in *A.thaliana*. *Plos Genetics*, 3(8): 1355–1364.
- Bergerat A, de Massy B, Gadelle D, et al. 1997. An atypical topoisomerase II from archaea with implications for meiotic recombination. *Nature*, 386(6623): 414–417.
- Bishop D K, Park D, Xu L Z, et al. 1992. DMC1: a meiosis-specific yeast homolog of *E.coli* RecA required for recombination, synaptonemal complex formation, and cell cycle progression. *Cell*, 69(3): 439–456.
- Bishop D K, Zickler D. 2004. Early decision: meiotic crossover interference prior to stable strand exchange and synapsis. *Cell*, 117(1): 9–15.
- Blackburn E H, Gall J G. 1978. A tandemly repeated sequence at the termini of the extrachromosomal ribosomal RNA genes in *Tetrahymena*. *Journal of Molecular Biology*, 120(1): 33–53.
- Boddy M N, Gaillard P H L, McDonald W H, et al. 2001. MUS81-EME1 are essential components of a holliday junction resolvase. *Cell*, 107(4): 537–548.
- Borde V, Cobb J. 2009. Double functions for the MRE11 complex during DNA double-strand break repair and replication. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 41(6): 1249–1253.
- Borner G V, Kleckner N, Hunter N. 2004. Crossover/noncrossover differentiation, synaptonemal complex formation, and regulatory surveillance at the leptotene/zygotene transition of meiosis. *Cell*, 117(1): 29–45.
- Brownell J E, Zhou J X, Ranalli T, et al. 1996. *Tetrahymena* histone acetyltransferase: a homolog to yeast GCN5p linking histone acetylation to gene activation. *Cell*, 84(6): 843–851.
- Buonomo S B C, Clyne R K, Fuchs J, et al. 2000. Disjunction of homologous chromosomes in meiosis I depends on proteolytic cleavage of the meiotic cohesin REC8 by separin. *Cell*, 103(3): 387–398.
- Cervantes M D, Farah J A, Smith G R. 2000. Meiotic DNA breaks associated with recombination in *S. pombe*. *Molecular Cell*, 5(5): 883–888.
- Chi P, San Filippo J, Sehorn M G, et al. 2007. Bipartite stimulatory action of the HOP2-MND1 complex on the RAD51 recombinase. *Genes & Development*, 21(14): 1747–1757.
- Collins K, Gorovsky M A. 2005. *Tetrahymena thermophila*. *Current Biology*, 15(9): R317–R318.
- Couteau F, Belzile F, Horlow C, et al. 1999. Random chromosome segregation without meiotic arrest in both male and female meiocytes of a *DMC1* mutant of *Arabidopsis*. *Plant Cell*, 11(9): 1623–1634.
- Dernburg A F, McDonald K, Moulder G, et al. 1998. Meiotic recombination in *C. elegans* initiates by a conserved mechanism and is dispensable for homologous chromosome synapsis. *Cell*, 94(3): 387–398.
- Gibbons I R. 1963. Studies on the protein components of cilia from *Tetrahymena pyriformis*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 50(5): 1002–1010.
- Greider C W, Blackburn E H. 1985. Identification of a specific telomere terminal transferase activity in *Tetrahymena* extracts. *Cell*, 43(2): 405–413.
- Grelon M, Vezon D, Gendrot G, et al. 2001. AtSPO11-1 is necessary for efficient meiotic recombination in plants. *EMBO Journal*, 20(3): 589–600.
- Grishchuk A L, Kohli J. 2003. Five RecA-like proteins of



- Schizosaccharomyces pombe* are involved in meiotic recombination. *Genetics*, 165(3): 1031–1043.
- Hartung F, Puchta H. 2000. Molecular characterisation of two paralogous SPO11 homologues in *Arabidopsis thaliana*. *Nucleic Acids Research*, 28(7): 1548–1554.
- Hartung F, Wurz-Wildersinn R, Fuchs J, et al. 2007. The catalytically active tyrosine residues of both SPO11-1 and SPO11-2 are required for meiotic double-strand break induction in *Arabidopsis*. *Plant Cell*, 19(10): 3090–3099.
- Holloway J K, Booth J, Edelmann W, et al. 2008. MUS81 generates a subset of MLH1-MLH3-independent crossovers in mammalian meiosis. *Plos Genetics*, 4(9):e1000186.
- Howard-Till R A, Lukaszewicz A, Loidl J. 2011. The recombinases RAD51 and DMC1 play distinct roles in DNA break repair and recombination partner choice in the meiosis of *Tetrahymena*. *Plos Genetics*, 7(3):e1001359.
- Howard-Till R A, Lukaszewicz A, Novatchkova M, et al. 2013. A single cohesin complex performs mitotic and meiotic functions in the protist *Tetrahymena*. *Plos Genetics*, 9(3):e1003418.
- Keeney S. 2008. SPO11 and the formation of DNA double-strand breaks in meiosis. *Genome Dynamics & Stability*, 2(2): 81–123.
- Keeney S, Giroux C N, Kleckner N. 1997. Meiosis-specific DNA double-strand breaks are catalyzed by SPO11, a member of a widely conserved protein family. *Cell*, 88(3): 375–384.
- Kohl K P, Jones C D, Sekelsky J. 2012. Evolution of an MCM complex in flies that promotes meiotic crossovers by blocking BLM helicase. *Science*, 338(6112): 1363–1365.
- Kohl K P, Sekelsky J. 2013. Meiotic and mitotic recombination in meiosis. *Genetics*, 194(2): 327–334.
- Kruger K, Grabowski P J, Zaug A J, et al. 1982. Self-splicing RNA: autoexcision and autocyclization of the ribosomal RNA intervening sequence of *Tetrahymena*. *Cell*, 31(1): 147–157.
- Li W X, Chen C B, Markmann-Mulisch U, et al. 2004. The *Arabidopsis* AtRAD51 gene is dispensable for vegetative development but required for meiosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(29): 10596–10601.
- Loidl J. 2006. *S. pombe* linear elements: the modest cousins of synaptonemal complexes. *Chromosoma*, 115(3): 260–271.
- Loidl J, Lukaszewicz A, Howard-Till R A, et al. 2012. The *Tetrahymena* meiotic chromosome bouquet is organized by centromeres and promotes interhomolog recombination. *Journal of Cell Science*, 125(23): 5873–5880.
- Loidl J, Mochizuki K. 2009. *Tetrahymena* meiotic nuclear reorganization is induced by a checkpoint kinase-dependent response to DNA damage. *Molecular Biology of the Cell*, 20(9): 2428–2437.
- Loidl J, Scherthan H. 2004. Organization and pairing of meiotic chromosomes in the ciliate *Tetrahymena thermophila*. *Journal of Cell Science*, 117(24): 5791–5801.
- Lukaszewicz A, Howard-Till R A, Loidl J. 2013. MUS81 nuclease and SGS1 helicase are essential for meiotic recombination in a protist lacking a synaptonemal complex. *Nucleic Acids Research*, 41(20): 9296–9309.
- Lukaszewicz A, Howard-Till R A, Novatchkova M, et al. 2010. MRE11 and COM1/SAE2 are required for double-strand break repair and efficient chromosome pairing during meiosis of the protist *Tetrahymena*. *Chromosoma*, 119(5): 505–518.
- Martindale D W, Allis C D, Bruns P J. 1982. Conjugation in *Tetrahymena thermophila*: a temporal analysis of cytological stages. *Experimental Cell Research*, 140(1): 227–236.
- McKim K S, Hayashi-Hagihara A. 1998. MEI-W68 in *Drosophila melanogaster* encodes a SPO11 homolog: evidence that the mechanism for initiating meiotic recombination is conserved. *Genes & Development*, 12(18): 2932–2942.
- Miao W, Xiong J, Bowen J, et al. 2009. Microarray analyses of gene expression during the *Tetrahymena thermophila* life cycle. *Plos One*, 4(2): e4429.
- Mochizuki K, Novatchkova M, Loidl J. 2008. DNA double-strand breaks, but not crossovers, are required for the reorganization of meiotic nuclei in *Tetrahymena*. *Journal of Cell Science*, 121(13): 2148–2158.
- Nasmyth K, Haering C H. 2009. Cohesin: its roles and mechanisms. *Annual Review of Genetics*, 43: 525–558.
- Neale M J, Keeney S. 2006. Clarifying the mechanics of DNA strand exchange in meiotic recombination. *Nature*, 442(7099): 153–158.

- Orias E, Cervantes M D, Hamilton E P. 2011. *Tetrahymena thermophila*, a unicellular eukaryote with separate germline and somatic genomes. *Research in Microbiology*, 162(6): 578–586.
- Osman F, Dixon J, Doe C L, et al. 2003. Generating crossovers by resolution of nicked holliday junctions: a role for MUS81-EME1 in meiosis. *Molecular Cell*, 12(3): 761–774.
- Penkner A, Portik-Dobos Z, Tang L, et al. 2007. A conserved function for a *Caenorhabditis elegans* COM1/SAE2/CtIP protein homolog in meiotic recombination. *EMBO Journal*, 26(24): 5071–5082.
- Petukhova G V, Romanienko P J, Camerini-Otero R D. 2003. The HOP2 protein has a direct role in promoting interhomolog interactions during mouse meiosis. *Developmental Cell*, 5(6): 927–936.
- Pezza R J, Voloshin O N, Vanevski F, et al. 2007. HOP2/MND1 acts on two critical steps in DMC1-promoted homologous pairing. *Genes & Development*, 21(14): 1758–1766.
- Ploquin M, Petukhova G V, Morneau D, et al. 2007. Stimulation of fission yeast and mouse HOP2-MND1 of the DMC1 and RAD51 recombinases. *Nucleic Acids Research*, 35(8): 2719–2733.
- Ramesh M A, Malik S B, Logsdon J M. 2005. A phylogenomic inventory of meiotic genes: evidence for sex in *Giardia* and an early eukaryotic origin of meiosis. *Current Biology*, 15(2): 185–191.
- Ray C. 1956. Meiosis and nuclear behavior in *Tetrahymena pyriformis*. *Journal of Protozoology*, 3(2): 88–96.
- Romanienko P J, Camerini-Otero R D. 1999. Cloning, characterization, and localization of mouse and human SPO11. *Genomics*, 61(2): 156–169.
- Rupnik A, Grenon M, Lowndes N. 2008. The MRN complex. *Current Biology*, 18(11): R455–R457.
- Saito T T, Lui D Y, Kim H M, et al. 2013. Interplay between structure-specific endonucleases for crossover control during *Caenorhabditis elegans* meiosis. *Plos Genetics*, 9(7): e1003586.
- Saito T T, Tougan T, Kasama T, et al. 2004. MCP7, a meiosis-specific coiled-coil protein of fission yeast, associates with MEU13 and is required for meiotic recombination. *Nucleic Acids Research*, 32(11): 3325–3339.
- Scherthan H. 2001. A bouquet makes ends meet. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2(8): 621–627.
- Schommer C, Beven A, Lawrenson T, et al. 2003. AHP2 is required for bivalent formation and for segregation of homologous chromosomes in *Arabidopsis meiosis*. *Plant Journal*, 36(1): 1–11.
- Shodhan A, Lukaszewicz A, Novatchkova M, et al. 2014. MSH4 and MSH5 function in SC-independent chiasma formation during the streamlined meiosis of *Tetrahymena*. *Genetics*, 198(3): 983–993.
- Smith G R, Boddy M N, Shanahan P, et al. 2003. Fission yeast MUS81-EME1 holliday junction resolvase is required for meiotic crossing over but not for gene conversion. *Genetics*, 165(4): 2289–2293.
- Stacey N J, Kuromori T, Azumi Y, et al. 2006. *Arabidopsis* SPO11-2 functions with SPO11-1 in meiotic recombination. *Plant Journal*, 48(2): 206–216.
- Sugai T, Hiwatashi K. 1974. Cytologic and autoradiographic studies of the micronucleus at meiotic prophase in *Tetrahymena pyriformis*. *Journal of Protozoology*, 21(4): 542–548.
- Tian M, Chen X L, Xiong Q, et al. 2014. Phosphoproteomic analysis of protein phosphorylation networks in *Tetrahymena thermophila*, a model single-celled organism. *Molecular & Cellular Proteomics*, 13(2): 503–519.
- Turkewitz A P, Orias E, Kapler G. 2002. Functional genomics: the coming of age for *Tetrahymena thermophila*. *Trends in Genetics*, 18(1): 35–40.
- Uanschou C, Siwiec T, Pedrosa-Harand A, et al. 2007. A novel plant gene essential for meiosis is related to the human CtIP and the yeast COM1/SAE2 gene. *EMBO Journal*, 26(24): 5061–5070.
- Uhlmann F, Lottspeich F, Nasmyth K. 1999. Sister-chromatid separation at anaphase onset is promoted by cleavage of the cohesin subunit SCC1. *Nature*, 400(6739): 37–42.
- Wolfe J, Hunter B, Adair W S. 1976. A cytological study of micronuclear elongation during conjugation in *Tetrahymena*. *Chromosoma*, 55(4): 289–308.
- Xiong J, Lu X Y, Zhou Z M, et al. 2012. Transcriptome analysis of the

- model protozoan, *Tetrahymena thermophila*, using deep RNA sequencing. *Plos One*, 7(2): e30630.
- Xiong J, Yuan D X, Fillingham J S, et al. 2011. Gene network landscape of the ciliate *Tetrahymena thermophila*. *Plos One*, 6(5): e20124.
- Zalevsky J, MacQueen A J, Duffy J B, et al. 1999. Crossing over during *Caenorhabditis elegans* meiosis requires a conserved MutS-based pathway that is partially dispensable in budding yeast. *Genetics*, 153(3): 1271–1283.
- 缪炜. 2010. 原生动物四膜虫“小材”有“大用”. *生物学通报*, 45(12): 1–3.
- 沈蕴芬. 1999. 原生动物的学. 北京: 北京科学出版社, 68–94.