真核生物集缩素SMC2/SMC4异二聚体的 结构解析研究进展

王洪振^{1,2} 杨斯涵¹ 李桂英^{2*}

(¹吉林师范大学生命科学学院,四平 136000; ²吉林大学分子酶学工程教育部重点实验室,吉林大学生命科学学院,长春 130012)

摘要 真核生物集缩素(condensin)的主要作用是在细胞周期过程中调控染色体的动态变化。 它是一种含5个亚基的蛋白质,由1个起核心催化作用的SMC2(structure maintenance of chromosomes 2)/ SMC4异二聚体和3个起调节作用的非SMC亚基组成。目前,关于集缩素中SMC2/SMC4异二聚体的 体内构象和分子作用机制仍不清楚。最近,对SMC2/SMC4异二聚体的结构解析取得许多新进展。该 文在简要介绍SMC蛋白的基本结构、真核生物集缩素的发现、真核生物集缩素的结构组成的基础上, 对近年来SMC2/SMC4异二聚体的结构解析的研究进展作一综述,以期为相关研究提供参考。

关键词 SMC蛋白; SMC2/SMC4异二聚体; 集缩素; 结构解析

The Progress of Structure Analysis of SMC2/SMC4 Heterodimer of Eukaryotic Condensin

Wang Hongzhen^{1,2}, Yang Sihan¹, Li Guiying^{2*}

(¹School of Life Sciences, Jilin Normal University, Siping 136000, China; ²Key Laboratory for Molecular Enzymology and Engineering of The Ministry of Education, School of Life Sciences, Jilin University, Changchun 130012, China)

Abstract The main role of eukaryotic condensin is to regulate the chromosome behavior during cell cycle. It is a pentameric protein complex that comprises a core catalytic SMC2/SMC4 heterodimer and three regulatory non-SMC subunits. At present, it is still unclear about the conformation *in vivo* and molecular mechanism of SMC2/SMC4 heterodimer of eukaryotic condensin. Recently, many novel progresses have been made in the studies of the structure analysis of SMC2/SMC4 heterodimer. This paper reviewed research progresses of the structure analysis of SMC2/SMC4 heterodimer in recent years in order to provide references to related study on the basis of briefly introduce of primary structure of SMC proteins, the found of eukaryotic condensin and structure and composition of eukaryotic condensin.

的蛋白质, 被命名为染色体结构维持蛋白(structure

maintenance of chromosomes, SMC)^[1-4]。此后, 在多种生物中都发现存在这一类讲化上保守的蛋白质,

Keywords SMC protein; SMC2/SMC4 heterodimer; condensin; structural analysis

在有丝分裂染色体集缩和分离的研究过程中, 人们分别通过细菌和酵母的遗传突变及非洲爪蟾卵 母细胞提取物体外染色体装配实验鉴定出一类新

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.31570934)

*Corresponding author. Tel: +86-431-85155222, E-mail: ligy@jlu.edu.cn

网络出版时间: 2018-03-08 16:44:04 URL: http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20180308.1643.002.html

国家自然科学基金(批准号: 31570934)资助的课题

^{*}通讯作者。Tel: 0431-85155222, E-mail: ligy@jlu.edu.cn

Received: October 20, 2017 Accepted: December 19, 2017

构成了SMC蛋白家族^[5-8]。目前发现,在真核生物中 存在6种SMC蛋白,组成3种异二聚体核心,可形成 3种具有不同功能的蛋白质复合物。其中, SMC1/ SMC3异二聚体参与形成黏着素(cohesin)、SMC2/ SMC4异二聚体参与形成集缩素(condensin), SMC5/ SMC6异二聚体参与形成DNA修复复合物^[9-11]。真核 生物集缩素(condensin)的主要作用是在细胞周期过 程中调控染色体的动态变化。它是一种五亚基蛋白 质复合物,由1个起核心催化作用的SMC2/SMC4异 二聚体和3个起调节作用的非SMC亚基组成。目前 关于集缩素中SMC2/SMC4异二聚体的体内构象和 分子作用机制仍不清楚。最近,对SMC2/SMC4异二 聚体的结构解析取得许多新进展。本文在简要介绍 SMC蛋白的基本结构、真核生物集缩素的发现、真 核生物集缩素的结构组成基础上,对近年来SMC2/ SMC4异二聚体的结构解析的研究进展作一综述,以 期为相关研究提供参考。

1 SMC蛋白的基本结构

SMC蛋白在进化上是保守的,从细菌到人中的 SMC蛋白都具有基本的结构,含有5个不同的结构 域^[12](图1)。SMC蛋白由1000至1400个氨基酸组成。 其N-端结构域(约含160个氨基酸)和C-末端结构域 (约含150个氨基酸)高度保守,分别含有Walker A和 Walker B结构域,中间是中度保守的非螺旋的"铰 链"(hinge)结构域,由2个长的卷曲螺旋分别与N-端 和C-端连接,这2个长的卷曲螺旋也被称为SMC蛋白 的两条臂。

2 真核生物集缩素的发现

真核生物集缩素是在体外重建有丝分裂染色体的过程中发现的。1994年, Hirano等^[4]在非洲爪 蟾卵母细胞提取物中体外装配有丝分裂染色体, 实验中鉴定出两种非洲爪蟾染色体结合蛋白C和 E,简称为XCAP-C和XCAP-E(XCAP代表*Xenopus* chromosome-associated proteins),通过数据库搜索发现,XCAP-C和XCAP-E都是SMC蛋白家族的成员。1997年,Hirano等^[13]进一步报道,在爪蟾卵母细胞提取物中用免疫共沉淀的方法得到两种蛋白质复合物,即8S复合物和13S复合物。8S复合物含有XCAP-C和XCAP-E,即SMC2/SMC4异二聚体,而13S复合物除了含有XCAP-C和XCAP-E,还含有其他3个非SMC亚基XCAP-D2、XCAP-G和XCAP-H,他们首次将这种含5个亚基的蛋白质复合物命名为集缩素(condensin)。抗体阻断和免疫缺失实验表明集缩素对于体外有丝分裂染色体结构的建立和维持都是需要的。

1998年, Schmiesing等^[14]通过多肽测序和定位 分析显示, hCAP-C/hCAP-E是非洲爪蟾XCAP-C/ CAP-E的人同源物,且在HeLa细胞提取物中的实 验表明两种蛋白质互相结合形成异二聚体。2000 年, Schmiesing等^[15]进一步在HeLa细胞提取物中鉴 定出一种155 kDa的蛋白质,称为集缩相关的SMC 结合蛋白1(condensation-related SMC-associated protein 1, CNAP1)。CNAP1是爪蟾集缩素亚基 XCAP-D2的人同源蛋白质,表明在人细胞中存在一 种集缩素复合物。2001年,Kimura等^[16]首次报道纯 化出一种13S人集缩素,含有2个SMC亚基hCAP-C 和hCAP-E和3个非SMC亚基(hCAP-D2/CNAP1、 hCAP-G和hCAP-H/BRRN),并证明人集缩素和爪蟾 集缩素在结构和功能方面都很保守。此集缩素后来 被称为集缩素I^[17]。

2003年, Hirano实验室的Ono等^[17]首次报道在 人细胞中存在另一种集缩素,称为集缩素II。集缩 素I和集缩素II共用SMC2/SMC4异二聚体(hCAP-C/ SMC4和hCAP-E/SMC2),但集缩素II有另一套与集 缩素I非SMC亚基(hCAP-D2、hCAP-G和hCAP-H) 高度同源的蛋白质,分别是hCAP-D3、hCAP-H2和





hCAP-G2。至此,在真核细胞中发现存在两种集缩素,分别是集缩素I和集缩素II。

随着时间的推移,在不同生物中发现存在集缩素I和集缩素II及其亚基的报道逐渐增多^[18-20]。

3 真核生物集缩素的结构组成

现有研究结果表明, 原核生物和古细菌只表达 一种SMC蛋白, 在铰链区二聚化形成一种同二聚体, 具有原始形式的集缩素。而大多数真核生物具有 两种集缩素, 分别称为集缩素I和集缩素II。目前发 现芽殖酵母和裂殖酵母中只存在集缩素I。果蝇中 存在两种集缩素, 但果蝇的集缩素II中缺少CAP-G2 亚基^[21]。到目前为止还没有发现只存在集缩素II的 生物^[22]。

当前对于真核生物集缩素的结构组成的认识, 综合了来自原核生物和其他模式生物如酵母、线虫、 果蝇、爪蟾、小鼠及人集缩素的结构的研究成果。

3.1 真核生物集缩素的亚基组成具有进化保守性

真核生物集缩素I和集缩素II的5个亚基在不同 生物中分别都具有高度的进化保守性,其中除了2个 SMC亚基外,其他3个亚基可归为2种不同的蛋白质 家族^[23]。集缩素I中的非SMC亚基CAP-H和集缩素II 中的非SMC亚基CAP-H2属于Kleisin蛋白质家族^[24]。 而集缩素I中2个非SMC亚基CAP-D2和CAP-G、集 缩素II中2个非SMC亚基CAP-D3(NCAPD3)和CAP-G2(NCAPG2)属于HEAT重复蛋白(HEAT repeat proteins)^[25-26]。

3.2 真核生物集缩素SMC2/SMC4异二聚体的基本结构

2000年, Kimura等^[27]在体外实验中发现, 集缩 素中的8S SMC2/SMC4异二聚体是核心亚复合物, 在很大程度上决定了集缩素复合物的功能, 而3个非 SMC亚基组成的11S亚复合物只起调节作用。2003 年, Ono等^[17]也发现, 在人细胞中集缩素I和集缩素II 的SMC核心亚基在建立有丝分裂染色体结构中起非 常重要的作用。因此, 关于集缩素中的SMC2/SMC4 异二聚体的结构, 人们进行了不断地解析。

原核生物SMC同二聚体的结构解析为真核生物SMC异二聚体的结构研究奠定了坚实的基础。原核生物同二聚体的结构研究不仅证明SMC同二聚体的两条臂是反向平行的,而且证明SMC同二聚体的二聚化是由铰链区介导的。

1998年, Melby等^[28]证明, 枯草杆菌(Bacillus subtilis)的SMC(简称BsSMC)同二聚体的两条卷曲 螺旋臂是反向平行的, 推测真核生物SMC异二聚 体的臂也是反向平行的。2001年, Lowe等^[29]通过 晶体结构研究进一步证明海栖热袍菌(Thermotoga maritima)的SMC蛋白的N-端和C-端邻近形成了 功能性的ATP酶, 因此, SMC蛋白属于ABC(ATPbinding cassette)ATP酶超家族。

2001年, Hirano等^[30]分析了枯草杆菌的BsSMC 蛋白的两种二聚化模型(图2)。模型I(model I)由 Melby等^[28]提出,即2个SMC亚基通过全长的卷曲螺旋 相互作用被认为是非常稳定的。模型II(model II)是 由Hirano等^[30]提出,即每个SMC亚基卷曲螺旋臂分 子内折叠形成反向平行,再由中间铰链结构域介导 形成二聚化。2002年,Hirano等^[31]进一步证明枯草 杆菌BsSMC的二聚化是由2个亚基的铰链区介导的, 而且这种结构在进化上是保守的,在真核生物集缩 素SMC2/SMC4异二聚体的二聚化也是由铰链区介 导的。不仅如此,他们的研究还发现铰链区不仅是 SMC二聚化的位点,更是与DNA发生动态相互作用 的位点。

2002年, Anderson等^[32]用透射电镜分别观察了 人集缩素I和爪蟾集缩素I, 电镜显微图像显示集缩 素SMC蛋白异二聚体表现出高度特异的"V"形结构, "V"形的顶端是封闭的二聚化的两个SMC蛋白的铰 链结构域(hinge), "V"形的两边分别是2个SMC蛋白 的卷曲螺旋的"臂", 而"V"形的远端则是2个SMC蛋 白能够结合ATP的头部结构域。

2002年, Haering等^[33]研究表明, 海栖热袍菌 (*Thermotoga maritima*)SMC蛋白在铰链结构域折叠 形成分子内卷曲螺旋(intramolecular coiled coils)。 他们利用酵母黏着素SMC1/SMC3异二聚体为实验 材料进一步证明, 2个SMC蛋白的异二聚化仅由每个 SMC蛋白的铰链结构域所介导。

因此,由Hirano等^[30]提出的模型II的观点得到越 来越多的实验支持。每个SMC亚基可分为三部分, 即铰链区、分子内折叠反向平行的卷曲螺旋区和 位于末端的头部结构域(由SMC亚基的N-端结构域 和C-端结构域组成)。现在真核生物集缩素SMC2/ SMC4异二聚体是由每个亚基的铰链区介导形成二 聚化的观点得到普遍认同。





3.3 真核生物集缩素全复合物的结构

如前所述,集缩素I中的5个亚基形成2个亚复合物,分别是8S核心亚复合物和11S调节亚复合物^[27]。 2002年,Anderson等^[32]的电镜实验结果表明,由非 SMC亚基形成球形复合物不与SMC蛋白异二聚体 的铰链区结合,而是与SMC蛋白异二聚体远端的 头部结构域结合从而形成集缩素I全复合物。同年, Yoshimura等^[34]首次用原子力显微镜观察了裂殖酵 母(*schizosaccharomyces pombe*)集缩素的结构,实验 结果表明,非SMC亚基三聚体与SMC异二聚体的头 部结合,形成一个更大的头部。

2007年, Onn等^[26]利用重组人集缩素亚基进行 蛋白质-蛋白质结合实验(protein-protein interaction assays)揭示出人集缩素I和集缩素II中每个亚基的几 何结构, 而且集缩素I和集缩素II具有相同的亚基排 列。

当前,对真核生物集缩素I和集缩素II全复合物

的组成和结构的认识如下所述。集缩素I和集缩素II 共用SMC2/SMC4异二聚体,Kleisin亚基(集缩素I中 的CAP-H或集缩素II中的CAP-H2)的N-端部分将第 一个HEAT亚基(集缩素I中的CAP-D2或集缩素II中 的CAP-D3)连接到SMC2,而kleisin亚基的C-端部分 将第2个HEAT亚基(集缩素I中的CAP-G或集缩素II 中的CAP-G2)连接到SMC4。SMC异二聚体和HEAT 亚基之间没有直接的相互作用,表明Keisin亚基在全 复合物的装配中起关键作用。5个亚基的集缩素全 复合物含有3个结构域。集缩素I和集缩素II特点如 下:(1)每个SMC亚基的头部形成ATP酶,再结合其 他3个亚基;(2)长的反向平行的卷曲螺旋区;(3)铰链 区介导SMC2/SMC4的异二聚化^[35](图3)。

4 真核生物集缩素SMC2/SMC4异二聚体的结构解析的研究进展

SMC2/SMC4蛋白异二聚体在真核生物集缩素

的结构组织和生物学功能中都具有非常重要的作用。近年来,科学家们一直致力于进一步解析真核 生物集缩素SMC2/SMC4异二聚体的结构,以期进一 步了解其作用机制。这方面的研究主要集中在对真 核生物集缩素SMC2/SMC4异二聚体铰链区和卷曲 螺旋区(或臂)的解析,近年来发表的有关文献如表1 所示。

4.1 真核生物集缩素SMC2/SMC4异二聚体铰链 区与原核生物SMC同二聚体铰链区存在重大差异

2002年, Haering等^[33]研究表明, 原核生物海栖 热袍菌(*Thermotoga maritima*)SMC铰链结构域的二 聚化是通过两个结合面(two dimerization interfaces) 形成同二聚体。而2010年, Griese等^[36]研究小鼠集 缩素SMC2/SMC4异二聚体的铰链结构域时发现, 真核生物集缩素SMC2/SMC4异二聚体的二聚化只 需一个结合面(one interface)就可以完成。一个完 整的结合面就足以支持真核集缩素SMC2/SMC4 异二聚体的二聚化和结构的灵活性。他们还发现, SMC4亚基的铰链区的结构特征与原核生物的不同, 可能与真核生物集缩素所特有的功能有关。他们 还发现, 在两个亚基的结合面中起结合作用的氨基 酸残基大多数是保守的, 但较少的非保守的氨基酸 残基就可以产生真核生物SMC亚基异二聚化的特异性。

4.2 真核生物集缩素SMC2/SMC4异二聚体的卷曲螺旋区存在特异的开放构象

2015年, Soh等^[37]进一步研究了枯草杆菌集缩素 和芽殖酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)SMC2/SMC4 异二聚体的长卷曲螺旋(约110个氨基酸残基)结构, 证明枯草杆菌集缩素卷曲螺旋区和芽殖酵母SMC2/ SMC4异二聚体的卷曲螺旋区都形成了棒状结构 (rod-like structures)。当ATP结合到SMC二聚体的头 部结构域而引起DNA结合到铰链区时, SMC2/SMC4 二聚体的卷曲螺旋区转换成一种更加开放的构象, 即发生由棒到环的转变(rod-to-ring transition)。他们 认为这是SMC蛋白与染色体动态结合的结构基础。

2015年, Barysz等^[38]分析研究了鸡集缩素I的 SMC2/SMC4异二聚体的三维拓扑结构,发现沿 SMC2/SMC4的卷曲螺旋区全长检测到许多交联,显 示集缩素I的SMC异二聚体具有一种棒状结构(rodlike structures)。

2015年12月, Uchiyama等^[39]研究了带有中等长 度的卷曲螺旋(约30个氨基酸残基)的铰链结构域和 卷曲螺旋区(hSMC2H-CC30/hSMC4H-CC30)的晶体

真核生物 Eukaryotic organisms	被研究的SMC2/SMC4异二聚体的 主要结构域 Be studied main domain of SMC2/ SMC4 heterodimer	主要研究方法 Main research method	参考文献及发表时间 Reference and published time
Mouse	mSMC2h4h-s Hinge domain without coiled coils mSMC2h4h-1 Hinge domain with short coiled coils (about 14 aa residues)	Designed two expression constructs of the mouse SMC2, SMC4 hinge domain, protein purification, crystallization and structure determination	Griese, <i>et al</i> ^[36] , 2010
Chicken	Full coiled-coil region of SMC2/ SMC4 heterodimer	Amino acid-selective cross-linking coupled with mass spectrometry (CLMS)	Barysz, <i>et al</i> ^[38] , 2015
Human	hSMC2H-CC30/hSMC4H-CC30 Hinge domain of with medium coiled coils(about 30 aa. residues) (hSMC2H-CC30/hSMC4H-CC30)	Cloning, expression, and purification of hSMC2H-CC30/hSMC4H-CC30 Crystallization and structure determination	Uchiyama, <i>et al</i> ^[39] , 2015
Saccharomyces cerevisiae	ScSMC2H-CC110/ScSMC4H- CC110, hinge domain of with long coiled coils(about 110 aa residues)	Generated SMC2, SMC4 constructs containing the hinge domain and long stretches of coiled coil protein purification, crystallization and structure determination.	Soh, <i>et al</i> ^[37] , 2015
	Full length long coiled coils	High-speed AFM in liquid	Eeftens, et al ^[40] , 2016

表1 近年来发表的有关真核生物集缩素SMC2/SMC4异二聚体结构解析的文献 Table 1 References of structure analysis of eukaryotic condensin SMC2/SMC4 heterodimer in recent years



图4 SMC2/SMC4异二聚体的几种构象(根据参考文献[41]修改) Fig.4 Conformations of SMC2/SMC4 (modified from reference [41])

结构。他们认为,单链DNA结合时,铰链结构域的构象发生变化,使二聚化结合面2(dimerization interface 2)破坏以打开铰链二聚体,为单链DNA(ssDNA)提供结合面。这样,铰链结构域两个二聚化结合面中的一个打开,而卷曲螺旋区仍然保持"棒状封闭构象"(a rod-like closed configuration),存在一种半开放状态(a half-opened condensin SMC hinges)。

2016年, Eeftens等^[40]利用高速原子力显微镜 (high-speed atomic force microscopy)在液相中探索 芽殖酵母集缩素SMC2/SMC4异二聚体的结构。他 们发现, SMC2/SMC4异二聚体即使在没有ATP或 DNA的情况下, SMC2/SMC4异二聚体的头部结构 域不仅动态地互相接触,表现出"V"形和"O"形构 象,而且头部结构域还与另一端的铰链结构域接触。 当两个头部分别与铰链接触表现出特异的"蝴蝶形 (butterfly, B)"构象,而只有一个头部与铰链接触则表 现为"P"形构象(图4)。他们的研究结果表明, SMC2/ SMC4异二聚体表现出一种特异的开放构象。2017 年, Rana等^[41]总结了SMC2/SMC4异二聚体目前报道 存在的几种构象, 如图4。

值得注意的是, Eeftens等^[40]分析了与前人的电 镜研究、晶体结构研究和体外交联研究的实验结果 不同的三点原因。首先, 实验中使用全长的SMC蛋 白, 而其他研究者使用的是缺少头部或者只具有部 分卷曲螺旋的SMC蛋白。其次, 对于电子显微镜和 干法原子力显微镜, 样品制备过程可能产生人为假 象, 而液相原子力显微镜检测更接近体内的真实情 况。第三, SMC2/SMC4异二聚体的构象是随时间 动态变化的, 利用高速原子力显微镜在液相能够记 录到瞬时的相互作用。他们强调要谨慎地处理大量 交联实验的结果, 其他研究者遗漏了SMC2/SMC4异

二聚体的开放构象。

4.3 以SMC2/SMC4异二聚体的开放构象为基础 的真核生物集缩素功能研究进展

当前,对于集缩素在间期、有丝分裂以及减数 分裂染色体动态变化过程中的作用机制仍不清楚。 SMC2/SMC4异二聚体具有开放的构象的发现对集 缩素的功能研究具有重要意义。尤其对于由Cuylen 等⁽⁴²⁾提出的集缩素能够以环状构象包绕DNA分子的 模型提供了结构上的支持,并为深入探究其作用机 制提供了新的方向。

在间期,集缩素I主要定位于细胞质而集缩素II 主要定位在细胞核中。因此,在有丝分裂前期即核 膜破裂前染色体的集缩过程中,集缩素II起主要作 用。当核膜破裂后,集缩素I才能结合到染色体发挥 作用^[43-44]。

2016年,Goloborodko等^[45]通过计算机模拟 提出一种"集缩素介导的环伸出(loop extrusion by condensins)"模型,用来解释在前期(即核膜未破裂之 前)集缩素II压缩有丝分裂染色体的情况。他们的主 要观点是集缩素结合到间期染色质相邻的两点,然 后滑动产生一个大环。这样的情况在多个位点发生, 导致在一个染色体上产生多个大环阵列,继而达到 一种动态的大小相对稳定的大环阵列,即前期的染 色体。2017年,Ono等^[46]和Kakui等^[47]分别通过不同 的实验证明集缩素在前期染色体改组过程中起主要 作用。而Piskadlo等^[48]进一步报道有丝分裂中期需 要集缩素I去除DNA环联(DNA decatenation),他们认 为,DNA环联和去环联是一个高度动态的双向过程, 集缩素I在中期染色体结构维持中具有重要作用。

最近, Keenholtz等^[49]提出芽殖酵母集缩素不 仅以单体形式起作用, 还能以寡聚化的集缩素的 形式在有丝分裂染色体集缩中起重要作用。而 Schalbetter等^[50]报道,在芽殖酵母中集缩素主要在染 色体rDNA附近的区域的压缩中起作用,而对于染色 体臂的压缩不重要。

在减数分裂中,在集缩素的功能研究方面也取 得了新进展。2015年,Houlard等^[51]报道,集缩素II对 于小鼠卵母细胞减数分裂I是必需的。2016年,Wang 等^[52]报道,拟南芥减数分裂中一个PHD结构域蛋白 质MMD1是减数分裂过程中集缩素II亚基的一个 重要调控因子,可以直接调控染色质集缩素亚基 *CAP-D3*的表达。2017年,Llères等^[53]报道,线虫减数 分裂I的粗线期染色体异染色质结构的压缩需要集 缩素I和集缩素II。

最近, Eeftens等^[54]进一步报道, 芽殖酵母集缩素 驱动的DNA压缩反应周期包括两个不同的步骤。集 缩素首先通过静电作用结合到DNA, 然后利用ATP 水解包绕DNA进入集缩素的环形结构内进一步压 缩DNA。这一发现对于认识染色体压缩的分子机制 有重要意义。

5 结语与展望

综上所述,目前对真核生物集缩素SMC2/ SMC4异二聚体的结构认识达成了基本共识。 SMC2/SMC4异二聚体中每个SMC亚基可分为三部 分,即铰链区、分子内折叠反向平行的卷曲螺旋区 和位于末端的头部结构域(由SMC亚基的N-端结构 域和C-端结构域组成)。由2个不同SMC亚基的铰链 结构域介导二聚化。每个SMC亚基的卷曲螺旋臂起 传递信息的作用。SMC2/SMC4异二聚体的铰链结 构域与原核SMC铰链结构域存在重大差异,SMC2/ SMC4异二聚体可以采取更加开放的构象。

真核生物集缩素SMC2/SMC4异二聚体的结构 解析的新进展具有非常重要的意义,为进一步认识 SMC2/SMC4异二聚体以及真核生物集缩素在体内 的作用机制提供坚实基础。基于前人的电镜和交 联实验等的结果,人们一直认为,真核生物集缩素 SMC2/SMC4异二聚体的两条卷曲螺旋臂只存在"I" 形构象和有限张开的"V"形构象。随着Eeftens等^[40] 提出真核生物集缩素SMC2/SMC4异二聚体的两条 卷曲螺旋臂存在"O"形构象以及"B"形构象和"P"形 构象,关于真核生物集缩素SMC2/SMC4异二聚体的 结构解析以及集缩素在体内的作用机制,未来研究

者必将提出更多更合理的模型。

参考文献 (References)

- Niki H, Imamura R, Kitaoka M, Yamanaka K, Ogura T, Hiraga S. *E. coli* MukB protein involved in chromosome partition forms a homodimer with a rod-and-hinge structure having DNA binding and ATP/GTP binding activities. EMBO J 1992; 11(13): 5101-9.
- 2 Strunnikov AV, Larionov VL, Koshland D. SMC1: An essential yeast gene encoding a putative head-rod-tail protein is required for nuclear division and defines a new ubiquitous family. J Cell Biol 1993; 123(6): 1635-48.
- 3 Strunnikov AV, Hogan E, Koshland D. SMC2, a Saccharomyces cerevisiae gene essential for chromosome segregation and condensation defines a subgroup within the SMC family. Genes Dev 1995; 9(5): 587-99.
- 4 Hirano T, Mitchison TJ. A heterodimeric coiled-coil protein required for mitotic chromosome condensation *in vitro*. Cell 1994; 79: 449-58.
- 5 Saka Y, Sutani T, Yamashita Y, Saitoh S, Takeuchi M, Nakaseko Y, *et al.* Fission yeast cut3 and cut14 members of a ubiquitous protein family are required for chromosome condensation and segregation in mitosis. EMBO J 1994; 13(20): 4938-52.
- 5 Saitoh N, Goldberg I, Wood ER, Earnshaw WC. ScII: An abundant chromosome scaffold protein is a member of a family of putative ATPases with an unusual predicted tertiary structure. J Cell Biol 1994; 127(2): 303-18.
- Steffensen S, Coelho PA, Cobbe N, Vass S, Costa M, Hassan B, *et al.* A role for Drosophila SMC4 in the resolution of sister chromatids in mitosis. Cur Biol 2001; 11(5): 295-307.
- 8 Cobbe N, Heck MM. SMCs in the world of chromosome biology-from prokaryotes to higher eukaryotes. J Struct Biol 2000; 129(2/3): 123-43.
- 9 Lehmann AR, Walicka M, Griffiths DJ, Murray JM, Watts FZ, McCready S, *et al.* The rad18 gene of Schizosaccharomyces pombe defines a new subgroup of the SMC superfamily involved in DNA repair. Mol Cell Biol 1995; 15(12): 7067-80.
- 10 Fousteri MI, Lehmann AR. A novel SMC protein complex in Schizosaccharomyces pombe contains the Rad18 DNA repair protein. EMBO J 2000; 19(7): 1691-1702.
- Uhlmann F. SMC complexes: from DNA to chromosomes. Nat Rev Mol Cell Biol 2016; 17(7): 399-412.
- 12 Hirano T. The ABCs of SMC proteins: two-armed ATPases for chromosome condensation, cohesion, and repair. Genes Dev 2002; 16(4): 399-414.
- 13 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: 511-21.
- 14 Schmiesing JA, Ball AR JR, Gregson HC, Alderton JM, Zhou S, Yokomori K. Identification of two distinct human SMC protein complexes involved in mitotic chromosome dynamics. Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95(22): 12906-11.
- 15 Schmiesing J A, Gregson H C, Zhou S, Yokomori K. A human condensin complex containing hCAP-C-hCAP-E and CNAP1 a homolog of *Xenopus* XCAP-D2 colocalizes with phosphorylated histone H3 during the early stage of mitotic chromosome

condensation. Mol Cell Biol 2000; 20(18): 6996-7006.

- 16 Kimura K, Cuvier O, Hirano T. Chromosome condensation by a human condensin complex in *Xenopus* egg extracts. J Biol Chem 2001; 276(8): 5417-20.
- 17 Ono T, Losada A, Hirano M, Myers MP, Neuwald AF, Hirano T. Differential contributions of condensin I and condensin II to mitotic chromosome architecture in vertebrate cells. Cell 2003; 115(1): 109-21.
- 18 Lišková L, Šušor A, Pivoňková K, Sasková A, Karabínová P, Kubelka M. Detection of condensin I and II in maturing pig oocytes. Rep Fertil Dev 2010; 22(4): 644-52.
- 19 Lee J, Ogushi S, Saitou M, Hirano T. Condensins I and II are essential for construction of bivalent chromosomes in mouse oocytes. Mol Biol Cell 2011; 22(18): 3465-77.
- 20 Fujiwara T, Tanaka K, Kuroiwa T, Hirano T. Spatiotemporal dynamics of condensins I and II: evolutionary insights from the primitive red alga Cyanidioschyzon merolae. Mol Biol Cell 2013; 24(16): 2515-27.
- 21 Herzog S, Nagarkar Jaiswal S, Urban E, Riemer A, Fischer S, Heidmann SK. Functional dissection of the *Drosophila* melanogaster condensin subunit Cap-G reveals its exclusive association with condensin I. PLoS Genetics 2013; 9(4): e1003463.
- 22 Piskadlo E, Oliveira RA. Novel insights into mitotic chromosome condensation. F1000Res 2016; doi: 10.12688/ f1000research.8727.1.
- 23 Hirano T. Condensin-based chromosome organization from bacteria to vertebrates. Cell 2016; 164(5): 847-57.
- 24 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): 571-5.
- 25 Neuwald AF, Hirano T. HEAT repeats associated with condensins, cohesins, and other complexes involved chromosome-related functions. Genome Res 2000; 10(10): 1445-52.
- 26 Onn I, Aono N, Hirano M, Hirano T. Reconstitution and subunit geometry of human condensin complexes. EMBO J 2007; 26(4): 1024-34.
- 27 Kimura K, Hirano T. Dual roles of the 11S regulatory subcomplex in condensin functions. Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97(22): 11972-7.
- 28 Melby TE, Ciampaglio CN, Briscoe G, Erickson HP. The symmetrical structure of structural maintenance of chromosomes (SMC) and MukB proteins: Long antiparallel coiled coils folded at a flexible hinge. J Cell Biol 1998; 142(6): 1595-1604.
- 29 Löwe J, Cordell SC, van den Ent F. Crystal structure of the SMC head domain: an ABC ATPase with 900 residues antiparallel coiled coil inserted. J Mol Biol 2001; 306(1): 25-35.
- 30 Hirano M, Anderson DE, Erickson HP, Hirano T. Bimodal activation of SMC ATPase by intra- and inter-molecular interactions. EMBO J 2001; 20(12): 3238-50.
- 31 Hirano M, Hirano T. Hinge-mediated dimerization of SMC protein is essential for its dynamic interaction with DNA. EMBO J 2002; 21(21): 5733-44.
- 32 Anderson DE, Losada A, Erickson HP, Hirano T. Condensin and cohesin display different arm conformations with characteristic hinge angles. J Cell Biol 2002; 156(3): 419-24.
- 33 Haering CH, Löwe J, Hochwagen A, Nasmyth K. Molecular

architecture of SMC proteins and the yeast cohesin complex. Mol Cell 2002; 9(4): 773-88.

- 34 Yoshimura SH, Hizume K, Murakami A, Sutani T, Takeyasu K, Yanagida M. Condensin architecture and interaction with DNA: regulatory non-SMC subunits bind to the head of SMC heterodimer. Curr Biol 2002; 12(6): 508-13.
- 35 Kalitsis P, Zhang T, Marshall KM, Nielsen CF, Hudson DF. Condensin: master organizer of the genome. Chromosome Res 2017; 25(1): 61-76.
- 36 Griese JJ, Witte G, Hopfner KP. Structure and DNA binding activity of the mouse condensin hinge domain highlight common and diverse features of SMC proteins. Nucleic Acids Res 2010; 38(10): 3454-65.
- 37 Soh YM, Bürmann F, Shin HC, Oda T, Jin KS, Toseland CP, et al. Molecular basis for SMC rod formation and its dissolution upon DNA binding. Mol Cell 2015; 57(2): 290-303.
- 38 Barysz H, Kim JH, Chen ZA, Hudson DF, Rappsilber J, Gerloff DL, et al. Three-dimensional topology of the SMC2/SMC4 subcomplex from chicken condensin I revealed by cross-linking and molecular modelling. Open Biol 2015; 5(2): 150005.
- 39 Uchiyama S, Kawahara K, Hosokawa Y, Fukakusa S, Oki H, Nakamura S, *et al.* Structural basis for dimer formation of human condensin structural maintenance of chromosome proteins and its implications for single-stranded DNA recognition. J Biol Chem 2015; 290(49): 29461-77.
- 40 Eeftens JM, Katan AJ, Kschonsak M, Hassler M, de Wilde L, Dief EM, *et al.* Condensin Smc2-Smc4 dimers are flexible and dynamic. Cell Rep 2016; 14(8): 1813-8.
- 41 Rana V, Bosco G. Condensin regulation of genome architecture. J Cell Physiol 2017; 232(7): 1617-25.
- 42 Cuylen S, Metz J, Haering CH. Condensin structures chromosomal DNA through topological links. Nat Struct Mol Biol 2011; 18: 894-901.
- 43 Hirota T, Gerlich D, Koch B, Ellenberg J, Peters JM. Distinct functions of condensin I and II in mitotic chromosome assembly. J Cell Sci 2004; 117: 6435-45.
- 44 Ono T, Fang Y, Spector D L, Hirano T. Spatial and temporal regulation of Condensins I and II in mitotic chromosome assembly in human cells. Mol Biol Cell 2004; 15: 3296-308.
- 45 Goloborodko A, Imakaev MV, Marko JF, Mirny L. Compaction and segregation of sister chromatids via active loop extrusion. Elife 2016; doi: 10.7554/eLife.14864.
- 46 Ono T, Sakamoto C, Nakao M, Saitoh N, Hirano T. Condensin II plays an essential role in reversible assembly of mitotic chromosomes *in situ*. Mol Biol Cell 2017; 28(21): 2875-86.
- 47 Kakui Y, Rabinowitz A, Barry DJ, Uhlmann F. Condensinmediated remodeling of the mitotic chromatin landscape in fission yeast. Nat Genet 2017; 49(10): 1553-7.
- 48 Piskadlo E, Tavares A, Oliveira RA. Metaphase chromosome structure is dynamically maintained by condensin I-directed DNA (de)catenation. Elife 2017; doi: 10.7554/eLife.26120.
- 49 Keenholtz RA, Dhanaraman T, Palou R, Yu J, D'Amours D, Marko JF. Oligomerization and ATP stimulate condensinmediated DNA compaction. Sci Rep 2017; 7(1): 14279.
- 50 Schalbetter SA, Goloborodko A, Fudenberg G, Belton J M, Miles C, Yu M, et al. SMC complexes differentially compact mitotic chromosomes according to genomic context. Nat Cell Biol 2017;

19(9): 1071-80.

- 51 Houlard M, Godwin J, Metson J, Lee J, Hirano T, Nasmyth K. Condensin confers the longitudinal rigidity of chromosomes. Nat Cell Biol 2015; 17(6): 771-81.
- 52 Wang J, Niu B, Huang J, Wang H, Yang X, Dong A, *et al.* The PHD finger protein MMD1/DUET ensures the progression of male meiotic chromosome condensation and directly regulates the expression of the condensin gene CAP-D3. Plant Cell 2016; 28(8): 1894-1909.
- 53 Llères D, Bailly AP, Perrin A, Norman DG, Xirodimas DP, Feil R. Quantitative FLIM-FRET microscopy to monitor nanoscale chromatin compaction *in vivo* reveals structural roles of condensin complexes. Cell Rep 2017; 18(7): 1791-1803.
- 54 Eeftens JM, Bisht S, Kerssemakers J, Kschonsak M, Haering CH, Dekker C. Real-time detection of condensin-driven DNA compaction reveals a multistep binding mechanism. EMBO J 2017; 36(23): 3448-57.