

减数分裂型黏连蛋白RAD21L的作用机制

美荣* 乌云达来

(内蒙古师范大学生命科学与技术学院, 呼和浩特 010022)

摘要 减数分裂是在有性生殖过程中高度专业化的真核细胞分裂。在减数分裂过程中, DNA复制一次, 细胞连续分裂两次, 子细胞染色体数目减半。在减数第一次分裂过程中为确保同源染色体正确分离, 必须通过同源染色体配对、联会及重组等减数分裂特异性染色体运动。如果其中任一运动发生异常会导致先天性疾病或不孕不育症。因此, 了解这些减数分裂型染色体的运动机制极为重要。该综述重点探讨了减数分裂型黏连蛋白RAD21L的特殊作用及其在哺乳动物减数分裂过程中对染色体运动的调控机制。

关键词 哺乳动物; 减数分裂; 染色体; RAD21L

The Functionary Mechanism of the Meiotic Cohesin RAD21L

MEI Rong*, WUYUN Dalai

(College of Life Science and Technology, Inner Mongolia Normal University, Huhhot 010022, China)

Abstract Meiosis is a highly specialized program of eukaryotic cell division for sexual reproduction process. During meiosis, two successive meiotic divisions occur after DNA replication, and the number of chromosomes in daughter cells is halved. In order to ensure successful chromosome segregation during meiosis I, the association between homologous chromosomes must be established by the meiosis-specific chromosome movements such as homologous chromosome pairing, synapsis, and recombination. Failures in these events will lead to congenital disease or infertility. Hence understanding of the mechanism underlying these unique chromosome behavior in meiosis is of great importance. This review focuses on the specific roles of meiotic cohesin RAD21L and its regulation in chromosome movements during mammalian meiosis.

Keywords mammals; meiosis; chromosome; RAD21L

在进行有性生殖的生物范围内, 减数分裂是仅发生于生殖细胞中的一种特殊细胞分裂。目前现存的大多数动物和植物都通过减数分裂进行繁殖。因此, 可以说减数分裂是支撑生物物种进化及存活的生命现象。在减数分裂过程中, DNA复制一次, 细胞连续发生两次分裂, 子细胞染色体数目减半。在减数第一次分裂过程中, 发生特征性的染色体运动, 即在前期发生同源染色体联会(synapsis)和

重组(recombination), 在中期形成二价体, 在后期同源染色体互相分离。上述的染色体运动是减数第一次分裂与有丝分裂和减数第二次分裂的最大不同之处(图1)。如果在减数第一次分裂过程中染色体运动发生异常, 会导致唐氏综合征等先天性疾病或早期流产、不孕不育症等生殖障碍疾病。为保证减数分裂的精准完成, 在减数分裂过程中有许多分子和蛋白起着重要作用。

收稿日期: 2020-02-13 接受日期: 2020-05-22

国家自然科学基金项目(批准号: 31860327)、内蒙古自治区高等学校科学研究项目(批准号: NJZZ18019)和内蒙古师范大学引进高层次人才科研启动经费项目(批准号: 2017YJRC021)资助的课题

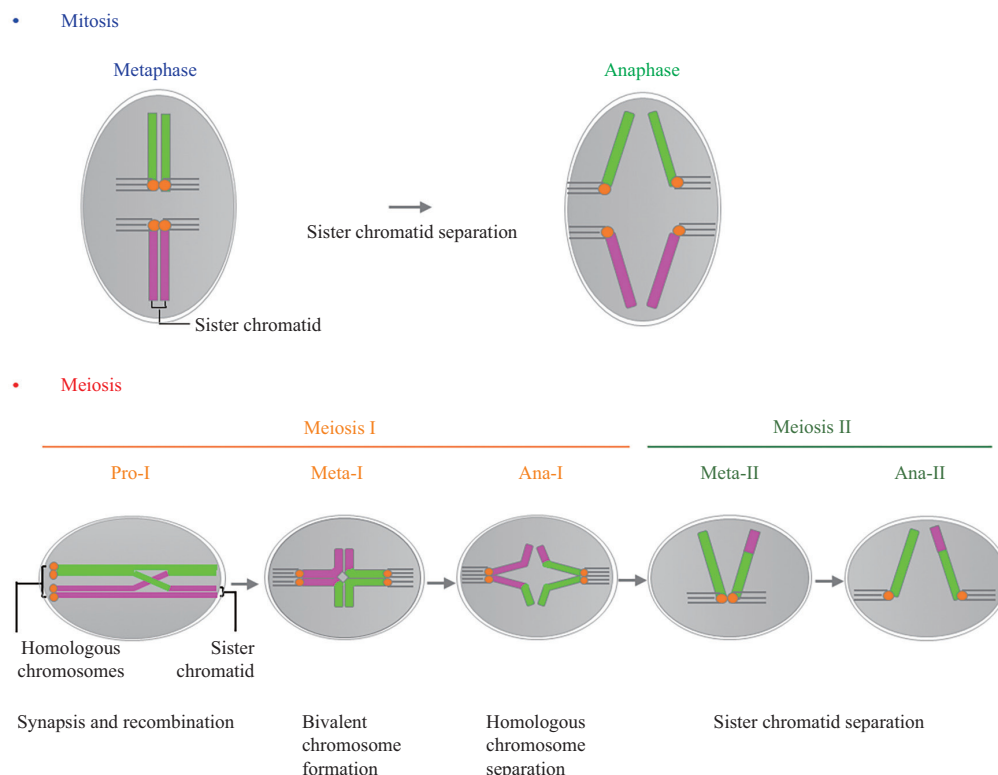
*通讯作者。Tel: 0471-4392448, E-mail: meirong@imnu.edu.cn

Received: February 13, 2020 Accepted: May 22, 2020

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.31860327), Scientific Research Projects of the Inner Mongolian Higher Educational System (Grant No.NJZZ18019) and Scientific Research Foundation for High-Level Personal of Inner Mongolia Normal University (Grant No.2017YJRC021)

*Corresponding author. Tel: +86-471-4392448, E-mail: meirong@imnu.edu.cn

URL: <http://www.cjcb.org/arts.asp?id=5342>



该图是以小鼠的近端着丝粒染色体为例描绘的模型图。在减数第一次分裂期发生同源染色体的配对、联会、重组及分离。这是减数第一次分裂与减数第二次分裂和有丝分裂之间的最大不同之处。

This is the model of mouse acrocentric chromosomes. In the first meiotic division, homologous chromosomes pair, synapse, and recombine with their partners during prophase I, leading to the formation of bivalent chromosomes by metaphase I. Then homologous chromosomes separate in anaphase I. This is the different point between meiosis I and mitosis or meiosis II.

图1 有丝分裂和减数分裂期间染色体动态的图解

Fig.1 Diagram illustrating the patterns of chromosome dynamic during mitosis and meiosis

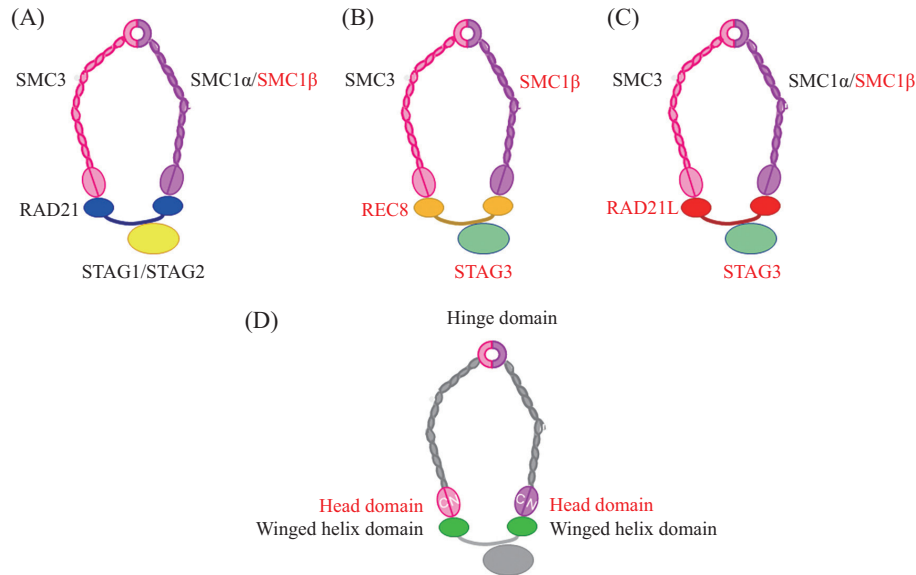
1 黏连蛋白(cohesin)

黏连蛋白(cohesin)是广泛保守存在于从酵母到人类等各种真核生物中, 并对姐妹染色单体的黏连(cohesion)起重要作用的多亚基蛋白复合体^[1-2]。黏连蛋白是由两个染色体结构维持蛋白[SMC(structural maintenance of chromosome)亚基(SMC1 α 和SMC3)、一个 α -kleisin亚基(RAD21)]及一个基质蛋白(SA1/STAG1或SA2/STAG2)组成的环状蛋白^[3-5](图2A中分别用粉、紫、蓝、黄色表示)。SMC3和SMC1 α 亚基正中央部分的相互作用形成铰链区域(hinge domain), 并且两种SMC亚基利用铰链区域分别反向折回, 形成两条长达50 nm的卷曲螺旋结构, 导致形成以并列形式存在的SMC3和SMC1 α 亚基的头部区域(head domains)(图2D)^[6-7]。SMC3和SMC1 α 亚基的头部区域(head domain)分别与RAD21的N末端和C末端翼螺旋结构域(winged helix domain)结合^[7-9], 从而生成直径约40 nm的三联环状黏连蛋白复合体^[10]。因此, 可推测黏连蛋白可能将DNA链拥抱在其环状结构之

内, 再闭合其环状结构, 在异源DNA之间建立了一种拓扑联系, 从而达到黏连姐妹染色单体的效果^[7]。减数分裂型黏连蛋白已被鉴定存在于各种真核生物的精巢和卵巢当中。

在哺乳动物中, 除SMC3外, 其他通用性(有丝分裂型)黏连蛋白亚基, 均有相应的减数分裂型旁系同源亚基: 针对SMC1 α 的有SMC1 β ^[11], 针对 α -kleisin亚基RAD21的有RAD21L(RAD21 like protein)和REC8^[12-15], 针对基质蛋白STAG1的有SA3/STAG3(stromal antigen 3)^[16](图2B和图2C)。在减数分裂过程中, 除了通用性黏连蛋白复合体, 这些减数分裂型亚基与有丝分裂型亚基至少能合成四种黏连蛋白复合体^[15]。已有研究表明, 各亚基的表达、定位模式及作用各不相同。

在减数分裂过程中, 各种亚基之间的时空表达模式有所不同。进入减数第一次分裂时, 有丝分裂型亚基RAD21被减数分裂型亚基RAD21L和REC8所代替(图3A)。REC8从DNA复制之前开始出现, 在



A: 通用型黏连蛋白复合体RAD21。B: 减数分裂型黏连蛋白复合体REC8。C: 减数分裂型黏连蛋白复合体RAD21L。黏连蛋白复合体是由四种亚基组成的环状复合体, 图中黑色文字表示有丝分裂型黏连蛋白亚基, 红色文字表示减数分裂型黏连蛋白亚基。D: 图中由粉色和紫色描绘的环状部位表示铰链区域, 粉色和紫色椭圆结构表示头部区域, 绿色部位表示 α -kleisin亚基的翼螺旋结构域。

A: ubiquitous cohesin complex RAD21. B: meiotic cohesion complex REC8. C: meiotic cohesion complex RAD21L. Cohesin complex consists of four different subunits, ubiquitous cohesin subunits are written in black while meiotic cohesin subunits written in red. D: the circular part depicted by pink and purple represents the hinge domain, the pink and purple elliptical structure represents the head domain, and the green part represents the wing helix domain of α -kleisin subunit.

图2 黏连蛋白复合体示意图
Fig.2 Schematic illustration of cohesin complex

染色体上直到减数第一次分裂结束时消失, 而着丝粒部位的REC8消失在减数第二次分裂中期。有趣的是, RAD21L不同于其他任何黏连蛋白, 从DNA复制之后出现在染色体上, 直到减数第一次分裂前期的粗线期中期为止, 之后又被RAD21所代替^[15,17-18]。在减数第一次分裂前期的初期阶段, 通用性SMC1 α 和减数分裂型SMC1 β 共同存在于染色体上, 但减数第一次分裂前期结束时, SMC1 α 从染色体上消失^[19], 而着丝粒上的SMC1 β 则维持到减数第二次分裂后期^[11,20]。在减数第一次分裂前期的前偶线期到后期, 精母细胞内染色体上均可检测到STAG3^[16]。在减数第一次分裂期间, 黏连蛋白从染色体臂上的消失依赖于WAPL, 与有丝分裂过程中的黏连蛋白消失机制相似^[21-22]。黏连蛋白的这种消失机制同样保守存在于芽殖酵母^[23]、线虫^[24]及拟南芥中^[25]。同有丝分裂后期中的RAD21相似, REC8最终被分离酶(separase)分解^[26]。然而, 目前尚未阐明另一种减数分裂型 α -kleisin亚基RAD21L的分解是否需要分离酶的参与。

各种黏连蛋白亚基的敲除(knockout, KO)小鼠表型也有所不同。研究发现, 雌雄Smc1 β KO小鼠的减数分裂停止阶段有所不同, 雄性KO小鼠的减数分

裂在粗线期受阻, 而雌性KO小鼠减数分裂过程中的染色体运动易出错, 但依然能维持到减数第二次分裂中期为止^[20]。BISWAS等^[27-28]的研究发现, 尽管SMC1 α 可以在联会复合体的侧生组分的形成和同源染色体联会中取代SMC1 β , 但SMC1 β 在减数分裂期间还对染色体端粒的完整性起着重要作用。此外, Stag3基因的缺陷导致在雌雄两者的生殖细胞内发生减数第一次分裂的早期停止及生殖细胞凋亡^[29]。另外, 体细胞的转染研究表明, STAG3通过与REC8相互作用, 将REC8导入细胞核内^[30], 提示STAG3亚基在减数分裂型黏连蛋白组装中具有特殊作用。Rec8 KO小鼠的表型是原本发生于同源染色体之间的联会更容易发生于姐妹染色单体之间, 引起减数分裂停止, 发生细胞凋亡, 从而导致雌雄小鼠的生殖功能出现障碍^[31]。缺损Rad21l基因的雄性小鼠生殖细胞内发生同源染色体联会的缺陷, 从而导致生殖功能受到障碍; 相反, Rad21l KO的雌性小鼠可繁殖, 但随着年龄增大而逐渐失去生殖功能^[32]。

上述以往研究均强调了减数分裂型黏连蛋白在减数分裂过程染色体运动中的重要作用, 但迄今为止这些黏连蛋白的精确功能仍不清晰。因此, 深

入了解减数分裂过程中各黏连蛋白的作用在生殖医学和动物繁殖方面具有重要意义。

2 减数分裂型黏连蛋白RAD21L在哺乳动物精母细胞染色体上的详细定位

众所周知, 在减数第一次分裂前期发生同源染色体联会、重组的同时, 沿着同源染色体形成被称为联会复合体的庞大蛋白复合体。联会复合体是由两边的侧生组分及其中间的横向纤维组成的三层蛋白复合体^[33-34]。在大多数的真核生物中, 根据联会复合体的形成与分解, 将减数第一次分裂前期分为五个阶段: 在细线期, 联会复合体的侧生组分沿着同源染色体开始形成; 在偶线期, 横向纤维开始连接两条侧生组分, 从而同源染色体开始联会; 在粗线期, 一个完整的三层联会复合体聚合完毕, 同时同源染色体完成联会; 在双线期, 横向纤维开始脱离于染色体, 联会复合体解聚; 在终变期, 联会复合体消失于染色体着丝粒以外的其他部位, 同源染色体通过交叉点联系在一起, 形成二价体。在芽殖酵母和分裂酵母中只存在一种 α -kleisin亚基REC8。酵母REC8是在姐妹染色单体的黏连、侧生组分的形成及同源染色体的重组过程中必不可少的存在^[35-36]。在脊椎动物中存在两种 α -kleisin亚基RAD21L和REC8^[13-15]。考虑到很多脊椎动物含有此两种亚基, 可给出一个合理的推测, 即各亚基在减数分裂型染色体运动中起着各自独特的作用。据迄今为止的研究证明, 包括RAD21L和REC8等已被鉴定到的所有黏连蛋白亚基在哺乳动物减数分裂中均定位于侧生组分^[11-16,19,37], 并且, 使用KO小鼠的研究结果表示, RAD21L和REC8对侧生组分的形成有不可缺少的作用^[38]。但迄今为止, 两者如何形成联会复合体的侧生组分仍不清楚。

RONG等^[39]使用过分辨率显微镜(3-dimensional structured illumination microscopy, 3D-SIM)研究2016年发表了小鼠精母细胞中RAD21L和REC8在联会复合体上的精确定位[图3B(i)], 并首次发现, 在粗线期, 减数分裂型 α -kleisin亚基定位在侧生组分与横向纤维的连接点(间隙)上, 有趣的是, 进一步分析RAD21L与REC8定位的结果, 表明RAD21L存在于REC8的更为内侧位置[图3B(ii)]。上述结果与先前电子显微镜研究结果有相同之处, 即粗线期RAD21L与REC8定位在侧生组分的内侧^[17]。并已确认减数分裂型 α -kleisin与联会复合体蛋白1(synaptonemal

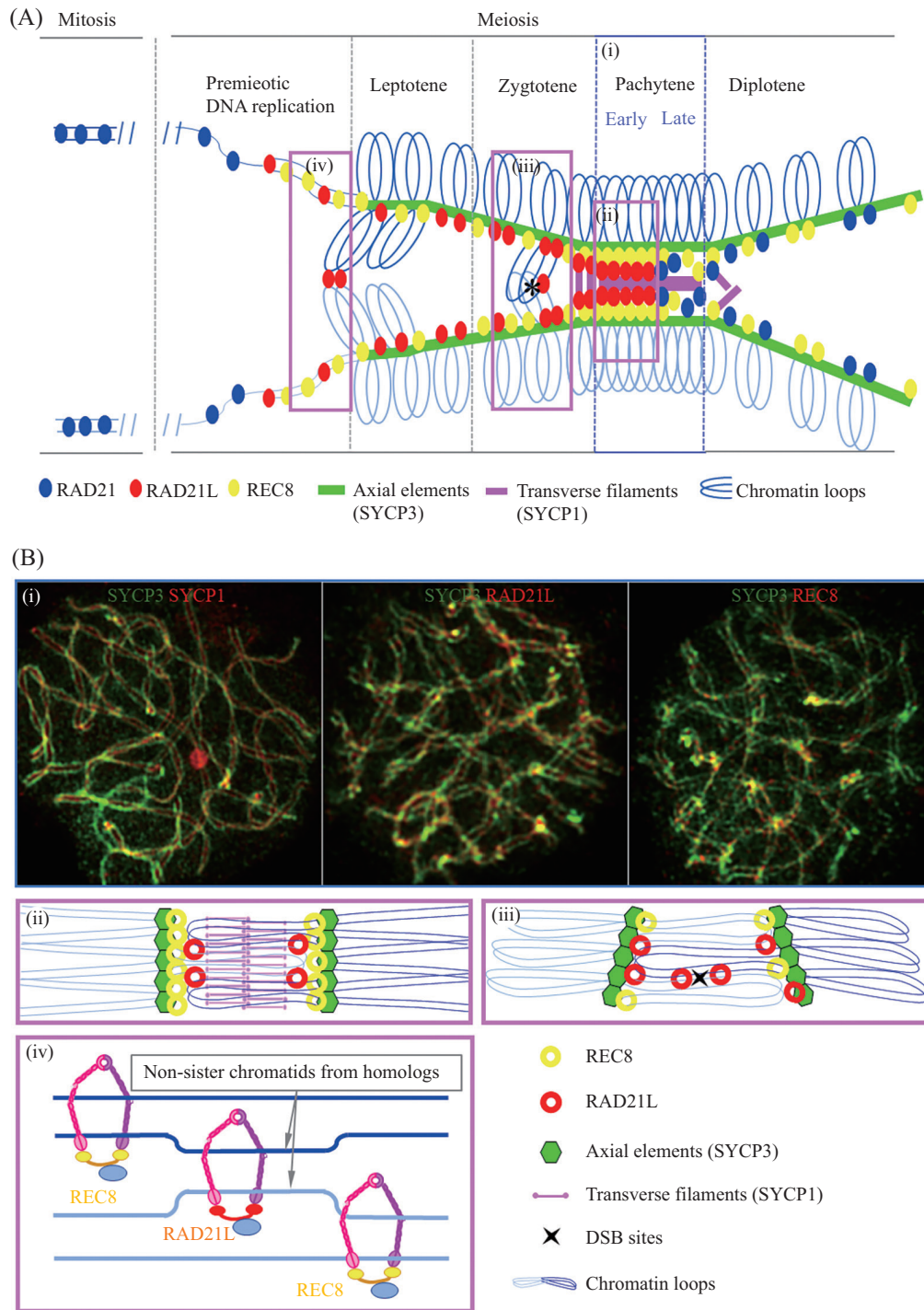
complex protein 1, SYCP1)和SYCP3共沉淀^[13,15,17]。因此, RONG等^[39]及先前的研究表明, 减数分裂型 α -kleisin亚基定位在侧生组分与横向纤维的连接点上, 作用于侧生组分与横向纤维之间的连接, 促进形成三层联会复合体结构蛋白复合体。使用酵母双杂交系统的研究结果显示, SYCP2是SYCP1与SYCP3之间的连接蛋白^[40]。因此可以判断, 减数分裂型黏连蛋白与SYCP2两者均对侧生组分和横向纤维的形成起着不可缺少的作用。最近一项使用3D-SIM对大麦生殖细胞减数分裂的研究展示了两种不同的联会复合体构造, 即每对同源染色体含有一条或两条ZYP1(横向纤维组成成分)轴型结构^[41]。但在RONG等^[39]的小鼠研究中并未观察到不同种类的联会复合体构造。上述两项研究结果产生差异可能是两种生物种内不同的横向纤维组成成分或者不同的横向纤维排列形式导致的。

RONG等^[39]又观察到, RAD21L与REC8在纵向染色体上的定位有不同之处, 且二者在同源染色体上未呈现对称性定位。此结果提示, 沿染色体轴上的RAD21L与REC8的定位各有其灵活性, 而不是固定不变的。如果该研究的观察结果真正反映了真相, 则可以否定之前的一个推论, 即沿着染色体轴的两种减数分裂型 α -kleisin的对称性分布有助于配对和联会过程中同源染色体的互相识别[图3B(iii)]^[41]。然而, 在3D-SIM研究中使用的固定处理样本对最适当浓度的抗体需求往往成为可视化细胞内全部分子的主要限制原因。尽管在不影响细胞生理学的环境下很难对所有分子进行标记, 但上述研究结果仍具有重要意义。

综上所述, 减数分裂型RAD21L与REC8定位于侧生组分和横向纤维的连接部位上, 故此说明, 这些减数分裂型黏连蛋白在哺乳动物精母细胞的联会复合体形成过程中可能作用于侧生组分和横向纤维的连接。

3 RAD21L在减数第一次分裂前期中的特殊作用

在有丝分裂和减数分裂过程中, 染色体的正确分离是延续生命的最基本且最重要的过程。在有丝分裂过程中, 姐妹染色单体的黏连对染色体的正确分离至关重要。众所周知, 在有丝分裂中通用性黏连蛋白RAD21是担任姐妹染色单体黏连的重要蛋白^[3,8,42-44]。在减数第一次分裂, 为了确保同源染色体顺利分离, 必须通过同源染色体的配对、联会及重组



A: 通用型黏连蛋白RAD21和两种减数分裂型黏连蛋白RAD21L、REC8在减数第一分裂前期出现在染色体上的时期。B(i): 采用小鼠粗线期精母细胞进行免疫荧光染色技术的3D-SIM图片。左: 联会复合体(绿色为侧生组分, 红色为横向纤维); 中央: 绿色为侧生组分, 红色为黏连蛋白RAD21L; 右: 绿色为侧生组分, 红色为黏连蛋白REC8。B(ii): RAD21L和REC8在哺乳动物粗线期精母细胞染色体上的精确定位图解。B(iii): RAD21L和REC8在哺乳动物偶线期精母细胞的未联会染色体上的精确定位图解。B(iv): 在哺乳动物前减数分裂期对同源染色体识别的RAD21L作用图解。

A: the period at which the ubiquitous cohesin RAD21 and the two meiotic cohesins RAD21L and REC8 appear on chromosomes during prophase I. B(i): mouse spermatocytes at the pachytene stage were immunofluorescently labeled with anti-SYCP3 (the main component of axial elements) (green in the left image) and anti-SYCP1 (the main component of transverse filaments) (red in the left image), anti-RAD21L (red in the middle image), and anti-REC8 (red in the right image) antibodies. Subsequently, the signals were observed by 3D-SIM. B(ii): diagram illustrating the precise positioning of meiotic cohesins on the synaptonemal complex at pachytene stage in mammals. B(iii): diagram illustrating the precise positioning of RAD21L on unsynapsed axial elements at zygotene stage in mammals. B(iv): diagram illustrating the RAD21L function on the homologous chromosome recognition during mammalian premeiotic stage.

图3 哺乳动物联会复合体上黏连蛋白的精确定位示意图

Fig.3 Diagram illustrating the precise positioning of meiotic cohesins on synaptonemal complex in mammals

等一系列减数分裂型染色体运动来建立同源染色体的结合(homologous chromosome association)^[32-33]。目前普遍认为, DNA双链断裂(double strand breaks, DSB)通过DNA序列的同源性搜索来促进同源染色体配对。然而, 独立于DSB的配对机制也被报道在包括哺乳动物在内的各种生物物种当中^[34,17,45]。同源染色体配对和排列的第一步是端粒附着在核膜上^[46-47]。端粒引导的核运动及被称为“花束”的染色体极化排列有助于同源染色体排列、配对和联会^[33-34,47-48]。这种染色体运动是由减数分裂特异性端粒结合蛋白介导的, 端粒结合蛋白形成复合物并附着在核膜上^[49-51]。黏连蛋白亚基STAG3介导染色体轴和端粒结合蛋白TERB1(TRF1-binding protein)之间的连接^[50]。因此, 端粒-黏连蛋白的连接传递了染色体运动的驱动力。端粒导致的核运动、DSB依赖性重组、联会复合体的聚合及姐妹染色单体的黏连等多个机制有助于同源染色体联会^[34,46]。那么同源染色体到底如何进行相互识别和联会? 解开此谜题是对同源染色体的正确分离机制铺垫重要的基础知识。

不同于其他减数分裂型黏连蛋白亚基, RAD21L仅在减数第一次分裂前期表达。因此, RAD21L是专门作用于建立同源染色体之间联会的一种特殊型黏连蛋白亚基^[15]。近期, 使用几种KO小鼠的研究同样与此观点一致, 即RAD21L和REC8在生物体内具有不同的功能^[17]。在减数分裂过程中, 并非仅仅RAD21L作用于同源染色体的联会过程, 还有其他黏连蛋白亚基、联会复合体组成成分及DSB修复蛋白等众多蛋白质与分子参与其中。因此, 科学家们关注的问题是, 与这些其他蛋白与分子相比, RAD21L在同源染色体联会过程中发挥着主导作用? 还是辅助作用?

据最新报道, RONG等^[52]发现, RAD21L在同源染色体联会过程中具有特殊作用。其研究中采用的体细胞完全排除了在染色体运动中其他减数分裂型蛋白与分子的存在, 主要分析了当RAD21L异位表达在体细胞核内时对染色体运动的影响。该研究发现, 在表达RAD21L-GFP的体细胞核内观察到代表同源染色体的FISH荧光信号之间距离缩短, 而表达其他黏连蛋白亚基的核内FISH荧光信号之间距离却无显著变化, 未观察到同样现象说明, RAD21L的异位表达足以促进体细胞内同源染色体的接近。该研究的进一步分析发现, RAD21L的N末端翼螺旋结

构域缺损使其无法形成完整的黏连蛋白复合体, 失去拉近同源染色体间距的能力。在体细胞内形成一个完整的RAD21L黏连蛋白复合体是促进同源染色体接近的必需条件。这一现象类似于减数分裂过程中同源染色体的配对。可推断, RAD21L通过结合两条来源于同源染色体的非姐妹染色单体, 从而促进同源染色体的相互识别[图3B(iv)]。当然, 也无法否定另一种可能性, 即RAD21L缺损的N末端翼螺旋结构域很有可能是对RAD21L的功能必不可少的部分。但无论如何, 在这两种情况下, RONG等^[52]的研究对RAD21L未被证明的功能提供了崭新的、有价值的信息。

RAD21L拉近同源染色体间距似乎类似于减数第一次分裂前期中通常看到的染色体运动。有学者认为, RAD21L对于几个减数分裂型染色体运动, 如同源染色体的配对、联会及重组是必不可少的^[32]。另外, 从*Rad21l Rec8*双基因敲除精母细胞中侧生组分的严重残缺结果看出, RAD21L还会与REC8协作, 促进侧生组分的形成^[37]。然而, RONG等^[52]的研究并未观察到表达RAD21L的体细胞核内形成如黏连蛋白核(cohesin cores)、侧生组分或横向纤维等任何特殊染色体轴。同源染色体的接近可能相当于在前细线期(pre-leptotene stage)或早期细线期配对的初始阶段。在以上背景下, 最近使用几种KO小鼠的研究表明, 独立于端粒导致的核运动、DSB等的同源染色体识别及配对过程需要RAD21L参与, 但不需要REC8^[17]。RONG等^[52]的发现同样强烈支持此观点。因为在体细胞中包括“花束”排列的Spo11介导DSB形成和端粒导致的核运动均不存在。但依然存在其他可能性, 即在体外培养体细胞中经常观察到Spo11独立于DSB促进RAD21L的功能。RAD21L通过与其他减数分裂型黏连蛋白亚基(SMC1 β 、STAG3)以及通用性黏连蛋白亚基(SMC1 α 、SMC3、STAG1/STAG2)结合而形成多种类型的黏连蛋白复合体^[14-15]。因此, 很难断定到底哪一种RAD21L黏连蛋白复合体是对同源染色体配对所必需的。RONG等^[52]利用体细胞进行的异位表达实验回避这一问题, 并提示RAD21L通过与SMC1 α 、SMC3和STAG1或STAG2形成的黏连蛋白复合体促进同源染色体的接近。该复合体排除了其他减数分裂型黏连蛋白亚基的参与。那么, RAD21L到底如何识别同源染色体并在它们之间建立结合? 这是在未来的研究中仍

需要去探讨解决的重要问题。

综上所述, 单一减数分裂型基因产物, RAD21L的异位表达, 能促进同源染色体的接近。这一现象类似于减数分裂过程中同源染色体配对。

4 结语和展望

如上所述, 在哺乳动物生殖细胞中, 减数分裂型黏连蛋白复合体在染色体轴的形成、同源染色体的结合、重组起着关键作用, 而这些往往都不能被有丝分裂型黏连蛋白所取代。在生殖细胞中这些特异功能由黏连蛋白的减数分裂型亚基赋予, 尤其是kleisin亚基REC8和RAD21L, 在减数第一次分裂过程中组成并提供了不同功能和特异性的黏连蛋白复合体。在真核生物体中, 含有REC8的黏连蛋白复合体(REC8型黏连蛋白)在很大程度上有助于姐妹染色单体的黏连。相比之下, 含有RAD21L的黏连蛋白复合体(RAD21L型黏连蛋白)是一种非典型的黏连蛋白, 它对姐妹染色单体的黏连作用较小, 而在同源染色体相互作用中具有更具体的作用。RAD21L在减数第一次分裂前期各阶段, 甚至减数分裂开始之前的前细线期起着不可缺少的重要作用: 在前细线期主要作用在同源染色体之间的互相识别; 在细线期主要构建联会复合体的侧生组分结构, 从而建立同源染色体的联会; 在偶线期开始连接联会复合体的侧生组分和横向纤维结构, 从而促进同源染色体的配对及重组; 在粗线期完整的连接侧生组分和横向纤维, 从而协助联会复合体的聚合及DSB的修复。但RAD21L在减数第一次分裂过程中的作用机制研究仍处于起步阶段, 其在减数分裂早期对同源染色体相互识别的作用机制尚需要大量的实验支持。

目前, 另外还有几个问题需要阐明, REC8型和RAD21L型黏连蛋白分别定位在染色体上不同的位置, 这说明两者具有其固有的加载位点, 并形成不同的黏连蛋白富集区, 但构成这些富含黏连蛋白结构域的主要DNA序列或负荷因子仍待确定。此外, 尽管REC8介导的姐妹染色单体之间黏连的建立依赖于DNA复制, 但RAD21L介导的来源于同源染色体的非姐妹染色单体之间的黏连依赖于DSB。RAD21L介导的黏连机制是一个有待解开的重要科学谜团。鉴于减数分裂型黏连蛋白的缺失与年龄相关非整倍体有关的报告, 在雌性减数分裂停滞细胞中如何能长时间保持姐妹染色单体黏连是一个非常

有趣的未解之谜。进一步的研究将有助于揭示雌性减数分裂型姐妹染色单体黏连的其他机制及其在减数分裂过程中染色体动态变化的作用机理。

参考文献 (References)

- [1] HIRANO T. At the heart of the chromosome: SMC proteins in action [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2006, 7(5): 311-22.
- [2] NASMYTH K, HAERING C H. Cohesin: its roles and mechanisms [J]. *Annu Rev Genet*, 2009, 43: 525-58.
- [3] LOSADA A, HIRANO M, HIRANO T. Identification of *Xenopus* SMC protein complexes required for sister chromatid cohesion [J]. *Genes Dev*, 1998, 12(13): 1986-97.
- [4] TÓTH A, CIOSK R, UHLMANN F, et al. Yeast cohesin complex requires a conserved protein, Eco1p (Ctf7), to establish cohesion between sister chromatids during DNA replication [J]. *Genes Dev*, 1999, 13(3): 320-33.
- [5] SUMARA I, VORLAUFER E, GIEFFERS C, et al. Characterization of vertebrate cohesin complexes and their regulation in prophase [J]. *J Cell Biol*, 2000, 151(4): 749-61.
- [6] ANDERSON D E, LOSADA A, ERICKSON H P, et al. Condensin and cohesin display different arm conformations with characteristic hinge angles [J]. *J Cell Biol*, 2002, 156(3): 419-24.
- [7] HAERING C H, LÖWE J, HOCHWAGEN A, et al. Molecular architecture of SMC proteins and the yeast cohesin complex [J]. *Mol Cell*, 2002, 9(4): 773-88.
- [8] HIRANO T. The ABCs of SMC proteins: two-armed ATPases for chromosome condensation, cohesion, and repair [J]. *Genes Dev*, 2002, 16(4): 399-414.
- [9] NASMYTH K, HAERING C H. The structure and function of SMC and kleisin complexes [J]. *Annu Rev Biochem*, 2005, 74: 595-648.
- [10] GRUBER S, HAERING C H, NASMYTH K. Chromosomal cohesin forms a ring [J]. *Cell*, 2003, 112(6): 765-77.
- [11] REVENKOVA E, EIJEPE M, HEYTING C, et al. Novel meiosis-specific isoform of mammalian SMC1 [J]. *Mol Cell Biol*, 2001, 21(20): 6984-98.
- [12] EIJEPE M, OFFENBERG H, JESSBERGER R, et al. Meiotic cohesin REC8 marks the axial elements of rat synaptonemal complexes before cohesins SMC1beta and SMC3 [J]. *J Cell Biol*, 2003, 160(5): 657-70.
- [13] LEE J, IWAI T, YOKOTA T, et al. Temporally and spatially selective loss of Rec8 protein from meiotic chromosomes during mammalian meiosis [J]. *J Cell Sci*, 2003, 116(Pt 13): 2781-90.
- [14] ISHIGURO K, KIM J, FUJIYAMA-NAKAMURA S, et al. A new meiosis-specific cohesin complex implicated in the cohesin code for homologous pairing [J]. *EMBO Rep*, 2011, 12(3): 267-75.
- [15] LEE J, HIRANO T. RAD21L, a novel cohesin subunit implicated in linking homologous chromosomes in mammalian meiosis [J]. *J Cell Biol*, 2011, 192(2): 263-76.
- [16] PRIETO I, SUJA J A, PEZZI N, et al. Mammalian STAG3 is a cohesin specific to sister chromatid arms in meiosis I [J]. *Nat Cell Biol*, 2001, 3(8): 761-6.
- [17] ISHIGURO K, KIM J, SHIBUYA H, et al. Meiosis-specific cohesin mediates homolog recognition in mouse spermatocytes [J]. *Genes Dev*, 2014, 28(6): 594-607.

- [18] ISHIGURO K. The cohesin complex in mammalian meiosis [J]. *Genes Cells*, 2019, 24(1): 6-30.
- [19] EIJEPE M, HEYTING C, GROSS B, et al. Association of mammalian SMC1 and SMC3 proteins with meiotic chromosomes and synaptonemal complexes [J]. *J Cell Sci*, 2000, 113(Pt 4): 673-82.
- [20] REVENKOVA E, EIJEPE M, HEYTING C, et al. Cohesin SMC1 beta is required for meiotic chromosome dynamics, sister chromatid cohesion and DNA recombination [J]. *Nat Cell Biol*, 2004, 6(6): 555-62.
- [21] BRIÑO-ENRÍQUEZ M A, MOAK S L, TOLEDO M, et al. Cohesin removal along the chromosome arms during the first meiotic division depends on a NEK1-PP1 γ -WAPL axis in the mouse [J]. *Cell Rep*, 2016, 17(4): 977-86.
- [22] BUHEITEL J, STEMMANN O. Prophase pathway-dependent removal of cohesin from human chromosomes requires opening of the SMC3-Scc1 gate [J]. *EMBO J*, 2013, 32(5): 666-76.
- [23] CHALLA K, LEE M S, SHINOHARA M, et al. Rad61/Wpl1 (Wapl), a cohesin regulator, controls chromosome compaction during meiosis [J]. *Nucleic Acids Res*, 2016, 44(7): 3190-203.
- [24] CRAWLEY O, BARROSO C, TESTORI S, et al. Cohesin-interacting protein WAPL-1 regulates meiotic chromosome structure and cohesion by antagonizing specific cohesin complexes [J]. *Elife*, 2016, 5: e10851.
- [25] DE K, STERLE L, KRUEGER L, et al. Arabidopsis thaliana WAPL is essential for the prophase removal of cohesin during meiosis. *PLoS Genet*, 2014, 10(7): e1004497.
- [26] KUDO N R, ANGER M, PETERS A H, et al. Role of cleavage by separase of the Rec8 kleisin subunit of cohesin during mammalian meiosis I [J]. *J Cell Sci*, 2009, 122(15): 2686-98.
- [27] BISWAS U, WETZKER C, LANGE J, et al. Meiotic cohesin SMC1beta provides prophase I centromeric cohesion and is required for multiple synapsis-associated functions [J]. *PLoS Genet*, 2013, 9(12): e1003985.
- [28] BISWAS U, STEVENSE M, JESSBERGER R. SMC1 α substitutes for many meiotic functions of SMC1 β but cannot protect telomeres from damage [J]. *Curr Biol*, 2018, 28(2): 249-61.
- [29] HOPKINS J, HWANG G, JACOB J, et al. Meiosis-specific cohesin component, Stag3 is essential for maintaining centromere chromatid cohesion, and required for DNA repair and synapsis between homologous chromosomes [J]. *PLoS Genet*, 2014, 10(7): e1004413.
- [30] WOLF P G, CUBA RAMOS A, KENZEL J, et al. Studying meiotic cohesin in somatic cells reveals that Rec8-containing cohesin requires Stag3 to function and is regulated by Wapl and sororin [J]. *J Cell Sci*, 2018, 131(11): jcs212100.
- [31] XU H, BEASLEY M D, WARREN W D, et al. Absence of mouse REC8 cohesin promotes synapsis of sister chromatids in meiosis [J]. *Dev Cell*, 2005, 8(6): 949-61.
- [32] HERRÁN Y, GUTIÉRREZ-CABALLERO C, SÁNCHEZ-MARTÍN M, et al. The cohesin subunit RAD21L functions in meiotic synapsis and exhibits sexual dimorphism in fertility [J]. *EMBO J*, 2011, 30(15): 3091-105.
- [33] PAGE S L, HAWLEY R S. The genetics and molecular biology of the synaptonemal complex [J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2004, 20: 525-58.
- [34] ZICKLER D, KLECKNER N. Recombination, pairing, and synapsis of homologs during meiosis [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2015, 7(6): a016626.
- [35] KLEIN F, MAHR P, GALOVA M, et al. A central role for cohesins in sister chromatid cohesion, formation of axial elements, and recombination during yeast meiosis [J]. *Cell*, 1999, 98(1): 91-103.
- [36] WATANABE Y, NURSE P. Cohesin Rec8 is required for reductional chromosome segregation at meiosis [J]. *Nature*, 1999, 400(6743): 461-4.
- [37] PRIETO I, PEZZI N, BUESA J M, et al. STAG2 and Rad21 mammalian mitotic cohesins are implicated in meiosis [J]. *EMBO Rep*, 2002, 3(6): 543-50.
- [38] LLANO E, HERRÁN Y, GARCÍA TUÑÓN I, et al. Meiotic cohesin complexes are essential for the formation of the axial element in mice [J]. *J Cell Biol*, 2012, 197(7): 877-85.
- [39] RONG M, MATSUDA A, HIRAOKA Y, et al. Meiotic cohesin subunits RAD21L and REC8 are positioned at distinct regions between lateral elements and transverse filaments in the synaptonemal complex of mouse spermatocytes [J]. *J Reprod Dev*, 2016, 62(6): 623-30.
- [40] WINKEL K, ALSHEIMER M, OLLINGER R, et al. Protein SYCP2 provides a link between transverse filaments and lateral elements of mammalian synaptonemal complexes [J]. *Chromosoma*, 2009, 118(2): 259-67.
- [41] PHILLIPS D, NIBAU C, WNETRZAK J, et al. High resolution analysis of meiotic chromosome structure and behavior in Barley (*Hordeum vulgare* L.) [J]. *PLoS One*, 2012, 7(6): e39539.
- [42] NASMYTH K. Disseminating the genome: joining, resolving, and separating sister chromatids during mitosis and meiosis [J]. *Annu Rev Genet*, 2001, 35: 673-745.
- [43] JESSBERGER R. The many functions of SMC proteins in chromosome dynamics [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2002, 3(10): 767-78.
- [44] HAGSTROM K A, MEYER B J. Condensin and cohesin: more than chromosome compactor and glue [J]. *Nat Rev Genet*, 2003, 4(7): 520-34.
- [45] BOATENG K A, BELLANI M F, GREGORETTI I V, et al. Homologous pairing preceding SPO11-mediated double-strand breaks in mice [J]. *Dev Cell*, 2013, 24(2): 196-205.
- [46] HIRAOKA Y, DERNBURG A F. The SUN rises on meiotic chromosome dynamics [J]. *Dev Cell*, 2009, 17(5): 598-605.
- [47] SCHERTHAN H. A bouquet makes ends meet [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2001, 2(8): 621-7.
- [48] ZICKLER D, KLECKNER N. Meiotic chromosomes: integrating structure and function [J]. *Annu Rev Genet*, 1999, 33: 603-754.
- [49] SHIBUYA H, HERNANDEZ-HERNANDEZ A, MORIMOTO A, et al. MAJIN links telomeric DNA to the nuclear membrane by exchanging telomere cap [J]. *Cell*, 2015, 163(5): 1252-66.
- [50] SHIBUYA H, WATANABE Y. The meiosis-specific modification of mammalian telomeres [J]. *Cell Cycle*, 2014, 13(13): 2024-8.
- [51] ZHANG J, TU Z, WATANABE Y, et al. Distinct TERB1 domains regulate different protein interactions in meiotic telomere movement [J]. *Cell Rep*, 2017, 21(7): 1715-26.
- [52] RONG M, MIYAUCHI S, LEE J. Ectopic expression of meiotic cohesin RAD21L promotes adjacency of homologous chromosomes in somatic cells [J]. *J Reprod Dev*, 2017, 63(3): 227-34.