

# Cohesin 结构及功能研究进展

张雨, 方玉达

上海交通大学农业与生物学院单细胞生物学联合研究中心, 上海 200240

**摘要:** Cohesin 是一类在真核生物进化过程中保守的蛋白复合体, 由 4 个重要亚基相互作用形成环状结构, 在细胞分裂过程中参与维持染色体的有序排布。在动物中研究发现 cohesin 还可以作为分子间的连结器介导绝缘子/增强子-启动子间长距离交互, 导致基因表达增强或者抑制, 但在植物中关于 cohesin 在调控基因表达和维持染色体构象方面的研究却相对滞后。本文介绍了 cohesin 的结构特点和主要组成亚基, 对调控 cohesin 在染色质上动态变化的相关因子进行了总结, 并结合近年来植物中 cohesin 的功能研究和动物中 cohesin 在三维基因组及转录调控中的重要作用, 展望了植物中 cohesin 在转录调控中的潜在功能。

**关键词:** SMC; cohesin; 细胞周期; 三维基因组; 转录调控

## Progresses on the structure and function of cohesin

Yu Zhang, Yuda Fang

Joint Center for Single Cell Biology, School of Agriculture and Biology, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China

**Abstract:** Cohesin is an evolutionarily conserved protein complex in eukaryotes. The four subunits of cohesin form a ring structure that plays an important role in maintaining the orderly arrangement of chromatin during cell division. In addition, metazoan cohesin was found to act as an intermolecular linker, which regulates insulator/enhancer-promoter interactions, leading to either enhancement or inhibition of gene expressions. However, little is known about the role of cohesin in the transcriptional regulation in plants. In the review, we introduce the structure and core subunits of cohesin, and summarize the factors that regulate its dynamic changes on chromatin. Based on the functional study of plant cohesin in recent years and researches in animals about the roles of cohesin in the three-dimensional genome organization and transcriptional regulation, we prospect the potential functions of plant cohesin in regulating transcription.

**Keywords:** SMC; cohesin; cell cycle; three-dimensional genome; transcriptional regulation

收稿日期: 2019-11-07; 修回日期: 2019-12-10

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 31871230)资助[Supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 31871230)]

作者简介: 张雨, 博士后, 研究方向: 染色质结构与功能。E-mail: zhangyu2065@sjtu.edu.cn

通讯作者: 方玉达, 博士, 特聘教授, 博士生导师, 研究方向: 植物细胞核与染色质的结构和功能。E-mail: yuda.fang@sjtu.edu.cn

DOI: 10.16288/j.ycz.19-288

网络出版时间: 2019/12/19 14:30:58

URI: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20191218.1615.005.html>

细胞核是细胞遗传与代谢的调控中心,遗传物质 DNA 有序且密集地分布其中。人类细胞核基因组的物理长度约 102 cm,即使基因组较小的拟南芥 (*Arabidopsis thaliana*),其细胞核基因组也有 3.8 cm,而这些 DNA 通过折叠浓缩后储存在仅有几微米的细胞核内。染色体经过折叠形成有序的三维结构,这一过程很大程度上依赖染色体结构维持蛋白 (structural maintenance of chromosomes, SMC) 的调控<sup>[1-3]</sup>。SMC 复合体从真菌、植物到人类都非常保守,包括 cohesin、condensin 和 SMC5/6 三大类。Condensin 的功能主要与染色体内部的凝聚相关,当人类细胞敲除 condensin 后,导致染色体不能凝聚,不能形成正常姐妹染色单体,在分裂后期姐妹染色单体也不能正常分离。SMC5/6 功能主要与 DNA 的损伤修复相关。关于 cohesin 的功能,早期人们研究发现其在酵母细胞有丝分裂和减数分裂过程中都发挥重要功能。在分裂过程中,cohesin 可以维持染色体的正常形态,保证姐妹染色单体及同源染色体在细胞的不同分裂时期正确分布<sup>[4-6]</sup>。而在间期,cohesin 维持染色质形成不同的空间结构,调控基因表达,还与 DNA 复制、DNA 损伤修复相关<sup>[5,7-9]</sup>。最近的研究还发现 cohesin 介导的染色质环挤出动态过程对 RAG (recombination-activating gene) 扫描损伤位点起到促进作用,并在数量众多的 V(D)J (variable-diversity-joining) 重排和交错转化重组 (cross switch recombination, CSR) 过程中发挥重要作用<sup>[10]</sup>。

Cohesin 在维持染色质构象及调控转录方面的研究也成为三维基因组学和表观遗传学研究的热点。本文在介绍 cohesin 结构特点、主要组成亚基及其功能的基础上,对 cohesin 在染色质上从招募到稳定结合,再到解离过程中调控其动态变化的作用因子进行了总结,并结合近年来在哺乳动物及酵母中的相关研究,讨论了 cohesin 在植物与动物中功能的保守程度,对植物 cohesin 在基因表达调控中的潜在功能进行了展望。

## 1 Cohesin 结构

### 1.1 SMC 蛋白复合体的结构特点

真核生物的 SMC 复合体都是在两个 SMC 蛋白

组成的异源二聚体基础上形成的<sup>[11-13]</sup>。每个 SMC 蛋白由 1000~1500 个氨基酸组成,中间是球状的铰链(hinge)结构域,铰链结构域两侧延伸形成卷曲螺旋(coiled-coils)结构域<sup>[14]</sup>,卷曲螺旋结构域终端分别为 Walker A 和 Walker B 结构域,即 SMC 蛋白 N 端的 Walker A 和 C 端的 Walker B 结构域。Walker A 含有核苷酸结合结构域(nucleotide-binding domain, NBD),Walker B 含有与典型 ATP 酶同源的 ATP 结合结构域(ATP-binding cassette, ABC)。单个 SMC 蛋白以 hinge 结构为中心,两侧的 coiled-coils 结构域反向平行相互作用在一起,这使得 SMC 的 N 端 Walker A 和 C 端 Walker B 结构域相互靠近在一起,形成有功能 ATP 酶(ATPase)结构域(图 1, A 和 B)<sup>[15-17]</sup>。SMC 的 ATPase 位点对于整个 SMC 蛋白复合体在 DNA 上的结合和解离至关重要<sup>[18]</sup>。

### 1.2 Cohesin 主要亚基

Cohesin 是 SMC 复合体中的一类,由 SMC1、SMC3 和 SCC3 (在动物中是 Rad21)以及 kleisin 亚基组成的环状套索结构<sup>[14,19]</sup>。其中,SMC1 与 SMC3 是典型的 SMC 蛋白,SMC1 和 SMC3 的 hinge 结构域相互作用形成 V 形的异源二聚体,底部由 kleisin 亚基将两个 SMC 蛋白的 ATP 酶结构域连接形成闭合环状 V 形复合体(图 1B)<sup>[20,21]</sup>。Kleisin 亚基与 SCC3 亚基相互作用,进而招募 SCC3 形成完整的 cohesin 蛋白复合体<sup>[22]</sup>。酵母中发现 SCC3 (SA2)的 C 端与 kleisin 相结合。蛋白结构分析发现,SCC3 内部凹面可以与 kleisin (Rad21/Scc1-M)亚基中间很大一段相互作用<sup>[23]</sup>。目前在植物中还没有关于 cohesin 各亚基间相互作用的报道。

拟南芥 cohesin 的 AtSMC1 和 AtSMC3 亚基与酵母和哺乳动物 SMC 家族相比蛋白同源性很高。拟南芥 *atsmc1* 和 *atsmc3* 单突纯合突变体种子在发育过程中胚和胚乳都存在严重缺陷<sup>[24-26]</sup>,胚胎发育早期就死亡,由此可见 cohesin 在胚胎发育早期即已经发挥着重要作用。拟南芥中 AtSCC3 不存在基因冗余现象,与酵母中 SCC3 蛋白有 40% 的同源性。动物中 SCC3 亚基含有 HEAT-repeat (Huntingtin, elongation factor 3, protein phosphatase 2A)结构域<sup>[27]</sup>,而拟南芥中 AtSCC3 却不含有 HEAT-repeat 结构域。拟南芥

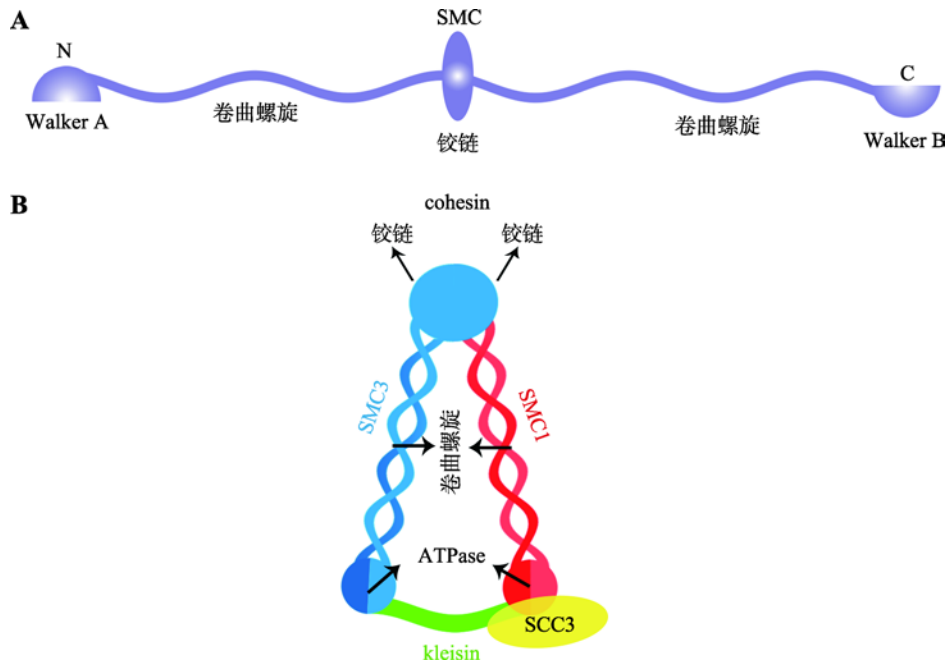


图 1 SMC 类蛋白及 cohesin 的结构示意图

Fig. 1 The diagram of SMC proteins and the cohesin complex

A: SMC 类蛋白保守结构域示意图; B: Cohesin 结构示意图。根据参考文献[18]绘制。

*atscc3* 纯合突变体在胚胎发育早期缺陷致死, Chelysheva 等[28]发现 *Ws*(Wassilekija)拟南芥弱的 *atscc3-1* 突变体植株与野生型相比表现出矮小、晚花、育性降低、有丝分裂及减数分裂均发生异常。

Kleisin 亚基在拟南芥、水稻(*Oryza sativa* L.)和玉米(*Zea mays* L.)中均有研究。在拟南芥和水稻中 kleisin 亚基的 4 个同源蛋白相对保守, 玉米中仅有 AFD1 一个同源蛋白, 酿酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)及脊椎动物中 kleisin 亚基有 RAD21 和 REC8 两个同源蛋白(表 1)[29]。拟南芥中 Kleisin 亚基的 4 个同源蛋白分别为: AtSYN1、AtSYN2、AtSYN3 和 AtSYN4[30-33]。Atsyn1 突变体雌雄配子不育, 但其营养生长等生长发育过程均正常[34,35], 表明 AtSYN1 蛋白主要在减数分裂形成配子过程中发挥重要功能[34,36]。最近研究发现, 拟南芥第一次减数分裂过程中 cohesin 维持着丝粒区域依赖两个蛋白磷酸化酶对 AtSYN1 的去磷酸化作用[37,38]。AtSYN3 主要定位在核仁, 与 rDNA 结构维持及 rRNA 转录和加工成熟有关[33]。AtSYN2 和 AtSYN4 在有丝分裂中发挥重要功能。AtSYN2 与种子萌发过程中 DNA 损伤后修复相关[35], 而 AtSYN4 与苗期体细胞 DNA

损伤修复相关[39]。酵母双杂交实验证明, AtSYN4 也可以与磷酸化酶 PP2A B'α、PP2AB'β 和 PP2AB'ζ 相互作用, 磷酸化酶与 AtSYN4 的相互作用可能与有丝分裂过程中 cohesin 在着丝粒上的维持相关[37,38]。

水稻中 RAD21-4/OsREC8 是酵母中 REC8 的同源蛋白, OsREC8 在减数分裂过程中保证同源染色体正确的配对及联会(表 1)。Osrec8 突变体及 OsRAD21-4RNAi 植株在营养生长阶段与野生型相比无明显差异, 但育性均显著降低[40,41]。OsRAD21-1 在水稻各组织中均有表达, 但在花和芽中表达明显高于叶和根。OsRAD21-3 在花中高表达。OsRAD21-3RNAi 植株的花粉有丝分裂异常, 染色体不能正常分离, 且花粉活力严重降低, 但花粉的减数分裂并无异常, 表明 OsRAD21-3 在花粉减数分裂后的有丝分裂过程中发挥作用[42]。通过原位杂交发现 OsRAD21-2 多在细胞分裂旺盛的组织中高表达, 且异位表达 OsRAD21-2 后水稻细胞生长迟缓、植株发育异常[43]。

玉米 AFD1 是 REC8 的同源蛋白, 其功能与同源染色体配对、联会复合体的形成及 RAD51 在染色体上的分布有关。AFD1 会影响染色体在细线期及偶线期的分布。Afd1 突变体中染色体在偶线期不能呈

“花束”形态(bouquet formation)分布，减数分裂发生异常<sup>[44]</sup>。

2 调节 cohesin 在染色质上动态变化的因子

Cohesin 在细胞分裂过程中重要的功能是维持姐妹染色单体有序地分布。在显微镜下可以观察到，在细胞分裂前期到中期 cohesin 都结合在染色体臂以及着丝粒区域，维持两条姐妹染色单体粘连在一起，在分裂中后期 cohesin 从染色体臂上解离下来，末期着丝粒上的 cohesin 也解离下来，姐妹染色单体得以正常分离。在转录过程中 cohesin 也随着 RNA

聚合酶及转录因子从转录起始位点向转录终止位点移动<sup>[45,46]</sup>。可见 cohesin 在染色质上的结合是动态变化的。Cohesin 在染色质上的动态变化在拟南芥，酵母，线虫(*Caenorhabditis elegans*)和人类(*Homo sapiens*)中均有相关研究<sup>[4-6,47,48]</sup>。Cohesin 的动态变化依赖很多蛋白，如 SCC2 负责在 DNA 上招募 cohesin，而 cohesin 在染色质上的维持依赖 CTF7/ECO1 (chromosome transmission fidelity/establishment of cohesion 1)。另外，WAPL (wings apart-like protein)和 PDS5 (precocious dissociation of sisters protein 5)因子与 cohesin 从 DNA 上解离有关(表 1)。

2.1 Cohesin 在染色质上的加载

在 DNA 复制开始前，cohesin 的加载因子 SCC2

表 1 Cohesin 亚基及相关调控因子  
Table 1 Cohesin complex subunits and its regulatory factors

类型	酿酒酵母	线虫	脊椎动物	拟南芥	水稻	玉米
cohesin 亚基	PSM1	HIM-1	SMC1 $\alpha$ SMC1 $\beta$	SMC1	SMC1	
	PSM3	SMC-3	SMC3	SMC3	SMC3	
	RAD21 REC8	SCC-1/ COH-2 COH-1 COH-3 REC8	RAD21 RAD21L REC8	SYN2/ RAD21.1 SYN4/ RAD21.3 SYN3/ RAD21.2 SYN1/DIF1	RAD21-1 RAD21-2 RAD21-3 RAD21-4 /OsREC8	AFD1
	PSC3 REC11	SCC3	SA1 SA2 STAG3	SCC3	SCC3*	
加载因子	MIS4	NIPBL	NIPBL	SCC2	OsJ_22834* OsI_24633*	
	SSL3	Mau-2	SCC4/MAU2	SCC4		DEK15
维持和解离因子	CTF7/ ECO1		ESCO1 ESCO2	CTF7	OsI_19739*	ESC01*
	PDS5	ELV-14	PDS5A PDS5B	PDS5E PDS5B PDS5D PDS5C PDS5A		
	WPL1	WAPL-1	WAPAL	WAPL1 WAPL2	OsI_34181*	ACL54412*
	CUT2	IFY-1	Securin/ PTTG			
	CUT1	SEP-1	Separase/ ESP1	AtESP1	OsI_09098* OsI_08535*	
	PLO1	POLO	PLK1			
	SGO2 SGO1	SGO1	SGO2 SGO1	SGO1 SGO2	OsSGO1 OsSGO2*	ZMSGO2 ZMSGO1

\*根据序列比对得到的同源蛋白。根据参考文献[29]整理。

和 SCC4 先在染色质上结合,进而招募 cohesin 在染色质上结合<sup>[6,47,49,50]</sup>。在酿酒酵母中,SCC4 可以稳定 SCC2 在染色质上的结合<sup>[49,51]</sup>,两者作用在一起形成 cohesin 的加载因子,从而招募 cohesin<sup>[6,52]</sup>。Cohesin 与 SCC2 在 DNA 上的结合位点并不是随机的,两者染色质免疫共沉淀-高通量测序(ChIP-seq)的分析结果发现它们各自结合位点可能没有重叠<sup>[53,54]</sup>,这可能由于 cohesin 最初是依赖 SCC2 与 DNA 的结合,但 cohesin 在染色质上的结合位置是动态变化的,cohesin 会在其他因子的作用下移动,如间期 cohesin 随着转录过程中 RNA 聚合酶在染色质上移动。Cohesin 多分布在转录相对活跃的地方,且随转录过程在转录终止区域富集<sup>[55-57]</sup>。SCC2 与 cohesin 结合的程度会影响 cohesin 在染色质上的移动。当 SCC2 突变后,cohesin 在转录起始位点的结合能力也降低<sup>[58]</sup>。SCC2 和 SCC4 影响 cohesin 在染色质上结合的具体机制还不完全清楚。酵母研究发现,SCC2 和 SCC4 突变后,完整的 cohesin 环可以形成,但不能与 DNA 结合。*Scc2* 和 *scc4* 突变体的表型与 SMC1 和 SMC3 的 ATPase 结构域突变后的表型类似,即 cohesin 可以形成完整的环状复合体,但也不能结合 DNA。据此推测,SCC2 可以加强 SMC3 和 SMC1 的 ATPase 活性以及催化 DNA 形成容易被 cohesin 有效结合的拓扑异构结构,进而影响 cohesin 在染色质上的结合<sup>[14,21,59-61]</sup>。

拟南芥中 cohesin 加载因子的同源蛋白为 AtSCC2 和 AtSCC4。AtSCC2 与动物中同源蛋白有 20% 的同源性,除了有动物中共有的 HEAT-repeat 结构域外,AtSCC2 还有植物中特有的植物同源结构域(plant homeodomain, PHD)。PHD 结构域与组蛋白表观修饰以及基因表达调控相关<sup>[62,63]</sup>。在植物中,SCC2 也是非常重要的蛋白。拟南芥 *atscc2* 纯合突变体在种子形成过程中胚乳过度增生分裂、发育异常、胚胎早期致死<sup>[62]</sup>。拟南芥 *atscc4* 纯合突变体胚胎在心形胚形成阶段不能对称分裂,胚柄处过度增生<sup>[64]</sup>。拟南芥 *atSCC2* RNAi 植株中可观察到减数分裂过程中染色体分离紊乱,同时结合在染色质上的 AtSCC3 蛋白也减少,并出现姐妹染色单体黏连,染色体桥及分裂后细胞中染色体数目异常的现象<sup>[62]</sup>。在 *atscc2atscc4* 双突变体背景下,生长素报告基因

*pDR5rev::3xVENUS-N7* 被限制在胚柄底部细胞中表达,而野生型中报告基因在胚柄顶部细胞中表达。这表明 AtSCC2 和 AtSCC4 的缺失会导致胚胎发育过程中胚柄细胞胚胎潜能的改变。植物和酵母中都发现,SCC4 可以与 SCC2 的 N 端稳定地相互作用在一起,但植物 AtSCC4 与 AtSCC2 之间的相互作用不会影响 AtSCC4 的定位。拟南芥 AtSCC2 的突变并没有改变植物体细胞核中 AtSCC4 的定位<sup>[54]</sup>。此外,有丝分裂间期 AtSCC4 与 kleisin 亚基 AtSYN4 共定位<sup>[54]</sup>,而 AtSCC2 的主要功能被认为在减数分裂过程中影响 cohesin 的定位<sup>[62]</sup>,这表明在拟南芥中 AtSCC4 与 AtSCC2 功能存在特异性。最近研究发现,玉米中 DEK15 是 SCC4 的同源蛋白。在 *dek15* 突变体中,姐妹染色单体形态异常,非整倍数细胞增多,且种子胚乳发育异常,胚胎早期死亡率增加。玉米 DEK15 对于染色体精确的分离非常重要,且可以协同染色质重塑因子促进 cohesin 在染色质上的结合<sup>[65]</sup>。

## 2.2 Cohesin 在染色质上的维持

在有丝分裂 S 期前,cohesin 在 SCC2 和 SCC4 的招募下与 DNA 结合。从 S 期到分裂中期,cohesin 一直结合在染色体臂及着丝粒上,维持姐妹染色单体连接在一起,直至后期 cohesin 从染色体上解离下来。在这个过程中,cohesin 复合体在染色质上的维持依赖几个关键蛋白:ECO1 (establishment of cohesion 1)又称为 CTF7 (chromosome transmission fidelity 7),以及 sororin 因子。

酵母中 CTF7/ECO1 是乙酰转移酶,在 S 期可以对 SMC3 的 head 结构域的两个赖氨酸残基进行乙酰化修饰<sup>[66-69]</sup>。SMC3 的 ATPase 位点 K112 和 K113 位被乙酰化后,ATPase 结构域关闭,使 kleisin 亚基与 SMC 亚基结合紧密,进而使 cohesin 环状结构稳定<sup>[68-70]</sup>。SMC3 的这两个赖氨酸残基位点在多种生物中都是非常保守的,在人体细胞中,ESCO1 (establishment of sister chromatid cohesion N-acetyltransferase 1)和 ESCO2 两个乙酰化酶同样可以乙酰化 SMC3<sup>[69,70]</sup>。酵母 CTF7 缺失会造成染色质状态混乱,导致 cohesin 在染色体臂及着丝粒上分布异常,以及细胞周期异常<sup>[71,72]</sup>。酵母 CTF7/ECO1 与增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)和复制



因子 C (replication factor C, RFC) 复合体直接相互作用, 这表明在姐妹染色单体形成过程中, DNA 的复制和 cohesin 作用下的姐妹染色单体粘连是同时进行的<sup>[73,74]</sup>。

在脊椎动物中, 还存在另外一个对 cohesin 与染色质的稳定结合起到重要作用的 sororin 因子。由于一些解离因子的存在, 仅仅乙酰化的 SMC3 不足以让 cohesin 在复制过程中稳定地结合在染色质上, 还需要乙酰化结合蛋白 sororin 来维持整个复合体的稳定。Sororin 含有 FGF 结合序列, 可以结合在 PDS5 (precocious dissociation of sisters 5) 蛋白上, 进而起到稳定 cohesin-DNA 的作用<sup>[75-77]</sup>。在裂殖酵母 (*Schizosaccharomyces pombe*) 中, PDS5 可以加强 SMC3 的乙酰化<sup>[78]</sup>。PDS5 在间期与 sororin 相互作用, 有协助 cohesin 结合 DNA, 并有维持 cohesin 与 DNA 稳定结合的功能。在后期, PDS5 与解离因子相互作用, 促进 cohesin 从 DNA 上解离下来, 可见 PDS5 与不同因子相互作用发挥的功能也不同<sup>[79-81]</sup>。

拟南芥 *AtCTF7* 可以互补酵母 *ctf7* 突变体表型<sup>[82-84]</sup>, 这表明 cohesin 在细胞分裂过程中的功能在拟南芥和酵母中是非常保守的。*AtCTF7* 包含 PIP-BOX (PCNA-interacting protein BOX)、一个 C2H2 锌指蛋白结构域和一个乙酰转移酶结构域<sup>[82]</sup>。与其他生物相同, *AtCTF7* 功能也有剂量效应, *atctf7<sup>+/-</sup>* 杂合体雄配子异常, 小孢子母细胞发育正常, 植物营养生长无明显异常, 但育性降低。完全缺失 *AtCTF7* 的突变体拟南芥表现出严重的生长缺陷表型: 胚胎在发育到球形胚阶段就严重畸形, 仅能获得少数纯合植株, 表现出极矮小、不育的表型, 同时 cohesin 在染色质上的结合明显减少<sup>[82,83]</sup>。过表达 *CTF7* 也会导致拟南芥胚珠在发育早期死亡<sup>[85]</sup>。

### 2.3 Cohesin 从染色质上解离

WAPL 是调控 cohesin 从染色质上的解离下来的关键因子。有丝分裂中后期, cohesin 开始逐渐从染色体臂上解离下来, 仅保留在着丝粒区域。起始 cohesin 从染色体臂上解离下来的过程与 SCC3 亚基的磷酸化相关, 这个磷酸化过程依赖于 WAPL 解离因子<sup>[86]</sup>。有丝分裂后期, SCC3 与 sororin 被磷酸化, 磷酸化后的 sororin 不再与 PDS5 相互作用, PDS5

与解离因子 WAPL 相互作用, PDS5-WAPL 复合体促进 cohesin 从染色体壁上解离下来。Cohesin 从着丝粒上解离下来的过程依赖蛋白酶对 kleisin 亚基的水解, 整个过程 WAPL-PDS5-SCC3 协同发挥作用<sup>[79,87,88]</sup>。

拟南芥中 *PDS5* 有 5 个同源基因, 在不同器官中检测 *AtPDS5* 表达量, 发现在种子成熟过程中其表达量明显下降。当植株被  $\gamma$  射线照射后, *AtPDS5* 表达上升。敲除 *AtPDS5* 后, 减数分裂只轻微受到影响, 但是 DNA 的同源重组修复能力明显减弱<sup>[89]</sup>。拟南芥中 WAPL 有两个同源基因 *AtWAPL1* 和 *AtWAPL2*<sup>[90]</sup>, 而 *AtCTF7* 仅有一个拷贝<sup>[82]</sup>, 分子及遗传学实验证明 *AtWAPL* 和 *AtCTF7* 二者功能拮抗<sup>[91]</sup>。*AtWAPL1* 和 *AtWAPL2* T-DNA 插入突变体在植物生长发育以及育性方面都没有异常<sup>[90]</sup>, *Atwapl1-1 atwapl2* 纯合双突变体在营养生长阶段与野生型相比没有差异, 但雌配子雄配子活性下降, 植株育性降低。在减数分裂方面, 双突变体的同源染色体配对异常, 纺锤体形成异常, 且 cohesin 在染色体臂上滞留, 出现黏连在一起的姐妹染色单体, 在后期不能正常分离<sup>[90]</sup>。WAPL 在许多生物有丝分裂过程中发挥重要功能, 减数分裂中的研究较少。对拟南芥 *AtWAPL* 的研究发现, 其在植物减数分裂中同样发挥重要功能。拟南芥 *atctf7<sup>+/-</sup>* 杂合子突变体植株育性降低, 纯合突变体植株生长发育严重缺陷, 并且不育<sup>[83]</sup>。Kuntal De 等<sup>[91]</sup>在研究 *AtCTF7* 和 *AtWAPL* 功能时发现, 将 *atwapl1-1 wapl2* 纯合突变体与 *atctf7<sup>+/-</sup>* 突变体杂交, 获得 *atwapl1-1 wapl2 ct7* 三突纯合突变体, 其生长发育与野生型无明显差异, 但育性比 *atwapl1-1 wapl2* 和 *atctf7<sup>+/-</sup>* 低, 可见 *AtWAPL* 蛋白缺失可以抵消 *atctf7* 突变体在有丝分裂过程中 cohesin 不能结合到染色体上的缺陷。同时表明作为调控 cohesin 动态变化的因子, *AtWAPL* 和 *AtCTF7* 在功能上相互拮抗。

## 3 Cohesin 功能

早期关于 cohesin 的研究大多集中在细胞分裂过程中, 其中在有丝分裂和减数分裂过程中 cohesin 对于姐妹染色单体间有序的凝聚在一起发挥着重要功能。近期研究表明 cohesin 还可以在分子间起到连接的作用, 在长距离范围内影响 DNA 的交互, 进而

调控转录。另外, cohesin 在 DNA 损伤修复方面也发挥重要功能, Scc1 亚基就是在酵母中筛选易发生 DNA 损伤突变体时发现的<sup>[92,93]</sup>。对非洲爪蟾(*Xenopus laevis*)和鸡(*Gallus gallus*)的细胞进行持续  $\gamma$  射线照射会导致染色体的断裂, 此过程伴随着 cohesin 在 DNA 上的结合增多, 以及 cohesin 动态变化会更加活跃<sup>[94]</sup>。

### 3.1 Cohesin 在细胞分裂中的功能

一个细胞在分裂成两个不同细胞的过程中需要很多蛋白协同发挥作用, 并要经历几个重要时期以确保正常的细胞能继续完成整个细胞周期, 阻止异常的细胞进行分裂。有丝分裂过程中,  $G_1$  期需要完成细胞健康与否的分拣, 正常的细胞进入 S 期, 异常的细胞不再进行分裂。 $G_2$  期确保细胞完成了正确的 DNA 复制过程, 才能进入分裂期。在 S 期染色体经历了复制过程, 产生两个一样的姐妹染色单体。从 S 期 DNA 开始复制起 cohesin 就将两个姐妹染色单体有序地黏连在一起, 直到分裂后期才完全从染色体上解离下来。这个机制在所有真核生物中都是非常保守的<sup>[95-99]</sup>。

体细胞进行有丝分裂的过程中,  $G_1$  期 SCC2 和 SCC4 招募 cohesin 与 DNA 结合, 这个过程也依赖 SMC 蛋白 ATP 水解酶活性。SMC1 和 SMC3 形成的 hinge 结构是 DNA 链进入 cohesin 环的“入口”<sup>[60]</sup>。Cohesin 与 DNA 结合后, 从间期到中期, 在染色体上的维持依赖于 ECO1/CTF7 这个乙酰转移酶对 SMC3 亚基的乙酰化作用, 以及 sororin-PDS5 蛋白的结合抑制了 WAPL 蛋白打开 cohesin 环的作用<sup>[77,100,101]</sup>。在 S 期, cohesin 在 DNA 上的加载与 DNA 的复制过程协同进行<sup>[102]</sup>。在前期-中期转换的阶段, 染色体臂上的 cohesin 开始解离下来, 这个过程依赖一些有丝分裂激酶的作用。以哺乳动物为例, cohesin 的 SA (SCC3) 亚基被 Plk1 磷酸化以及 sororin 蛋白被 Cdk1 和 Aurora B 磷酸化都与 cohesin 从染色体臂上的解离相关, 其中 WAPL 也发挥重要作用<sup>[103,104]</sup>。但在有丝分裂后期姐妹染色单体分离之前, cohesin 会一直结合在着丝粒上, 此时 SGO1 以及 PP2A 会保护 SA 及 sororin 不被磷酸化, 从而使 cohesin 维持着

丝粒上<sup>[103,105]</sup>。中后期纺锤体上的微管向细胞两极牵引, 此时着丝粒上的 cohesin 产生的内聚力可以抵消掉部分纺锤体的牵引力。在中期赤道板上的姐妹染色单体有了分别向两极移动的重新定向, 确保染色体可以正常移动到两极后, 才进行后期着丝粒解凝聚。这时 cohesin 的 kleisin 亚基在蛋白水解酶作用下水解, 致使 cohesin 从着丝粒上解离下来, 姐妹染色单体向两极移动<sup>[12,106]</sup>。

在减数分裂过程中 cohesin 同样发挥着重要作用。在哺乳动物生殖细胞中, 与体细胞相比 cohesin 的 SMC1 $\alpha$  亚基及 SA1 和 SA2 亚基绝大多数被 SMC $\beta$  及 STAG3/SA3 代替, SMC $\beta$  及 STAG3/SA3 是减数分裂特异的 cohesin 亚基<sup>[107-109]</sup>。生殖细胞中的 kleisin 亚基为 REC8 和 RAD21L, 这也是哺乳动物中减数分裂特异的亚基(表 2)。减数分裂过程中 cohesin 在 DNA 上的结合和维持过程同样是依赖 SCC2 和 SCC4、PDS5 以及 sororin, 且这些调控因子在减数分裂和有丝分裂中的功能保守<sup>[110-112]</sup>。在减数分裂过程中, kleisin 亚基与 cohesin 在染色质上的时空分布相关。在哺乳动物减数分裂前期, REC8 类 cohesin 在 DNA 复制前结合到染色质上, 大量 REC8 类 cohesin 与 DNA 的结合会贯穿整个减数分裂过程, 直到第二次减数分裂中期。而 RAD21L 类 cohesin 大多是在 DNA 复制完成之后与染色体结合, 且在第一次减数分裂的粗线期后期就从染色体上解离下来<sup>[113-115]</sup>。减数分裂过程中 cohesin 从染色体上的解离过程同样依赖 WAPL<sup>[116]</sup>, 其机制也与有丝分裂相同。在酿酒酵母中, 减数分裂 SMC 亚基与有丝分裂亚基相同, 都为 PSM1 和 PSM2。Klesin 亚基与有丝分裂不同, 为减数分裂特异的 REC8, 有丝分裂中的 PSC3 亚基在减数分裂中为 REC11。目前已知拟南芥 cohesin 亚基中只有 SYN1 是减数分裂特有的(表 2)。

无论是有丝分裂还是减数分裂, cohesin 对维持姐妹染色单体凝聚在一起发挥着重要功能, 这种凝聚力从间期 DNA 复制开始一直持续到中后期姐妹染色单体分开。如果缺少了分子间的凝聚力, 会导致基因组不稳定、非整倍体细胞增多、DNA 修复力下降、染色体异位等异常<sup>[117-119]</sup>。

表 2 Cohesin 亚基在有丝分裂及减数分裂中的比较  
Table 2 The comparison of cohesin subunits between mitosis and meiosis

	cohesin 亚基	
	有丝分裂	减数分裂
酿酒酵母	PSM1	PSM1
	PSM3	PSM3
	RAD21	REC8
	PSC3	REC11
脊椎动物	SMC1 $\alpha$	SMC1 $\beta$
	SMC3	SMC3
	RAD21	RAD21L REC8
	SA1 SA2	STAG3
拟南芥	SMC1	SMC1
	SMC3	SMC3
	SYN2 SYN4 SYN3	SYN1
	SCC3	SCC3

### 3.2 Cohesin 在维持染色质构象及基因表达调控中的功能

最早是在果蝇 (*Drosophila melanogaster*) 中发现 cohesin 具有转录调控的功能。Cohesin 的加载因子 Nipped-B(SCC2)发生突变后, *Homeo box* 基因的表达受到抑制, Nipped-B 可以介导 *Homeo box* 基因区域增强子-启动子的相互作用。如果 cohesin 不能结合到 *Homeo box* 基因上, 启动子不能与增强子互作, 基因转录水平降低<sup>[120]</sup>。同样, 当人缺失了 cohesin 加载因子 CdlS(SCC2)会造成科妮莉亚·德·兰格发育综合征(Cornelia de Lange syndrome), 这是一种引起上肢发育畸形、智力缺陷的疾病, 其致病原因是由于 CdlS 的缺失导致下游基因转录调控异常<sup>[121,122]</sup>。

CTCF(CCCTC-binding factor)是协同 cohesin 维持染色质三维结构及调控转录的关键因子。染色质在细胞核内相互作用形成拓扑异构相关结构域(topologically associating domain, TAD), TADs 是与染色质三维结构功能相关的重要区域, TADs 内部染色质交互密集, TADs 之间染色质交互频率低<sup>[123]</sup>。有研究提出 TAD 的主要作用是限制启动子和增强子间的相互作用<sup>[124,125]</sup>。不同 TAD 之间被边界区域

(boundary)隔开, 边界区域富集 CTCF 和 cohesin(图 2)<sup>[126]</sup>, 且多富集转录相对活跃的管家基因<sup>[127~130]</sup>。边界区域基因表达相对活跃, 与染色质结构相对松散, 以及富集着一些与活跃染色质相关的组蛋白修饰标记(H3K4me3 和 H3K36me3)相关。

拟南芥中, 染色体组织形态上没有明显的 TAD。同时, 拟南芥中也缺少动物中经典的 CTCF 绝缘蛋白, 这与拟南芥中缺少典型的 TAD 存在相关性。仅有很少的可信证据表明在拟南芥中存在类似于绝缘元件的 DNA (insulator-like DNA)序列。然而, 在对拟南芥进行高分辨率的全基因组染色质构象捕获(Hi-C)后发现超过 1000 个类似 TAD(TAD-like)的区域<sup>[131]</sup>。拟南芥中这些区域和动物中的 TAD 有着相似的特性: 在 TAD 内部, 染色质交互密集; 在 TAD 之间, 染色质的交互受到限制。同样它们在染色体松散的地方以及基因表达活跃的地方富集<sup>[131,132]</sup>。但植物中还没有关于 cohesin 与三维基因组的相关报道。

研究发现 cohesin 加载因子、SMC 和 kleisin 不同亚基在全基因组上的结合位点与 CTCF 有显著重叠, 并且 cohesin 与 CTCF 共同对这些基因转录起到抑制的作用。尽管 CTCF 和 cohesin 在很多环状 DNA 结构处共同结合, 但是它们在维持染色质构象上的

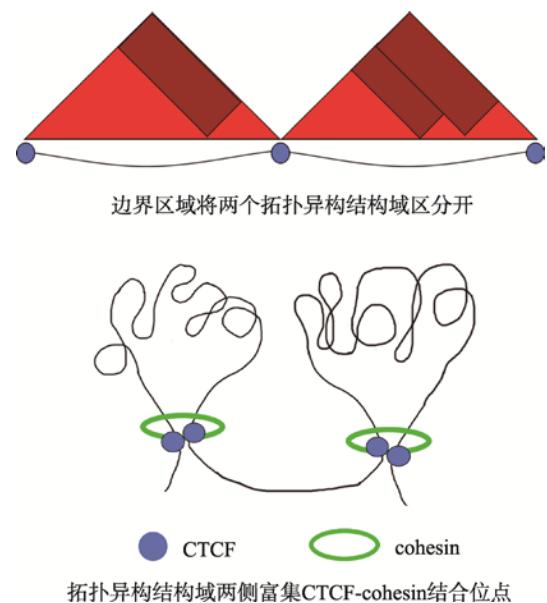


图 2 拓扑异构结构域的二维结构示意图

Fig. 2 The two-dimensional structure diagram of TADs

根据参考文献<sup>[126]</sup>绘制。



功能不尽相同。CTCF 与转录抑制相关,而 cohesin 除了与 CTCF 共同作用的位点外,还在很多基因位点与转录激活相关<sup>[127]</sup>。根据染色质包装紧密程度可以将 cohesin 的结合位点分类:在包装紧密的 DNA 结合位点,通常是 cohesin 与 CTCF 共同结合的位点;染色质包装松散的 DNA 结合位点,通常没有 CTCF 结合,这些区域大多为启动子或增强子区<sup>[133~139]</sup>。Cohesin 还和一些其它的调控因子如调控蛋白复合体(mediator complex)相互作用发挥转录激活作用<sup>[133~137]</sup>。可见 cohesin 作为分子间桥梁,通过影响长距离范围内 DNA 上调控元件如:绝缘子/增强子-启动子(insulator/enhancer-promoter)之间的染色质交互来调控转录。Cohesin 将增强子-启动子拉近在一起时,可以起到转录激活作用,此时 cohesin 多与转录因子或 mediator 共同起作用;当 cohesin 将绝缘子-启动子拉近在一起时,可以起到转录抑制功能(图 3)<sup>[18,140]</sup>,此时 cohesin 多与 CTCF 共同发挥作用。

在复制过程中关于 cohesin 在染色质上结合机制的研究相对较多,最近 Murayama 等<sup>[141]</sup>人用详尽巧妙的体外实验探索了 cohesin 在 DNA 复制过程中动态结合 DNA 的机制:cohesin 在加载因子及 ATP 的存在下可以结合在双链 DNA 上,当 cohesin 先结

合一分子 DNA 双链上后,仅能再结合一分子单链 DNA,这个过程也是依赖加载因子和 ATP 的作用。Cohesin 结合了单链 DNA 后,体外再给予单链 DNA、DNA 聚合酶和 dNTP 等条件会稳定整个 DNA-cohesin 结构。这个过程成功模拟了复制叉形成及推进过程中 cohesin 动态结合 DNA 的过程<sup>[142,143]</sup>。而在转录过程中,是否会形成 DNA-cohesin-RNA 复合体,目前还不是很清楚,还没有直接的证据表明 cohesin 能在转录过程中可以沿着 DNA 移动。最近 Peters 和他的同事利用遗传学结合基因组学方法研究发现在转录过程中 cohesin 在转录复合体的作用下可以随转录进程移动。在 *ctcf* 突变体中,cohesin 在转录起始位点结合增加 30%。在 *ctf7 wapl* 双突变体中,cohesin 在转录终止位点下游滞留。基因的转录程度不同,cohesin 的分布也随之不均一,转录活跃区域的基因上的 cohesin 会被推到转录不活跃区域<sup>[144]</sup>。这些结果暗示转录过程中 cohesin 可能在 PolII-TFs 的推动下从转录起始位点向转录终止位点移动。全基因组范围内 PolII-ChIP-seq, RAD21-ChIP-seq 也表明 cohesin 不仅可以通过控制长距离范围内 DNA 上转录元件的结合调控转录,也可以直接与转录复合体等相关因子在转录起始位点发挥作用<sup>[144]</sup>。

## 4 结语与展望

对 cohesin 复合体研究至今已有 30 多年的时间,除了其主要组成亚基 SMC1、SMC3、kleisin 和 SCC3 以外,许多与其功能相关的因子也被发现,包括 cohesin 加载因子 SCC2、SCC4 和解离因子 WAPL 等。这些研究使得 cohesin 在细胞分裂过程中的功能及机制逐渐清晰。在细胞周期中,cohesin 对于维持染色体的正常形态和有序排布是至关重要的。在拟南芥和水稻中,cohesin 在有丝分裂及减数分裂中的功能与酵母,哺乳动物高度保守。此外,cohesin 在植物中对于胚胎发育、育性及 DNA 损伤修复也发挥重要作用。

在 cohesin 的作用下,两条姐妹染色单体靠凝聚力联系在一起,这对于染色体在整个细胞周期中正确的动态变化和正确的分布是至关重要的。在真核生物有丝分裂过程中,DNA 复制同时 cohesin 就已

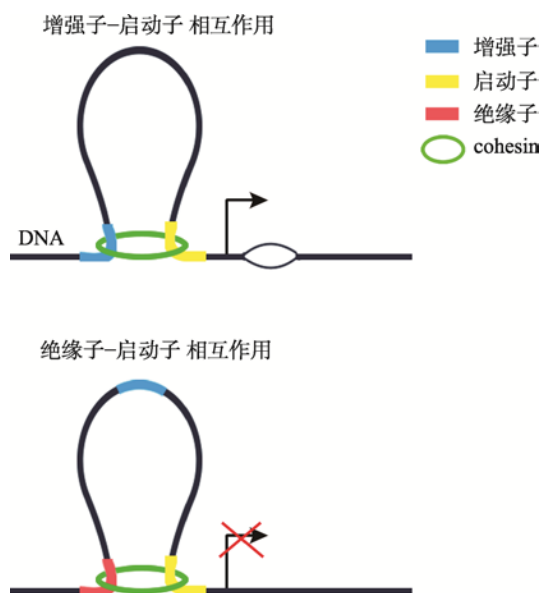


图 3 Cohesin 在基因表达调控中的功能

Fig. 3 Models of the functions of cohesin in transcriptional regulation

根据参考文献<sup>[18]</sup>绘制。

经开始发挥作用。在 S 期 DNA 成功复制后就形成了联系在一起的姐妹染色单体,直到末期 cohesin 从染色体上解离下来,新的子细胞形成。在第一次减数分裂中期,cohesin 确保联会复合体形成,保证第一次减数分裂后期同源染色体间可以正常交换和分离。当植物缺失 cohesin 的 SMC 亚基后在胚胎发育早期就死亡;一些敲低 cohesin 表达的植物有丝分裂,减数分裂染色体形态分布严重异常,育性明显降低。这都表明,cohesin 对于一个物种的生存和繁衍有着重要的影响。

近些年,ChIP-seq 技术及 Hi-C 技术的应用,为 cohesin 调控染色质间相互作用、影响基因表达提供了很多证据。在动物中,cohesin 是一个研究染色质长距离交互、三维基因组与转录调控关系的重要蛋白复合体,在植物中却缺少相关研究。在哺乳动物中发现 cohesin 与染色质构象及转录调控相关功能与 CTCF 这个关键因子紧密联系,但在拟南芥中并不存在 CTCF 的同源蛋白。另外,拟南芥染色体组织形态上没有明显的 TADs,但有超过 1000 个类似 TAD 的区域,并且这些 TAD-like 的区域性质与动物中 TAD 的特性相类似。拟南芥基因组中没有典型的 TAD 结构域,这可能与缺少 CTCF 相关,但 TAD-like 区域与 TAD 性质相似,推测拟南芥 cohesin 在维持三维基因组结构及转录调控中可能同样会发挥功能。动物细胞中发现 cohesin 与一些中介因子(mediator)、转录因子及转录复合体相互作用,并且它们在基因组上有显著共同结合位点。在植物缺少 CTCF 的情况下,cohesin 是否能与一些其他类型转录因子相互作用来调控基因表达及是否参与植物三维基因组产生和维持是值得进一步研究的。拟南芥中有研究发现在 *AtSYN3* RNAi 植株中,与同源染色体联合及染色体同源重组相关基因表达水平发生变化<sup>[145]</sup>,以及在 *Atctf7* 突变体中 *MUI*、*COPIA28* 等基因的转录水平也发生了变化<sup>[83,85]</sup>。这些基因转录水平的变化是否直接由 cohesin 引起的并不清楚,其中的机制也没有研究,有待进一步探索。

## 参考文献(References):

- [1] van Ruiten MS, Rowland BD. SMC complexes: universal DNA looping machines with distinct regulators. *Trends Genet*, 2018, 34(6): 477–487. [DOI]
- [2] Hirano T. Condensin-Based chromosome organization from bacteria to vertebrates. *Cell*, 2016, 164(5): 847–857. [DOI]
- [3] Hassler M, Shaltiel IA, Haering CH. Towards a unified model of SMC complex function. *Curr Biol*, 2018, 28(21): R1266–R1281. [DOI]
- [4] Watanabe Y, Nurse P. Cohesin Rec8 is required for reductional chromosome segregation at meiosis. *Nature*, 1999, 400(6743): 461–464. [DOI]
- [5] Klein F, Mahr P, Galova M, Buonomo SB, Michaelis C, Nairz K, Nasmyth K. A central role for cohesins in sister chromatid cohesion, formation of axial elements, and recombination during yeast meiosis. *Cell*, 1999, 98(1): 91–103. [DOI]
- [6] Ciosk R, Shirayama M, Shevchenko A, Tanaka T, Toth A, Shevchenko A, Nasmyth K. Cohesin's binding to chromosomes depends on a separate complex consisting of Scc2 and Scc4 proteins. *Mol Cell*, 2000, 5(2): 243–254. [DOI]
- [7] Watrin E, Peters JM. Cohesin and DNA damage repair. *Exp Cell Res*, 2006, 312(14): 2687–2693. [DOI]
- [8] Patel L, Kang R, Rosenberg SC, Qiu YJ, Raviram R, Chee S, Hu R, Ren B, Cole F, Corbett KD. Dynamic reorganization of the genome shapes the recombination landscape in meiotic prophase. *Nat Struct Mol Biol*, 2019, 26(3): 164–174. [DOI]
- [9] Peng L, Zhang FX. The structure and function of SMC proteins. *Hereditas(Beijing)*, 2001, 23(2): 173–276. 彭莉, 张飞雄. SMC 蛋白的结构和功能. *遗传*, 2001, 23(2): 173–276. [DOI]
- [10] Zhang Y, Zhang XF, Ba ZQ, Liang ZY, Dring EW, Hu HL, Lou JM, Kyritsis N, Zurita J, Shamim MS, Aiden AP, Aiden EL, Alt FW. The fundamental role of chromatin loop extrusion in physiological V(D)J recombination. *Nature*, 2019, 573(7775): 600–604. [DOI]
- [11] Hirano T, Kobayashi R, Hirano M. Condensins, chromosome condensation protein complexes containing XCAP-C, XCAP-E and a *Xenopus* homolog of the *Drosophila* Barren protein. *Cell*, 1997, 89(4): 511–521. [DOI]
- [12] Uhlmann F, Lottspeich F, Nasmyth K. Sister-chromatid separation at anaphase onset is promoted by cleavage of the cohesin subunit Scc1. *Nature*, 1999, 400(6739): 37–42. [DOI]
- [13] Sergeant J, Taylor E, Palecek J, Foustier M, Andrews EA, Sweeney S, Shinagawa H, Watts FZ, Lehmann AR.

- Composition and architecture of the *Schizosaccharomyces pombe* Rad18 (Smc5-6) complex. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(1): 172–184. [DOI]
- [14] Haering CH, Löwe J, Hochwagen A, Nasmyth K. Molecular architecture of SMC proteins and the yeast cohesin complex. *Mol Cell*, 2002, 9(4): 773–788. [DOI]
- [15] Cobbe N, Heck MM. The evolution of ATPase activity in SMC proteins. *Proteins*, 2006, 63(3): 685–696. [DOI]
- [16] Ames GF, Lecar H. ATP-dependent bacterial transporters and cystic fibrosis: analogy between channels and transporters. *FASEB J*, 1992, 6(9): 2660–2666. [DOI]
- [17] Hopfner KP, Karcher A, Shin DS, Craig L, Arthur LM, Carney JP, Tainer JA. Structural biology of Rad50 ATPase: ATP-driven conformational control in DNA double-strand break repair and the ABC-ATPase superfamily. *Cell*, 2000, 101(7): 789–800. [DOI]
- [18] Jeppsson K, Kanno T, Shirahige K, Sjögren C. The maintenance of chromosome structure: positioning and functioning of SMC complexes. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(9): 601–614. [DOI]
- [19] Volkov A, Mascarenhas J, Andrei-Selmer C, Ulrich HD, Graumann PL. A prokaryotic condensin/cohesin-like complex can actively compact chromosomes from a single position on the nucleoid and binds to DNA as a ring-like structure. *Mol Cell Biol*, 2003, 23(16): 5638–5650. [DOI]
- [20] Schleiffer A, Kaitna S, Maurer-Stroh S, Glotzer M, Nasmyth K, Eisenhaber F. Kleisins: a superfamily of bacterial and eukaryotic SMC protein partners. *Mol Cell*, 2003, 11(3): 571–575. [DOI]
- [21] Gruber S, Haering CH, Nasmyth K. Chromosomal cohesin forms a ring. *Cell*, 2003, 112(6): 765–777. [DOI]
- [22] Nasmyth K, Haering CH. The structure and function of SMC and kleisin complexes. *Annu Rev Biochem*, 2005, 74:595–648. [DOI]
- [23] Gligoris T, Löwe J. Structural insights into ring formation of cohesin and related SMC complexes. *Trends Cell Biol*, 2016, 26(9): 680–693. [DOI]
- [24] Liu CM, McElver J, Tzafrir I, Joosen R, Wittich P, Patton D, Van Lammeren AA, Meinke D. Condensin and cohesin knockouts in *Arabidopsis* exhibit a titan seed phenotype. *Plant J*, 2002, 29(4): 405–415. [DOI]
- [25] Liu CM, Meinke DW. The titan mutants of *Arabidopsis* are disrupted in mitosis and cell cycle control during seed development. *Plant J*, 1998, 16(1): 21–31. [DOI]
- [26] Siddiqui NU, Stronghill PE, Dengler RE, Hasenkamp CA, Riggs CD. Mutations in *Arabidopsis* condensin genes disrupt embryogenesis, meristem organization and segregation of homologous chromosomes during meiosis. *Development*, 2003, 130(14): 3283–3295. [DOI]
- [27] Sumara I, Vorlaufer E, Gieffers C, Peters BH, Peters JM. Characterization of vertebrate cohesin complexes and their regulation in prophase. *J Cell Biol*, 2000, 151(4): 749–762. [DOI]
- [28] Chelysheva L, Diallo S, Vezon D, Gendrot G, Vrielynck N, Belcram K, Rocques N, Márquez-Lema A, Bhatt AM, Horlow C, Mercier R, Mézard C, Grelon M. AtREC8 and AtSCC3 are essential to the monopolar orientation of the kinetochores during meiosis. *J Cell Sci*, 2005, 118(Pt 20): 4621–4632. [DOI]
- [29] Yuan L, Yang X, Makaroff CA. Plant cohesins, common themes and unique roles. *Curr Protein Pept Sci*, 2011, 12(2): 93–104. [DOI]
- [30] Peirson BN, Bowling SE, Makaroff CA. A defect in synapsis causes male sterility in a T-DNA-tagged *Arabidopsis thaliana* mutant. *Plant J*, 1997, 11(4): 659–669. [DOI]
- [31] Cai X, Dong F, Edelmann RE, Makaroff CA. The *Arabidopsis* SYN1 cohesin protein is required for sister chromatid arm cohesion and homologous chromosome pairing. *J Cell Sci*, 2003, 116(Pt 14): 2999–3007. [DOI]
- [32] Dong F, Cai X, Makaroff CA. Cloning and characterization of two *Arabidopsis* genes that belong to the RAD21/REC8 family of chromosome cohesin proteins. *Gene*, 2001, 271(1): 99–108. [DOI]
- [33] Jiang L, Xia M, Strittmatter LI, Makaroff CA. The *Arabidopsis* cohesin protein SYN3 localizes to the nucleolus and is essential for gametogenesis. *Plant J*, 2007, 50(6): 1020–1034. [DOI]
- [34] Bhatt AM, Lister C, Page T, Franz P, Findlay K, Jones GH, Dickinson HG, Dean C. The DIF1 gene of *Arabidopsis* is required for meiotic chromosome segregation and belongs to the REC8/RAD21 cohesin gene family. *Plant J*, 1999, 19(4): 463–472. [DOI]
- [35] da Costa-Nunes JA, Bhatt AM, O'Shea S, West CE, Bray CM, Grossniklaus U, Dickinson HG. Characterization of the three *Arabidopsis thaliana* RAD21 cohesins reveals differential responses to ionizing radiation. *J Exp Bot*, 2006, 57(4): 971–983. [DOI]
- [36] Bai X, Peirson BN, Dong F, Xue C, Makaroff CA. Isolation and characterization of SYN1, a RAD21-like gene essential for meiosis in *Arabidopsis*. *Plant Cell*, 1999, 11(3): 417–430. [DOI]
- [37] Zhang YL, Zhang H, Gao YJ, Yan LL, Yu XY, Yang YH, Xu WY, Pu CX, Sun Y. Protein phosphatase 2A B $\alpha$  and B $\beta$  protect the centromeric Cohesion during meiosis I.

- Plant Physiol*, 2019, 179(4): 1556–1568. [DOI]
- [38] Yuan GL, Ahootapeh BH, Komaki S, Schnittger A, Lillo C, De Storme N, Geelen D. Protein phosphatase 2A  $\alpha$  and  $\beta$  maintain centromeric sister chromatid cohesion during meiosis in *Arabidopsis*. *Plant Physiol*, 2018, 178(1): 317–328. [DOI]
- [39] da Costa-Nunes JA, Capitão C, Kozak J, Costa-Nunes P, Ducasa GM, Pontes O, Angelis KJ. The AtRAD21.1 and AtRAD21.3 *Arabidopsis* cohesins play a synergistic role in somatic DNA double strand break damage repair. *Bmc Plant Biol*, 2014, 14: 353. [DOI]
- [40] Shao T, Tang D, Wang KJ, Wang M, Che LX, Qin BX, Yu HX, Li M, Gu MH, Cheng ZK. OsREC8 is essential for chromatid cohesion and metaphase I monopolar orientation in rice meiosis. *Plant Physiol*, 2011, 156(3): 1386–1396. [DOI]
- [41] Zhang LR, Tao JY, Wang SX, Chong K, Wang T. The rice OsRad21-4, an orthologue of yeast Rec8 protein, is required for efficient meiosis. *Plant Mol Biol*, 2006, 60(4): 533–554. [DOI]
- [42] Tao J, Zhang L, Chong K, Wang T. OsRAD21-3, an orthologue of yeast RAD21, is required for pollen development in *Oryza sativa*. *Plant J*, 2007, 51(5): 919–930. [DOI]
- [43] Gong C, Li T, Li Q, Yan L, Wang T. Rice OsRAD21-2 is expressed in actively dividing tissues and its ectopic expression in yeast results in aberrant cell division and growth. *J Integr Plant Biol*, 2011, 53(1): 14–24. [DOI]
- [44] Golubovskaya IN, Hamant O, Timofejeva L, Wang CJ, Braun D, Meeley R, Cande WZ. Alleles of *afd1* dissect REC8 functions during meiotic prophase I. *J Cell Sci*, 2006, 119(Pt 16): 3306–3315. [DOI]
- [45] Terret ME, Sherwood R, Rahman S, Qin J, Jallepalli PV. Cohesin acetylation speeds the replication fork. *Nature*, 2009, 462(7270): 231–234. [DOI]
- [46] Fay A, Misulovin Z, Li J, Schaaf CA, Gause M, Gilmour DS, Dorsett D. Cohesin selectively binds and regulates genes with paused RNA polymerase. *Curr Biol*, 2011, 21(19): 1624–1634. [DOI]
- [47] Gillespie PJ, Hirano T. Scc2 couples replication licensing to sister chromatid cohesion in *Xenopus* egg extracts. *Curr Biol*, 2004, 14(17): 1598–1603. [DOI]
- [48] Storlazzi A, Tessé S, Gargano S, James F, Kleckner N, Zickler D. Meiotic double-strand breaks at the interface of chromosome movement, chromosome remodeling, and reductional division. *Genes Dev*, 2003, 17(21): 2675–2687. [DOI]
- [49] Watrin E, Schleiffer A, Tanaka K, Eisenhaber F, Nasmyth K, Peters JM. Human Scc4 is required for cohesin binding to chromatin, sister-chromatid cohesion, and mitotic progression. *Curr Biol*, 2006, 16(9): 863–874. [DOI]
- [50] Onn I, Heidinger-Pauli JM, Guacci V, Unal E, Koshland DE. Sister chromatid cohesion: a simple concept with a complex reality. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2008, 24: 105–129. [DOI]
- [51] Hinshaw SM, Makrantonis V, Kerr A, Marston AL, Harrison SC. Structural evidence for Scc4-dependent localization of cohesin loading. *eLife*, 2015, 4: e06057. [DOI]
- [52] Hinshaw SM, Makrantonis V, Harrison SC, Marston AL. The kinetochore receptor for the cohesin loading complex. *Cell*, 2017, 171(1): 72–84.e13. [DOI]
- [53] D'Ambrosio C, Schmidt CK, Katou Y, Kelly G, Itoh T, Shirahige K, Uhlmann F. Identification of cis-acting sites for condensin loading onto budding yeast chromosomes. *Genes Dev*, 2008, 22(16): 2215–2227. [DOI]
- [54] Schwarzer W, Abdennur N, Goloborodko A, Pekowska A, Fudenberg G, Loe-Mie Y, Fonseca NA, Huber W, Haering CH, Mirny L, Spitz F. Two independent modes of chromatin organization revealed by cohesin removal. *Nature*, 2017, 551(7678): 51–56. [DOI]
- [55] Lengronne A, Katou Y, Mori S, Yokobayashi S, Kelly GP, Itoh T, Watanabe Y, Shirahige K, Uhlmann F. Cohesin relocation from sites of chromosomal loading to places of convergent transcription. *Nature*, 2004, 430(6999): 573–578. [DOI]
- [56] Hu B, Itoh T, Mishra A, Katoh Y, Chan KL, Upcher W, Godlee C, Roig MB, Shirahige K, Nasmyth K. ATP hydrolysis is required for relocating cohesin from sites occupied by its Scc2/4 loading complex. *Curr Biol*, 2011, 21(1): 12–24. [DOI]
- [57] Fernius J, Nerusheva OO, Galander S, Alves Fde L, Rappsilber J, Marston AL. Cohesin-dependent association of scc2/4 with the centromere initiates pericentromeric cohesion establishment. *Curr Biol*, 2013, 23(7): 599–606. [DOI]
- [58] Rhodes J, Mazza D, Nasmyth K, Uphoff S. Scc2/Nipbl hops between chromosomal cohesin rings after loading. *eLife*, 2017, 6: e30000. [DOI]
- [59] Arumugam P, Gruber S, Tanaka K, Haering CH, Mechtler K, Nasmyth K. ATP hydrolysis is required for cohesin's association with chromosomes. *Curr Biol*, 2003, 13(22): 1941–1953. [DOI]
- [60] Gruber S, Arumugam P, Katou Y, Kuglitsch D, Helmhart W, Shirahige K, Nasmyth K. Evidence that loading of



- cohesin onto chromosomes involves opening of its SMC hinge. *Cell*, 2006, 127(3): 523–537. [DOI]
- [61] Seitan VC, Banks P, Laval S, Majid NA, Dorsett D, Rana A, Smith J, Bateman A, Krpic S, Hostert A, Rollins RA, Erdjument-Bromage H, Tempst P, Benard CY, Hekimi S, Newbury SF, Strachan T. Metazoan Scc4 homologs link sister chromatid cohesion to cell and axon migration guidance. *PLoS Biol*, 2006, 4(8): e242. [DOI]
- [62] Sebastian J, Ravi M, Andreuzza S, Panoli AP, Marimuthu MP, Siddiqi I. The plant adherin AtSCC2 is required for embryogenesis and sister-chromatid cohesion during meiosis in *Arabidopsis*. *Plant J*, 2009, 59(1): 1–13. [DOI]
- [63] Shi ZH, Li ZQ, Zhang GF. The mechanism of histone lysine methylation of plant involved in gene expression and regulation. *Hereditas(Beijing)*, 2014, 36(3): 208–219.  
施子晗, 李泽琴, 张根发. 植物组蛋白赖氨酸酸化修饰参与基因表达调控的机理. *遗传*, 2014, 36(3): 208–219. [DOI]
- [64] Minina EA, Reza SH, Gutierrez-Beltran E, Elander PH, Bozhkov PV, Moschou PN. The *Arabidopsis* homolog of Scc4/MAU2 is essential for embryogenesis. *J Cell Sci*, 2017, 130(6): 1051–1063. [DOI]
- [65] He YH, Wang JG, Qi WW, Song RT. Maize Dek15 encodes the cohesin-loading complex subunit SCC4 and is essential for chromosome segregation and kernel development. *Plant Cell*, 2019, 31(2): 465–485. [DOI]
- [66] Rolef Ben-Shahar T, Heeger S, Lehane C, East P, Flynn H, Skehel M, Uhlmann F. Eco1-dependent cohesin acetylation during establishment of sister chromatid cohesion. *Science*, 2008, 321(5888): 563–566. [DOI]
- [67] Unal E, Heidinger-Pauli JM, Kim W, Guacci V, Onn I, Gygi SP, Koshland DE. A molecular determinant for the establishment of sister chromatid cohesion. *Science*, 2008, 321(5888): 566–569. [DOI]
- [68] Rowland BD, Roig MB, Nishino T, Kurze A, Uluocak P, Mishra A, Beckouët F, Underwood P, Metson J, Imre R, Mechtler K, Katis VL, Nasmyth K. Building sister chromatid cohesion: smc3 acetylation counteracts an antiestablishment activity. *Mol Cell*, 2009, 33(6): 763–774. [DOI]
- [69] Zhang JL, Shi XM, Li YH, Kim BJ, Jia JL, Huang ZW, Yang T, Fu XY, Jung SY, Wang Y, Zhang PM, Kim ST, Pan XW, Qin J. Acetylation of Smc3 by Eco1 is required for S phase sister chromatid cohesion in both human and yeast. *Mol Cell*, 2008, 31(1): 143–151. [DOI]
- [70] Hou FJ, Zou H. Two human orthologues of Eco1/Ctf7 acetyltransferases are both required for proper sister-chromatid cohesion. *Mol Biol Cell*, 2005, 16(8): 3908–3918. [DOI]
- [71] Skibbens RV, Corson LB, Koshland D, Hieter P. Ctf7p is essential for sister chromatid cohesion and links mitotic chromosome structure to the DNA replication machinery. *Genes Dev*, 1999, 13(3): 307–319. [DOI]
- [72] Milutinovich M, Unal E, Ward C, Skibbens RV, Koshland D. A multi-step pathway for the establishment of sister chromatid cohesion. *PLoS Genet*, 2007, 3(1): e12. [DOI]
- [73] Kenna MA, Skibbens RV. Mechanical link between cohesion establishment and DNA replication: Ctf7p/Eco1p, a cohesion establishment factor, associates with three different replication factor C complexes. *Mol Cell Biol*, 2003, 23(8): 2999–3007. [DOI]
- [74] Lengronne A, McIntyre J, Katou Y, Kanoh Y, Hopfner KP, Shirahige K, Uhlmann F. Establishment of sister chromatid cohesion at the *S. cerevisiae* replication fork. *Mol Cell*, 2006, 23(6): 787–799. [DOI]
- [75] Schmitz J, Watrin E, Lénárt P, Mechtler K, Peters JM. Sororin is required for stable binding of cohesin to chromatin and for sister chromatid cohesion in interphase. *Curr Biol*, 2007, 17(7): 630–636. [DOI]
- [76] Feytout A, Vaur S, Genier S, Vazquez S, Javerzat JP. Psm3 acetylation on conserved lysine residues is dispensable for viability in fission yeast but contributes to Eso1-mediated sister chromatid cohesion by antagonizing Wpl1. *Mol Cell Biol*, 2011, 31(8): 1771–1786. [DOI]
- [77] Nishiyama T, Ladurner R, Schmitz J, Kreidl E, Schleiffer A, Bhaskara V, Bando M, Shirahige K, Hyman AA, Mechtler K, Peters JM. Sororin mediates sister chromatid cohesion by antagonizing Wapl. *Cell*, 2010, 143(5): 737–749. [DOI]
- [78] Vaur S, Feytout A, Vazquez S, Javerzat JP. Pds5 promotes cohesin acetylation and stable cohesin-chromosome interaction. *Embo Rep*, 2012, 13(7): 645–652. [DOI]
- [79] Kueng S, Hegemann B, Peters BH, Lipp JJ, Schleiffer A, Mechtler K, Peters JM. Wapl controls the dynamic association of cohesin with chromatin. *Cell*, 2006, 127(5): 955–967. [DOI]
- [80] Sutani T, Kawaguchi T, Kanno R, Itoh T, Shirahige K. Budding yeast Wpl1(Rad61)-Pds5 complex counteracts sister chromatid cohesion-establishing reaction. *Curr Biol*, 2009, 19(6): 492–497. [DOI]
- [81] Chan KL, Roig MB, Hu B, Beckouët F, Metson J, Nasmyth K. Cohesin's DNA exit gate is distinct from its

- entrance gate and is regulated by acetylation. *Cell*, 2012, 150(5): 961–974. [DOI]
- [82] Jiang L, Yuan L, Xia M, Makaroff CA. Proper levels of the *Arabidopsis* cohesion establishment factor CTF7 are essential for embryo and megagametophyte, but not endosperm, development. *Plant Physiol*, 2010, 154(2): 820–832. [DOI]
- [83] Bolaños-Villegas P, Yang XH, Wang HJ, Juan CT, Chuang MH, Makaroff CA, Jauh GY. *Arabidopsis* CHROMOSOME TRANSMISSION FIDELITY 7 (AtCTF7/ECO1) is required for DNA repair, mitosis and meiosis. *Plant J*, 2013, 75(6): 927–940. [DOI]
- [84] Singh DK, Andreuzza S, Panoli AP, Siddiqi I. AtCTF7 is required for establishment of sister chromatid cohesion and association of cohesin with chromatin during meiosis in *Arabidopsis*. *Bmc Plant Biol*, 2013, 13: 117. [DOI]
- [85] Liu DS, Makaroff CA. Overexpression of a truncated CTF7 construct leads to pleiotropic defects in reproduction and vegetative growth in *Arabidopsis*. *Bmc Plant Biol*, 2015, 15: 74. [DOI]
- [86] Hauf S, Roitinger E, Koch B, Dittrich CM, Mechtler K, Peters JM. Dissociation of cohesin from chromosome arms and loss of arm cohesion during early mitosis depends on phosphorylation of SA2. *PLoS Biol*, 2005, 3(3): e69. [DOI]
- [87] Ouyang ZQ, Zheng G, Song JH, Borek DM, Otwinowski Z, Brautigam CA, Tomchick DR, Rankin S, Yu HT. Structure of the human cohesin inhibitor Wapl. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(28): 11355–11360. [DOI]
- [88] Gandhi R, Gillespie PJ, Hirano T. Human Wapl is a cohesin-binding protein that promotes sister-chromatid resolution in mitotic prophase. *Curr Biol*, 2006, 16(24): 2406–2417. [DOI]
- [89] Pradillo M, Knoll A, Oliver C, Varas J, Corredor E, Puchta H, Santos JL. Involvement of the cohesin cofactor PDS5 (SPO76) during meiosis and DNA repair in *Arabidopsis thaliana*. *Front Plant Sci*, 2015, 6: 1034. [DOI]
- [90] De K, Sterle L, Krueger L, Yang X, Makaroff CA. *Arabidopsis thaliana* WAPL is essential for the prophase removal of cohesin during meiosis. *PLoS Genet*, 2014, 10(7): e1004497. [DOI]
- [91] De K, Bolaños-Villegas P, Mitra S, Yang X, Homan G, Jauh GY, Makaroff CA. The opposing actions of *arabidopsis* CHROMOSOME TRANSMISSION FIDELITY7 and WINGS APART-LIKE1 and 2 differ in mitotic and meiotic cells. *Plant Cell*, 2016, 28(2): 521–536. [DOI]
- [92] Birkenbihl RP, Subramani S. Cloning and characterization of rad21 an essential gene of *Schizosaccharomyces pombe* involved in DNA double-strand-break repair. *Nucleic Acids Res*, 1992, 20(24): 6605–6611. [DOI]
- [93] Heo SJ, Tatebayashi K, Kato J, Ikeda H. The RHC21 gene of budding yeast, a homologue of the fission yeast rad21+ gene, is essential for chromosome segregation. *Mol Gen Genet*, 1998, 257(2): 149–156. [DOI]
- [94] Sonoda E, Matsusaka T, Morrison C, Vagnarelli P, Hoshi O, Ushiki T, Nojima K, Fukagawa T, Waizenegger IC, Peters JM, Earnshaw WC, Takeda S. Scc1/Rad21/Mcd1 is required for sister chromatid cohesion and kinetochore function in vertebrate cells. *Dev Cell*, 2001, 1(6): 759–770. [DOI]
- [95] Shamu CE, Murray AW. Sister chromatid separation in frog egg extracts requires DNA topoisomerase II activity during anaphase. *J Cell Biol*, 1992, 117(5): 921–934. [DOI]
- [96] Wang LH, Schwarzbraun T, Speicher MR, Nigg EA. Persistence of DNA threads in human anaphase cells suggests late completion of sister chromatid decatenation. *Chromosoma*, 2008, 117(2): 123–135. [DOI]
- [97] Oliveira RA, Hamilton RS, Pauli A, Davis I, Nasmyth K. Cohesin cleavage and Cdk inhibition trigger formation of daughter nuclei. *Nat Cell Biol*, 2010, 12(2): 185–192. [DOI]
- [98] Toyoda Y, Yanagida M. Coordinated requirements of human topo II and cohesin for metaphase centromere alignment under Mad2-dependent spindle checkpoint surveillance. *Mol Biol Cell*, 2006, 17(5): 2287–2302. [DOI]
- [99] Zhao JP, Wang B. Genetic and biochemical control mechanism regulating entry into and exit from mitosis in eucaryotes. *Hereditas(Beijing)*, 1994, 16(4): 40–45. 赵吉平, 王斌. 真核生物细胞有丝分裂起始、终止的遗传与生化调控机制. 遗传, 1994, 16(4): 40–45. [DOI]
- [100] Alomer RM, da Silva EML, Chen J, Piekarczyk KM, McDonald K, Sansam CG, Sansam CL, Rankin S. Esco1 and Esco2 regulate distinct cohesin functions during cell cycle progression. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(37): 9906–9911. [DOI]
- [101] Carretero M, Ruiz-Torres M, Rodríguez-Corsino M, Barthelemy I, Losada A. Pds5B is required for cohesion establishment and Aurora B accumulation at centromeres. *Embo J*, 2013, 32(22): 2938–2949. [DOI]
- [102] Rhodes JDP, Haarhuis JHI, Grimm JB, Rowland BD, Lavis LD, Nasmyth KA. Cohesin can remain associated with chromosomes during DNA replication. *Cell Rep*, 2017, 20(12): 2749–2755. [DOI]
- [103] Nishiyama T, Sykora MM, Huis in't Veld PJ, Mechtler K,

- Peters JM. Aurora B and Cdk1 mediate Wapl activation and release of acetylated cohesin from chromosomes by phosphorylating Sororin. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(33): 13404–13409. [DOI]
- [104] Liu H, Rankin S, Yu HT. Phosphorylation-enabled binding of SGO1-PP2A to cohesin protects sororin and centromeric cohesion during mitosis. *Nat Cell Biol*, 2013, 15(1): 40–49. [DOI]
- [105] Wolf PG, Cuba Ramos AC, Kenzel J, Neumann B, Stemmman O. Studying meiotic cohesin in somatic cells reveals that Rec8-containing cohesin requires Stag3 to function and is regulated by Wapl and sororin. *J Cell Sci*, 2018, 131(11): pii:jcs212100. [DOI]
- [106] Tanaka T, Fuchs J, Loidl J, Nasmyth K. Cohesin ensures bipolar attachment of microtubules to sister centromeres and resists their precocious separation. *Nat Cell Biol*, 2000, 2(8): 492–499. [DOI]
- [107] Revenkova E, Eijpe M, Heyting C, Gross B, Jessberger R. Novel meiosis-specific isoform of mammalian SMC1. *Mol Cell Biol*, 2001, 21(20): 6984–6998. [DOI]
- [108] Revenkova E, Eijpe M, Heyting C, Hodges CA, Hunt PA, Liebe B, Scherthan H, Jessberger R. Cohesin SMC1 $\beta$  is required for meiotic chromosome dynamics, sister chromatid cohesion and DNA recombination. *Nat Cell Biol*, 2004, 6(6): 555–562. [DOI]
- [109] Bayés M, Prieto I, Noguchi J, Barbero JL, Pérez Jurado LA. Evaluation of the Stag3 gene and the synaptonemal complex in a rat model (as/as) for male infertility. *Mol Reprod Dev*, 2001, 60(3): 414–417. [DOI]
- [110] Fukuda T, Hoog C. The mouse cohesin-associated protein PDS5B is expressed in testicular cells and is associated with the meiotic chromosome axes. *Genes (Basel)*, 2010, 1(3): 484–494. [DOI]
- [111] Gómez R, Felipe-Medina N, Ruiz-Torres M, Berenguer I, Viera A, Pérez S, Barbero JL, Llano E, Fukuda T, Alsheimer M, Pendás AM, Losada A, Suja JA. Sororin loads to the synaptonemal complex central region independently of meiotic cohesin complexes. *Embo Rep*, 2016, 17(5): 695–707. [DOI]
- [112] Jordan PW, Eyser C, Chen JR, Pezza RJ, Rankin S. Sororin is enriched at the central region of synapsed meiotic chromosomes. *Chromosome Res*, 2017, 25(2): 115–128. [DOI]
- [113] Ishiguro K, Kim J, Shibuya H, Hernández-Hernández A, Suzuki A, Fukagawa T, Shioi G, Kiyonari H, Li XC, Schimenti J, Höög C, Watanabe Y. Meiosis-specific cohesin mediates homolog recognition in mouse spermatocytes. *Gene Dev*, 2014, 28(6): 594–607. [DOI]
- [114] Ishiguro K, Kim J, Fujiyama-Nakamura S, Kato S, Watanabe Y. A new meiosis-specific cohesin complex implicated in the cohesin code for homologous pairing. *Embo Rep*, 2011, 12(3): 267–275. [DOI]
- [115] Lee J, Hirano T. RAD21L, a novel cohesin subunit implicated in linking homologous chromosomes in mammalian meiosis. *J Cell Biol*, 2011, 192(2): 263–276. [DOI]
- [116] Briño-Enríquez MA, Moak SL, Toledo M, Filter JJ, Gray S, Barbero JL, Cohen PE, Holloway JK. Cohesin removal along the chromosome arms during the first meiotic division depends on a NEK1-PP1 $\gamma$ -WAPL axis in the mouse. *Cell Rep*, 2016, 17(4): 977–986. [DOI]
- [117] Llano E, Herrán Y, García-Tuñón I, Gutiérrez-Caballero C, de Álava E, Barbero JL, Schimenti J, de Rooij DG, Sánchez-Martín M, Pendás AM. Meiotic cohesin complexes are essential for the formation of the axial element in mice. *J Cell Biol*, 2012, 197(7): 877–885. [DOI]
- [118] Panizza S, Mendoza MA, Berlinger M, Huang L, Nicolas A, Shirahige K, Klein F. Spo11-accessory proteins link double-strand break sites to the chromosome axis in early meiotic recombination. *Cell*, 2011, 146(3): 372–383. [DOI]
- [119] Lightfoot J, Testori S, Barroso C, Martinez-Perez E. Loading of meiotic cohesin by SCC-2 is required for early processing of DSBs and for the DNA damage checkpoint. *Curr Biol*, 2011, 21(17): 1421–1430. [DOI]
- [120] Rollins RA, Morcillo P, Dorsett D. Nipped-B, a Drosophila homologue of chromosomal adherins, participates in activation by remote enhancers in the cut and Ultrabithorax genes. *Genetics*, 1999, 152(2): 577–593. [DOI]
- [121] Krantz ID, McCallum J, DeScipio C, Kaur M, Gillis LA, Yaeger D, Jukofsky L, Wasserman N, Bottani A, Morris CA, Nowaczyk MJ, Toriello H, Bamshad MJ, Carey JC, Rappaport E, Kawauchi S, Lander AD, Calof AL, Li HH, Devoto M, Jackson LG. Cornelia de Lange syndrome is caused by mutations in NIPBL, the human homolog of Drosophila melanogaster Nipped-B. *Nat Genet*, 2004, 36(6): 631–635. [DOI]
- [122] Tonkin ET, Wang TJ, Lisgo S, Bamshad MJ, Strachan T. NIPBL, encoding a homolog of fungal Scc2-type sister chromatid cohesion proteins and fly Nipped-B, is mutated in Cornelia de Lange syndrome. *Nat Genet*, 2004, 36(6): 636–641. [DOI]
- [123] Zhu ZH, Wang XD. Roles of cohesin in chromosome architecture and gene expression. *Semin Cell Dev Biol*, 2019, 90(4): 187–193. [DOI]
- [124] Symmons O, Uslu VV, Tsujimura T, Ruf S, Nassari S,

- Schwarzer W, Ettwiller L, Spitz F. Functional and topological characteristics of mammalian regulatory domains. *Genome Res*, 2014, 24(3): 390–400. [DOI]
- [125] 郭亚, 吴强. 采用 DNA 片段编辑技术反转 CTCF 结合位点改变基因组拓扑结构和增强子与启动子功能. 遗传, 2015, 37(10): 1073–1074. [DOI]
- [126] Rowley MJ, Corces VG. Organizational principles of 3D genome architecture. *Nat Rev Genet*, 2018, 19(12): 789–800. [DOI]
- [127] Zuin J, Dixon JR, van der Reijden MI, Ye Z, Kolovos P, Brouwer RW, van de Corput MP, van de Werken HJ, Knoch TA, van IJcken WF, Grosveld FG, Ren B, Wendt KS. Cohesin and CTCF differentially affect chromatin architecture and gene expression in human cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(3): 996–1001. [DOI]
- [128] Dixon JR, Selvaraj S, Yue F, Kim A, Li Y, Shen Y, Hu M, Liu JS, Ren B. Topological domains in mammalian genomes identified by analysis of chromatin interactions. *Nature*, 2012, 485(7398): 376–380. [DOI]
- [129] Rao SS, Huntley MH, Durand NC, Stamenova EK, Bochkov ID, Robinson JT, Sanborn AL, Machol I, Omer AD, Lander ES, Aiden EL. A 3D map of the human genome at kilobase resolution reveals principles of chromatin looping. *Cell*, 2014, 159(7): 1665–1680. [DOI]
- [130] Zheng H, Xie W. The role of 3D genome organization in development and cell differentiation. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(9): 535–550. [DOI]
- [131] Wang C, Liu C, Roqueiro D, Grimm D, Schwab R, Becker C, Lanz C, Weigel D. Genome-wide analysis of local chromatin packing in *Arabidopsis thaliana*. *Genome Res*, 2015, 25(2): 246–256. [DOI]
- [132] Ning CY, He MN, Tang QZ, Zhu Q, Li MZ, Li DY. Advances in mammalian three-dimensional genome by using Hi-C technology approach. *Hereditas(Beijing)*, 2019, 41(3): 215–233.
- 宁椿游, 何梦楠, 唐茜子, 朱庆, 李明洲, 李地艳. 基于 Hi-C 技术哺乳动物三维基因组研究进展. 遗传, 2019, 41(3): 215–233. [DOI]
- [133] Parelho V, Hadjur S, Spivakov M, Leleu M, Sauer S, Gregson HC, Jarmuz A, Canzonetta C, Webster Z, Nesterova T, Cobb BS, Yokomori K, Dillon N, Aragon L, Fisher AG, Merkenschlager M. Cohesins functionally associate with CTCF on mammalian chromosome arms. *Cell*, 2008, 132(3): 422–433. [DOI]
- [134] Rubio ED, Reiss DJ, Welch PL, Distèche CM, Filippova GN, Baliga NS, Aebersold R, Ranish JA, Krumm A. CTCF physically links cohesin to chromatin. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(24): 8309–8314. [DOI]
- [135] Stedman W, Kang H, Lin S, Kissil JL, Bartolomei MS, Lieberman PM. Cohesins localize with CTCF at the KSHV latency control region and at cellular c-myc and H19/Igf2 insulators. *EMBO J*, 2008, 27(4): 654–666. [DOI]
- [136] Wendt KS, Yoshida K, Itoh T, Bando M, Koch B, Schirghuber E, Tsutsumi S, Nagae G, Ishihara K, Mishiro T, Yahata K, Imamoto F, Aburatani H, Nakao M, Imamoto N, Maeshima K, Shirahige K, Peters JM. Cohesin mediates transcriptional insulation by CCCTC-binding factor. *Nature*, 2008, 451(7180): 796–801. [DOI]
- [137] Kagey MH, Newman JJ, Bilodeau S, Zhan Y, Orlando DA, van Berkum NL, Ebmeier CC, Goossens J, Rahl PB, Levine SS, Taatjes DJ, Dekker J, Young RA. Mediator and cohesin connect gene expression and chromatin architecture. *Nature*, 2010, 467(7314): 430–435. [DOI]
- [138] Shen Y, Yue F, McCreary DF, Ye Z, Edsall L, Kuan S, Wagner U, Dixon J, Lee L, Lobanenko VV, Ren B. A map of the cis-regulatory sequences in the mouse genome. *Nature*, 2012, 488(7409): 116–120. [DOI]
- [139] Schmidt D, Schwalie PC, Ross-Innes CS, Hurtado A, Brown GD, Carroll JS, Flicek P, Odom DT. A CTCF-independent role for cohesin in tissue-specific transcription. *Genome Res*, 2010, 20(5): 578–588. [DOI]
- [140] Uhlmann F. SMC complexes: from DNA to chromosomes. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2016, 17(7): 399–412. [DOI]
- [141] Murayama Y, Samora CP, Kurokawa Y, Iwasaki H, Uhlmann F. Establishment of DNA-DNA interactions by the cohesin ring. *Cell*, 2018, 172(3): 465–477.e415. [DOI]
- [142] Sima J, Chakraborty A, Dileep V, Michalski M, Klein KN, Holcomb NP, Turner JL, Paulsen MT, Rivera-Mulia JC, Trevilla-Garcia C, Bartlett DA, Zhao PA, Washburn BK, Nora EP, Kraft K, Mundlos S, Bruneau BG, Ljungman M, Fraser P, Ay F, Gilbert DM. Identifying cis elements for spatiotemporal control of mammalian DNA replication. *Cell*, 2019, 176(4): 816–830.e18. [DOI]
- [143] Villa-Hernández S, Bermejo R. Cohesin dynamic association to chromatin and interfacing with replication forks in genome integrity maintenance. *Curr Genet*, 2018, 64(5): 1005–1013. [DOI]
- [144] Busslinger GA, Stocsits RR, van der Lelij P, Axelsson E, Tedeschi A, Galjart N, Peters JM. Cohesin is positioned in mammalian genomes by transcription, CTCF and Wapl. *Nature*, 2017, 544(7651): 503–507. [DOI]
- [145] Yuan L, Yang XH, Ellis JL, Fisher NM, Makaroff CA. The *Arabidopsis* SYN3 cohesin protein is important for early meiotic events. *Plant J*, 2012, 71(1): 147–160. [DOI]