



ĐA HÌNH ĐỘT BIẾN NHẦM NGHĨA TRÊN GEN *RNF212* LIÊN QUAN ĐẾN TÁI TỔ HỢP GIẢM PHÂN Ở BÒ VÀNG VIỆT NAM

Lê Nữ Anh Thu^{1*}, Nguyễn Bá Trung², Vũ Văn Hải¹, Dương Thị Hương¹,
Lê Đình Phùng¹, Nguyễn Hữu Văn¹ và Tetsuo Kunieda³

Tóm tắt

Gen *RNF212* có vai trò quan trọng điều hòa sự trao đổi chéo trong quá trình tái tổ hợp giảm phân. Những nghiên cứu gần đây đã chỉ ra rằng tỷ lệ tái tổ hợp giảm phân tương quan thuận với tỷ lệ sinh sản thành công ở người. Thêm vào đó, alen *T* của *RNF212* P259S được biết làm gia tăng tỷ lệ tái tổ hợp giảm phân ở bò. Do đó, trong nghiên cứu hiện tại chúng tôi đã tiến hành phân tích đa hình gen *RNF212* P259S trên 30 bò Vàng bằng phương pháp PCR-RFLP và giải trình tự gen nhằm cung cấp thông tin kiểu gen của gen liên quan đến tái tổ hợp giảm phân cho công tác chọn và nhân giống bò Vàng. Kết quả phân tích cho thấy có sự đa hình gen *RNF212* P259S trong quần thể bò Vàng và sự xuất hiện tần suất thấp của alen *T* ở bò Vàng là thông tin hữu ích cho công tác chọn và nhân giống bò Vàng trong tương lai. Đây là kết quả công bố đầu tiên về sự có mặt của một đột biến nhầm nghĩa trong gen điều hòa quá trình giảm phân ở bò Vàng Việt Nam. Phát hiện này mở ra tầm nhìn mới cho chương trình giống vật nuôi sử dụng các đa hình nucleotide đơn trong những gen liên quan đến quá trình tái tổ hợp giảm phân và sinh sản để cải thiện năng suất sinh sản của vật nuôi.

Từ khóa: Bò Vàng, *RNF212*, SNPs, tái tổ hợp giảm phân, tình trạng sinh sản.

POLYMORPHISMS OF A NON-SYNONYMOUS SUBSTITUTION IN *RNF212* GENE INVOLVED IN MEIOTIC RECOMBINATION IN VIETNAMESE YELLOW CATTLE

Abstract

A probable E3 SUMO-protein ligase *RNF212* acts as a regulator of crossing-over in the meiotic recombination. The recent studies showed that the meiotic recombination rate correlates positively with the reproductive success of females in humans, probably due to a high recombination rate in oocytes increase the chance of a gamete being a live birth. Of note, the *T* allele of *RNF212* P259S was reported to significantly associate with a higher recombination rate that increased the number of crossover per gamete. Therefore, in this study, we investigated the polymorphisms of *RNF212* P259S in Yellow cattle by using PCR-RFLP and sequencing. The results showed that the *RNF212* P259S is polymorphic in Yellow cattle. This is the first report on the presence of favorable allele of the gene involved in meiotic recombination in Yellow cattle suggesting the association analysis of *RNF212* P259S to reproductive performances in Vietnamese domestic cattle should be conducted. Thus, this current finding will provide a new insight into the animal breeding program using SNPs in genes associated between meiotic recombination and fertility.

Keywords: Meiotic recombination, reproductive trait, *RNF212*, SNPs, Vietnamese Yellow cattle.

1. MỞ ĐẦU

Trong những năm vừa qua, nhờ tiến bộ tính trạng kinh tế quan trọng đã được phát di truyền phân tử ở bò, các gen liên quan đến hiện và đóng góp đáng kể đến chương trình

¹ Trường Đại học Nông Lâm, Đại học Huế;

² Trường Đại học An Giang, Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh;

³ Trường Đại học Khoa học Okayama, Nhật Bản;

* Tác giả liên hệ: TS. Lê Nữ Anh Thu, Email: lenuanhthu@huaf.edu.vn

Ghi chú: Nguồn từ Tạp chí KHCN Nông nghiệp, 5(1/2021): 2359-2365

chọn giống. Trong số các tính trạng này, sinh sản là một trong những tính trạng quan trọng nhất quyết định sự thành công của sản xuất chăn nuôi. Tính trạng sinh sản nhìn chung khó đánh giá bằng phương pháp chọn lọc truyền thống vì hệ số di truyền thấp, vì vậy chỉ thị phân tử đã được ứng dụng phổ biến trong chọn giống nhằm cải thiện độ chính xác của sự chọn lọc và giảm dần khoảng cách thế hệ. Bò Vàng là một trong những giống bò có quần thể lớn nhất trong số các giống bò nội địa Việt Nam, nhưng bởi vì năng suất thịt thấp và kích thước nhỏ nên quần thể bò Vàng thuần ngày càng giảm. Tuy nhiên, vì bò Vàng có khả năng thích nghi cao với môi trường địa phương như có khả năng chống chịu nhiệt và kháng bệnh cao, nhu cầu thức ăn thấp nên bò Vàng được chọn lọc và chăn nuôi với quy mô nhỏ ở các vùng nông thôn nghèo Việt Nam như là kế sinh nhai của người nông dân. Thêm vào đó, do thiếu số giống ghi chép lại các thông tin kiểu hình như nguồn gốc và năng suất của bò Vàng nên việc cải thiện sức sản xuất của bò Vàng không hiệu quả. Do đó, để nâng cao năng suất của bò Vàng, việc ứng dụng chỉ thị phân tử để xác định thông tin kiểu gen hỗ trợ cho chọn giống là quan trọng.

Những nghiên cứu gần đây trên người và chuột đã chỉ ra rằng các gen điều hoà quy trình giảm phân liên quan đến tính trạng sinh sản (Bolcun-filas và Schimenti, 2012). Giảm phân là quy trình sinh học thiết yếu trong sự hình thành giao tử của sinh sản giới tính (Handel và Schimenti, 2010). Giảm phân được đặc trưng bởi sự tái tổ hợp tương đồng của nhiễm sắc thể và trải qua hai giai đoạn phân bào giảm nhiễm để tạo ra giao tử đơn bội. Sự tái tổ hợp giảm phân đảm bảo sự hình thành bình thường của các giao tử đơn bội và sự đa dạng di truyền của loài. Sự tái tổ hợp được bắt đầu bởi sự hình thành các DSB (DNA double-strand breaks) nhằm tạo ra các trao đổi chéo và không trao đổi chéo (Holloway và cs., 2008). Ở động vật có vú, chỉ có một số lượng nhỏ của các trao đổi chéo là được tạo ra, trong khi đó đa số không hình

thành các trao đổi chéo. Tuy nhiên, quá trình giảm phân đảm bảo mọi cặp tương đồng luôn đạt được ít nhất một trao đổi chéo (Shinohara và cs., 2008). Do đó, sự vắng mặt của trao đổi chéo có thể tạo ra các thể bội không chính, dẫn đến sự chết phôi và sự phát triển bất thường của giao tử (Handel và Schimenti, 2010).

Có nhiều gen thiết yếu cho quá trình tái tổ hợp trao đổi chéo trong quá trình giảm phân của động vật có vú. Trong đó, gen *RNF212* có vai trò quan trọng điều hoà sự trao đổi chéo trong quá trình tái tổ hợp giảm phân (Kong và cs., 2008; Reynolds và cs., 2013; Qiao và cs., 2014). Những nghiên cứu trên chuột chỉ ra rằng, chuột mang gen đột biến *RNF212* đã giảm 90% các trao đổi chéo và dẫn đến vô sinh (Reynolds và cs., 2013). Fujiwara và cs. (2015) cũng cho rằng chuột đột biến đồng hợp *RNF212^{repro}*⁵⁷ liên quan đến sự vô sinh ở chuột đực. Thêm vào đó, sự giảm đáng kể số lượng trao đổi chéo và sự có mặt của thể đơn trị ở hai anh em vô sinh mang thể đồng hợp lặn của gen đột biến *RNF212* đã cung cấp thông tin về vai trò quan trọng của *RNF212* trong quy trình giảm phân ở người (Riera-Escamilla và cs, 2019) which includes different histological pictures. In a large proportion of NOA, the aetiology remains unknown (idiopathic NOA. Ở trên bò, Sandor và cs. (2012); Kadri và cs. (2016) đã chỉ ra rằng *RNF212* P259S ảnh hưởng đến tỷ lệ tái tổ hợp giảm phân ở bò. Những nghiên cứu gần đây chỉ ra rằng tỷ lệ tái tổ hợp tương quan thuận với tỷ lệ sinh sản ở người có thể do tỷ lệ tái tổ hợp cao trong tế bào trứng gia tăng cơ hội giao tử được sinh ra bình thường (Kong và cs., 2004; Stefansson và cs., 2005; Kong và cs., 2008). Từ những kết quả này cho thấy sự đa hình của các gen điều hoà quá trình giảm phân, như *RNF212*, có thể liên quan đến sinh sản ở bò. Do đó, trong nghiên cứu này chúng tôi điều tra sự có mặt của đa hình *RNF212* P259S ở bò Vàng nhằm cung cấp thông tin cho chọn giống bò có khả năng sinh sản cao.

2. NỘI DUNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thu mẫu và tách chiết DNA

Tổng số 30 mẫu máu bò Vàng gồm 16 con đực và 14 con cái được thu tại các hộ nông dân xã Triệu Thượng, huyện Triệu Phong, tỉnh Quảng Trị. Khoảng 5 mL máu được lấy từ tĩnh mạch cổ của bò nhờ bộ lấy máu chân không với chất chống đông heparin, sau đó các ống máu này được bảo quản ở nhiệt độ 4°C và trong vòng 48 giờ DNA được tách chiết từ máu. DNA hệ gen được tách chiết theo các bước cơ bản: thu tế bào bạch cầu bằng phương pháp ly tâm, phân giải protein bằng Proteinase K, chiết DNA bằng

hỗn hợp phenol: chloroform:isoamylalcohol và rửa DNA bằng ethanol (Le và cs., 2018) and genotyped SREBP-1, SCD1, EDG1, NCAPG, DGAT1, MC1R, and HSP70 genes in the Yellow cattle population. The sequence analysis of the mitochondrial DNA showed that most of the cattle possesses zebu (*Bos indicus*).

2.2. Đa hình gen *RNF212* bằng phương pháp PCR - RFLP và giải trình tự

2.2.1. Phương pháp PCR

Các thông tin về trình tự mỗi được sử dụng để khuếch đại đoạn gen *RNF212* P259S và kích thước sản phẩm của đoạn gen này được trình bày ở Bảng 1.

Bảng 1. Thông tin về trình tự mỗi và kích thước sản phẩm PCR

Gen	Trình tự mỗi (5' - 3')	Kích thước sản phẩm PCR	Tham khảo
<i>RNF212</i>	F: GGGTCACCACAGTCCAGAGT R: GCTGCCTGTAAGGAGGTTCT	567 bp	Sandor và cs. (2012)

Khuếch đại DNA được thực hiện trong máy chu kỳ nhiệt PCR (Takara, Nhật Bản). Phản ứng PCR (10 µL) gồm các thành phần (Nước cất khử trùng, DNA khuôn mẫu; đệm PCR 10X, mỗi xuôi 10 µM, mỗi ngược

10 µM, dNTP 2,5 mM và Ex taq polymerase (Takara, Nhật Bản). Thông tin về chương trình nhiệt cho một phản ứng PCR được trình bày ở Bảng 2.

Bảng 2. Thông tin về chương trình nhiệt của phản ứng PCR

Gen	Chu kỳ nhiệt	Nhiệt độ và thời gian
	1 chu kỳ	94°C 2 phút
<i>RNF212</i>	35 chu kỳ	94°C 30 giây; 58°C 30 giây; 72°C 30 giây
	1 chu kỳ	72°C 5 phút

2.2.2. Điện di gel agarose

Sản phẩm PCR được nhuộm trực tiếp bằng thuốc nhuộm 6X GelRed® (Biotum, Mỹ) và được phân tách bằng điện di trên gel agarose 2% trong đệm 0,5 X TAE ở 100V trong 25 phút. *HaeIII* được sử dụng làm thang kích thước chuẩn. Kết quả điện di được phân tích trên máy Gel Doc™ XR+ (Bio Rad, Mỹ).

2.2.3. Phương pháp RFLP

Để kiểm tra đa hình nucleotide đơn (SNPs) *RNF212* P259S, enzyme giới hạn

AlwI có trình tự cắt phù hợp với trình tự có chứa đột biến P259S đã được sử dụng. Hỗn hợp phản ứng RFLP gồm 5 µL sản phẩm PCR, 0,25 µL *AlwI*, 1 µL cutsmart buffer (NEB, Nhật bản), và 3,75 µL nước cất được khử trùng. Hỗn hợp này được ủ qua đêm ở nhiệt độ 37°C. Thông tin chi tiết về phản ứng enzyme giới hạn được trình bày ở Bảng 3. Kết quả được kiểm tra trên gel agarose 4%.

Bảng 3. Thông tin về phản ứng ủ enzyme giới hạn

Gen	Enzyme giới hạn	Trình tự cắt (5'-3')	Kiểu gen	Kích thước alen (bp)
<i>RNF212</i>	<i>AlwI</i>	GGATC(N) ₄ CCATG(N) ₅	<i>CC</i>	386; 168; 13
			<i>CT</i>	386; 168; 183; 203; 13
			<i>TT</i>	168; 183; 203

2.2.4. Phương pháp giải trình tự

Để xác định kết quả của RFLP, 5 mẫu có kiểu gen *CC* và 1 mẫu có kiểu gen *CT* được chọn ngẫu nhiên trong 30 mẫu để giải trình tự. Một phản ứng giải trình tự (15 µL) gồm 2 µL sản phẩm PCR, 0,5 µL mỗi xuôi 10 µM, và 12,5 µL nước cất khử trùng. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được gửi đi giải trình tự tại công ty Genewiz (Nhật Bản).

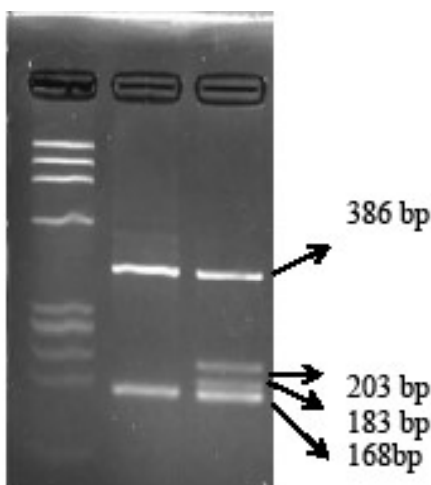
2.3. Xử lý thông có kê

Sự sai khác về tần suất xuất hiện của SNPs *RNF212 P259S* giữa bò đực và bò cái được kiểm tra bằng phân tích CHI-bình phương ở phần mềm R Commander. Sự sai khác xảy ra khi $p < 0,05$.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. Đa hình gen *RNF212 P259S* bằng phương pháp PCR-RFLP

RNF212 P259S là đột biến thay thế C thành T ở vị trí g. 118327636 (NC_032655.1 Chromosome 6 Reference Bos_indicus_1.0 Primary Assembly) đã làm thay đổi proline thành serine ở vị trí 259 của protein *RNF212*. Để xác định các mẫu phân tích có đột biến C>T tại vị trí g. 118327636 (exon 12) hay không, chúng tôi đã chọn enzyme giới hạn *AlwI* có khả năng nhận biết và phân cắt tại điểm đột biến dựa theo kết quả từ sự sàng lọc các enzyme giới hạn phù hợp cho đột biến *RNF212 P259S* bằng chương trình NEBcutter V2.0 (New England Biolabs; <http://nc2.neb.com/NEBcutter2/>). Kết quả phân tích kiểu gen *RNF212 P259S* bằng PCR-RFLP chỉ ra rằng có hai kiểu gen *CC* và *CT* ở bò Vàng cho thấy kiểu gen *RNF212 P259S* là đa hình ở quần thể bò Vàng (Hình 1).



Hình 1. Kích thước các phân đoạn sản phẩm PCR được cắt bằng enzyme giới hạn *AlwI* ở hai mẫu có kiểu gen *CC* và *CT* của bò Vàng đã được kiểm tra trên gel 4%, 75V trong 60 phút

Sự phân phối kiểu gen *CC* và *CT* ở bò đực lần lượt là 14 và 2 (con), trong khi đó chỉ có kiểu gen *CC* ở bò cái (14 con). Tần suất

alen *C* và *T* lần lượt ở bò đực là 0,938 và 0,062, được so với bò cái là 1 và 0 (Bảng 4).

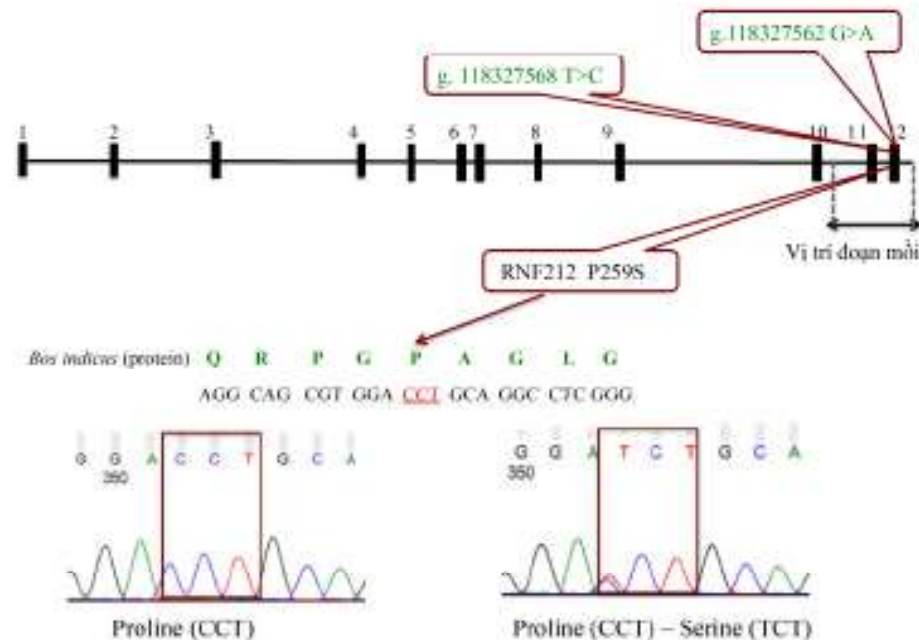
Bảng 4. Kiểu gen và tần suất alen của *RNF212* P259S ở bò Vàng

Giới tính	Số lượng mẫu	Kiểu gen			Tần suất alen		P
		CC	CT	TT	C	T	
Đực	16	14	2	0	0,938	0,062	0,79
Cái	14	14	0	0	1	0	-

3.2. Đa hình gen *RNF212* P259S bằng phương pháp giải trình tự

Để kiểm chứng kết quả PCR-RFLP, 6 mẫu ngẫu nhiên của 30 mẫu bò Vàng đã được chọn lọc để giải trình tự. Kết quả giải trình tự của 6 mẫu này đã chỉ ra sự có mặt của cả hai kiểu gen *CC* và *CT*, phù hợp với kết quả của PCR-RFLP (Hình 2). Như vậy, enzyme giới hạn *AlwI* có thể được sử dụng để xác định SNP P259S trên gen *RNF212*. Theo nghiên cứu của Kadri và cs (2016) về ảnh hưởng của *RNF212* P259S đến tỷ lệ tái tổ hợp giảm phân của bò, tần suất alen *T* chiếm 22,1% và alen *T* gia tăng tỷ lệ tái tổ hợp ở bò đực và bò cái lần

lượt là 1,02 và 0,62. So với nghiên cứu của chúng tôi, tần suất alen *T* ở bò đực Vàng thấp hơn nhiều (6,2%), và không có mặt alen *T* ở bò cái Vàng. Tuy nhiên, không có sự sai khác về tần suất alen *T* giữa bò đực và bò cái ($p > 0,05$). Điều này có thể do số lượng cá thể còn ít nên kết quả tần suất alen *T* thấp. Tuy nhiên, kết quả của chúng tôi phù hợp với kết quả của Kadri và cs. (2016), tần suất alen *T* của bò đực cao hơn bò cái. Như vậy, sự có mặt của alen *T* trong quần thể bò Vàng có thể có ý nghĩa trong cải thiện năng suất giống do alen *T* làm tăng tỷ lệ tái tổ hợp giảm phân được cho rằng là liên quan thuận với tỷ lệ sinh sản và sự đa dạng di truyền giống.



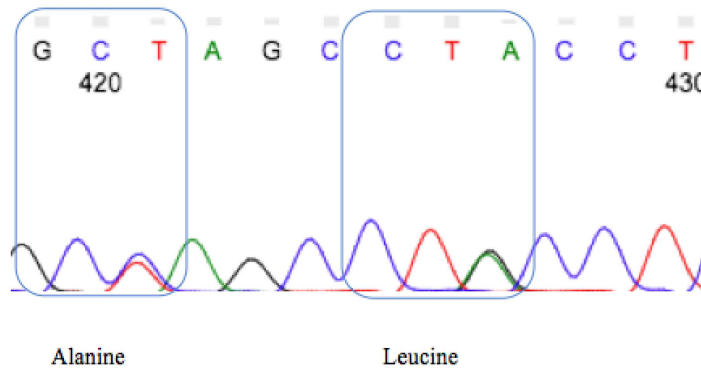
Tuy nhiên, để xác định chính xác sự liên quan của *RNF212* P259S với tính trạng sinh sản cao ở bò, chúng tôi đề nghị rằng thu thập thông tin kiểu hình về tính trạng sinh sản của bò Vàng và áp dụng thông tin kiểu

gen *RNF212* P259S trên bò Vàng sẽ cung cấp thông tin quan trọng cho chọn giống bò Vàng có khả năng sinh sản cao.

Thêm vào đó, bằng phương pháp giải trình tự chúng tôi đã phát hiện thêm 2 đột biến

đồng nghĩa trên exon 12 của gen *RNF212*. Đột biến nucleotide đơn T>C ở vị trí g.118327568 không làm thay đổi nghĩa của alanine và đột biến nucleotide đơn G>A ở vị trí g.118327562 không làm thay đổi nghĩa của leucine (Hình 2 và Hình 3). Những nghiên cứu trước đây chỉ ra rằng, các đột biến đồng nghĩa xuất hiện ở tần suất cao hơn so với các đột biến nhầm nghĩa và thường không ảnh hưởng đến chức năng sinh học và sự chọn lọc trong quá trình

tiến hóa. Tuy nhiên, những nghiên cứu gần đây cho rằng đột biến đồng nghĩa có thể ảnh hưởng đến sự biểu hiện, cấu trúc, và chức năng protein (Kimura, 1977; Cargil và cs., 1999; Mathew và Robert, 2003; Chen và cs., 2010; Sauna và Kimchi-Safaty, 2011; Chu và Wei, 2019). Do vậy, hai đột biến đồng nghĩa này cũng có thể có tiềm năng ảnh hưởng đến sự tái tổ hợp giảm phân và sinh sản.



Hình 3. Đa hình nucleotide đơn T>C ở vị trí g.118327568 không làm thay đổi nghĩa của alanine (GCT) và đa hình nucleotide đơn G>A ở vị trí g.118327562 không làm thay đổi nghĩa của leucine (CTG)

4. KẾT LUẬN

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã thành công trong việc thiết kế enzyme giới hạn để kiểm tra đột biến nucleotide đơn *RNF212* P259S trên bò Vàng. Kết quả nghiên cứu chỉ rằng *RNF212* P259S là đa hình ở bò đực Vàng. Thêm vào đó, bằng phương pháp giải trình tự chúng tôi đã phát hiện thêm hai đột biến đồng nghĩa trên bò Vàng có khả năng liên quan đến tỷ lệ tái tổ hợp giảm phân và tính trạng sinh sản ở bò. Đây là kết quả công bố đầu tiên về sự có mặt của đa hình gen *RNF212* P259S liên quan đến tái tổ hợp giảm phân trên bò Vàng Việt Nam.

LỜI CẢM ƠN

Tác giả xin gửi lời cảm ơn đến Giáo sư Kunieda Tetsuo, Đại học Okayama, Nhật Bản, đã hỗ trợ trang thiết bị và hóa chất để thực hiện quy trình PCR-RFLP và giải trình tự.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Bolcun-filas, E. and Schimenti, J. C. (2012). Genetics of Meiosis and Recombination in Mice. *International Review of Cell and Molecular Biology*. 298: 179-227.
- Cargill, M., Altshuler, D., Ireland, J., Sklar, P., Ardlie, K., Patil, N., Shaw, N., Lane C. R., Lim, E. P., Nemes, J., Ziaugra, L., Friedland, L., Rolfe, A., Warrington, A., Lipshutz, R., Daley, J. Q. and Lander, E.S. (1999). Characterization of single-nucleotide polymorphisms in coding regions of human genes. *Nature Genetics*. 22(3): 231-238.
- Chen, R., Davydov, E. V., Sirota, M. and Butte, A. J. (2010). Non-synonymous and synonymous coding SNPs show similar likelihood and effect size of human disease association. *PloS One*. 5: e13574.
- Chu, D. and Wei, L. (2019). Nonsynonymous, synonymous and nonsense mutations



- in human cancer-related genes undergo stronger purifying selections than expectation. *BMC Cancer*. 19(1): 359.
- Fujiwara, Y., Matsumoto, H., Akiyama, K., Srivastava, A., Chikushi, M., Handel, M. A. and Kunieda, T. (2015). An ENU-induced mutation in the mouse RNF212 gene is associated with male meiotic failure and infertility. *Reproduction*. 149(1): 67-74.
- Handel, M. A. and Schimenti, J. C. (2010). Genetics of mammalian meiosis: Regulation, dynamics and impact on fertility. *Nature Reviews Genetics*. 11(2): 124-136.
- Holloway, J.K., Booth, J., Edelmann, W., McGowan, C.H. and Cohen, P.E. (2008). MUS81 Generates a Subset of MLH1-MLH3 - Independent Crossovers in Mammalian Meiosis. *PLoS Genetics*. 4: e1000186.
- Kadri, N.K., Harland, C., Faux, P., Cambisano, N., Karim, L., Coppieters, W., Fritz, S., Mullaart, E., Baurain, D., Boichard, D., Spelman, R., Charlier, C., Georges, M. and Druet, T. (2016). Coding and noncoding variants in HFM1, MLH3, MSH4, MSH5, RNF212, and RNF212B affect recombination rate in cattle. *Genome Research*. 26(10): 1323-1332.
- Kimura, M. (1977). Preponderance of synonymous changes as evidence for neutral theory of molecular evolution. *Nature*. 267: 275-276.
- Kong, A., Barnard, J. and Gudbjartsson, D. (2004). Recombination rate and reproductive success in humans. *Nature Genetics*, 36, 1203-1206.
- Kong, A., Thorleifsson, G., Stefansson, H., Masson, G., Helgason, A., Jonsdottir, M., Sverrisson, S.A.G.S., Theodora, T., Jonasdottir, A.P., Stefan, H. and Stefansson, K. (2008). Sequence Variants in the RNF212 Gene Associate with Genome-Wide Recombination Rate. *Science*, 319(5868), 1398-1401.
- Le, T. N. A., Vu, H. V., Okuda, Y., Duong, T. H., Nguyen, B. T., Nguyen, V. H., Le, P. D. and Kunieda, T. (2018). Genetic characterization of Vietnamese Yellow cattle using mitochondrial DNA and Y-chromosomal haplotypes and genes associated with economical traits. *Animal Science Journal*. 89(12): 1641-1647.
- Mathew, J. B. & Robert, B. R. (2003). Chapter 14. Amino Acid Properties and Consequences of Substitutions, 4, 290-316. In *Bioinformatics for Geneticists*, edited by Michael R. Barnes and Ian C. John Wiley & Sons, Ltd.
- Qiao, H., Prasada Rao, H. B. D., Yang, Y., Fong, J. H., Cloutier, J. M., Deacon, D. C., Nagel, K. E., Swartz, R. K., Strong, E., Holloway, J. K., Cohen, P. E., Schimenti, J., Ward, J. and Hunter, N. (2014). Antagonistic roles of ubiquitin ligase HEI10 and SUMO ligase RNF212 regulate meiotic recombination. *Nature Genetics*. 46(2): 194-199.
- Reynolds, A., Qiao, H., Yang, Y., Chen, J.K., Jackson, N., Biswas, K., Holloway, J.K., Baudat, F., De Massy, B., Wang, J., Höög, C., Cohen, P.E. and Hunter, N. (2013). RNF212 is a dosage-sensitive regulator of crossing-over during mammalian meiosis. *Nature Genetics*. 45(3): 269- 278.
- Riera-Escamilla, A., Enguita-Marruedo, A., Moreno-Mendoza, D., Chianese, C., Sleddens-Linkels, E., Contini, E., Benelli, M., Natali, A., Colpi, G.M., Ruiz-Castañé, E., Maggi, M., Baarends, W.M. and Krausz, C. (2019). Sequencing of a “mouse azoospermia” gene panel in azoospermic men: identification of RNF212 and STAG3 mutations as novel genetic causes of meiotic arrest. *Human Reproduction*. 34(6): 978-988.
- Sandor, C., Li, W., Coppieters, W., Druet, T., Charlier, C. and Georges, M. (2012). Genetic variants in REC8, RNF212, and PRDM9 influence male recombination in cattle. *PLoS Genetics*. 8 (7): 1-13.

- Sauna, Z. and Kimchi-Sarfaty, C. (2011). Understanding the contribution of synonymous mutations to human disease. *Nature Reviews Genetics*. 12 (10): 683-691.
- Shinohara, M., Oh, S. D., Hunter, N., Shinohara, A. (2008). Crossover assurance and crossover interference are distinctly regulated by the ZMM proteins during yeast meiosis. *Nature Genetics*. 40(3): 299-309.
- Stefansson, H., Helgason, A., Thorleifsson, G. (2005). A common inversion under selection in Europeans. *Nature Genetics*. 37(2): 129-137.