

计 文,陶权丹,王时超,等. SMC 蛋白结构和功能的研究进展[J]. 江苏农业科学,2019,47(10):32-37.

doi:10.15889/j.issn.1002-1302.2019.10.007

SMC 蛋白结构和功能的研究进展

计 文,陶权丹,王时超,华 杰,刘康伟,张建祥,于梅梅,于恒秀

(扬州大学农学院/江苏省作物遗传生理重点实验室/植物功能基因组学教育部重点实验室/江苏省作物基因组学和分子育种重点实验室/江苏省粮食作物现代产业技术协同创新中心,江苏扬州 225009)

摘要:染色体不仅仅由 DNA 构成,还包含一些使染色体能具有特定形态特征以及在基因表达和基因组稳定性中起作用的蛋白。而使染色体能具有特定形态特征的首要物质就是染色体结构维持蛋白 (structural maintenance of chromosomes, SMC) 复合体。SMC 复合体包含凝聚蛋白 (condensin)、黏结蛋白 (cohesin) 和 SMC5-SMC6 复合体,是染色体的重要组分。SMC 蛋白的表达依赖于 ATP 的水解以及 DNA 的拓扑作用。SMC 复合体参与了多重染色体行为,其中尤为显著的是染色体集缩和姐妹染色单体的黏着。此外,SMC 复合体在 DNA 修复中也有重要的作用。近年来,随着分子生物学研究技术的发展,对该类复合体的结构、功能及作用机制等方面已有较多研究并取得一些重要进展,本文对 SMC 蛋白结构和功能的研究进展做一综述。

关键词:染色体结构维持蛋白;凝聚蛋白;黏结蛋白;SMC5-SMC6 复合体

中图分类号: S188 **文献标志码:** A **文章编号:** 1002-1302(2019)10-0032-05

构成有机体染色体组分的 DNA 分子通常来说比有机体本身还要长,例如在一个人类细胞中大约有 4 m 长的 DNA。在细胞分裂的准备过程中,DNA 被进一步压缩而使有丝分裂时期染色体出现一定形态特征。但 DNA 是如何被包裹在细胞这样小的结构中的,目前尚不清楚。染色体不仅仅由 DNA 构成,还包含一些在基因表达和基因组稳定性中起作用的蛋白。而使染色体能具有特定形态特征的首要物质就是染色体结构维持蛋白 (structural maintenance of chromosomes, SMC) 复合体,这使得 SMC 蛋白结构和功能的研究具有重要意义。

本文重点关注 SMC 复合物在染色体集缩、姐妹染色单体黏着以及 DNA 修复中的功能。

1 SMC 蛋白研究简史

1991 年 NiKi 等首次在大肠杆菌 *mukB* 突变体中发现了 1 个参与染色体分离的 SMC 蛋白家族成员 MUKB^[1]。MUKB 是第一个被发现编码 SMC 蛋白的基因。1993 年,Strunnikov 等克隆了 1 个能够维持微染色体稳定性的芽殖酵母基因,并命名为 *SMC1*,由此发现了具有相似结构的蛋白质 SMC1^[2] (图 1)。之后在多种生物体的基因组中发现了类似的编码 SMC1 蛋白的基因,如裂殖酵母中的 2 个编码 SMC 蛋白的基因 *cut3⁺* 和 *cut14⁺*,在两者的突变体中均观察到染色体的凝聚和分离发生异常^[3]。

同一时期内,对脊椎动物染色体的生化分析也发现了相似的蛋白质。在非洲爪蟾的卵子提取试验中发现 2 个染色体

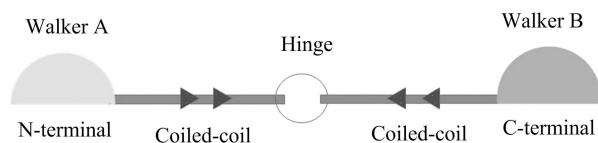


图1 SMC 蛋白的基本结构

相关蛋白 XCAPC 和 XCAPE (Xenopus chromosome-associated polypeptide),也被称为 SMC2 和 SMC4。SMC2/SMC4 复合体在染色体集缩时发挥作用^[4]。在鸡细胞的染色体中发现了一种 135 ku 的蛋白质 Sc II (也称作 SMC2),是 XCAPE 的同源蛋白^[5]。此外,在芽殖酵母 *smc2* 突变体中发现染色体集缩行为的缺失^[6]。

在研究早期人们就认识到 SMC 蛋白的功能不仅仅涉及染色体形态以及分离。秀丽隐杆线虫性染色体剂量补偿的研究表明,编码 SMC 蛋白的 *dpy-27* 基因突变会导致胚胎中的 X 染色体不能下调基因表达^[7]。此外,裂殖酵母中的辐射敏感蛋白 RAD18,被证实是 SMC 蛋白的一个独特亚组,现在称作 SMC5 和 SMC6^[8]。

真核生物中 SMC 蛋白两两之间会形成 3 种异二聚体:以 SMC2-SMC4 为核心形成凝聚蛋白 (condensin) 复合体^[9]、以 SMC1-SMC3 为核心形成黏结蛋白 (cohesin) 复合体,SMC5-SMC6 则是多亚基 DNA 修复复合物的基础结构。这 3 种复合物对真核生物来说都是必需的,它们在部分功能上存在重叠,如黏结蛋白参与染色体集缩,黏结蛋白和凝聚蛋白均在 DNA 修复中发挥作用^[10]。

黏结蛋白复合体能够介导姐妹染色单体的黏着,这一发现揭示了 SMC 复合体在真核生物染色体分离中起到重要功能。姐妹染色单体产生于 S 期,通过黏结蛋白维系在一起直到有丝分裂期^[11]。黏结蛋白使得姐妹染色单体能够进行识别配对,并且在纺锤丝的牵引下在赤道板 2 侧进行排列。SCC1 (sister chromatid cohesion 1) 亚基水解使得黏结蛋白从

收稿日期:2019-01-24

基金项目:国家自然科学基金 (编号:31872859);江苏省扬州市科技计划 (编号:YZ2017059);江苏高校优势学科建设工程资助项目。

作者简介:计 文(1994—),男,江苏扬州人,硕士研究生,主要从事水稻作物遗传育种研究。E-mail:1902596416@qq.com。

通信作者:于恒秀,博士,教授,主要从事水稻作物遗传育种研究。

Tel:(0514)87979304;E-mail:hxyu@yzu.edu.cn。

染色体上脱离,从而诱发有丝分裂后期的开始^[12-14]。以上这些功能以及它们在整个细胞周期中的其他许多作用,确立了 SMC 复合体在生物学中的重要地位。

2 SMC 蛋白及其复合体的基本结构

SMC 蛋白在进化上是保守的,从细菌到人体中的 SMC 蛋白都具有相似的基本结构,含有 5 个不同的结构域(图 1)。SMC 蛋白由 1 000~1 400 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 2 条臂^[15]。

SMC 蛋白复合体包含 SMC 蛋白二聚体、1 种 Kleisin 蛋白以及 2 种 HEAT 蛋白。首先由单个 SMC 分子以分子中央的绞链(Hinge)区为中点自折叠,绞链区 2 侧的长螺旋(coiled-coil)区相互绞链形成长臂,N、C 末端相互结合形成 ATP 酶区的头部;自折叠的 2 个分子通过绞链区相互结合,另一端的 2 个 ATP 酶区头部与非 SMC 蛋白亚基结合,从而形成了一个环

形或“V”字形的独特结构。在原核生物中,由一种 SMC 同源蛋白形成同二聚体,再结合 2 个 Kleisin 同源蛋白 ScpA 与 2 个 ScpB 蛋白,形成唯一的一种复合体^[16]。在真核生物中,以 SMC1-SMC3 异二聚体为核心结合 Kleisin 蛋白(Scc1)和 HEAT 重复蛋白(Scc3、Psd5)构成黏结蛋白复合体(脊椎动物中 SMC1 有 2 个亚型:SMC1 α 和 SMC1 β ,可形成 2 种黏结蛋白复合体,分别在有丝分裂和减数分裂中行使功能^[17]);以 SMC2-SMC4 异二聚体为核心结合特异的 Kleisin 蛋白和 HEAT 蛋白,形成凝聚蛋白复合体,且根据结合的非 SMC 蛋白的不同可分为 I 型和 II 型复合体^[18];以 SMC5-SMC6 异二聚体为核心结合 Nse 蛋白(Nse1-Nse6)则形成第三类复合体——SMC5-SMC6 复合体^[19]。

SMC 二聚体的结构在绝大多数情况下是对称的,但在黏结蛋白以及细菌的 SMC 复合体中观察到 Kleisin 蛋白与 SMC 头部存在非对称结合。Kleisin 蛋白的 N 末端形成螺旋结构与其中一个 SMC 蛋白的头部结合;C 末端则附着到另一个 SMC 蛋白头部^[20-22]。HEAT 重复蛋白则是聚集在 Kleisin 的周围,目前已知 HEAT 能够与铰链区互作。表 1 列出了真核生物 SMC 复合体的主要结构组分。

表 1 真核生物 SMC 蛋白复合体的组分

组分类别	黏结蛋白	凝聚蛋白	SMC5-SMC6 复合体
SMC 亚基	SMC1 (Psm1 裂殖酵母)	SMC4 (Cut3 裂殖酵母;CAPC 脊椎动物)	SMC5
	SMC3 (Psm3)	SMC2 (Cut14;CAPE)	SMC6
Kleisin	Scc1 (Rad21)	Brl1 (Cnd2; CAPH, CAPH2) *	Nse4 (NSMCE4)
HEAT 亚基	Scc3 (Psc3; SA1, SA2)	Ycs4 (Cnd1; CAPD2, CAPD3) *	Nse5 (NSMCE5)
	Pds5 (PDS5A, PDS5B)	Ycg1 (Cnd3; CAPG, CAPG2) *	Nse6 (NSMCE6)
其他组分	Wapl		Nse1-Nse3 (NSMCE1-NSMCE3)
	Sororin II		Mms21 (Nse2; NSMCE2)

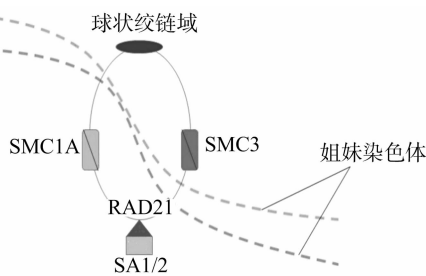
注:括号中列出的是在裂殖酵母和脊椎动物中的蛋白名称。Brl1 (barren homologue 1);Mms21 (methyl methanesulfonate sensitivity);Nse (non-SMC element);Wapl (Wings apart-like protein homologue);Ycg1 (yeast cap G1);Ycs4 (yeast condensin subunit 4)。* 标注的蛋白是凝聚蛋白 II 的组分。SA1、SA2 以及 PDS5A、PDS5B 是黏结蛋白的组分。Sororin II 仅存在于后生动物黏结蛋白中。

已有的研究表明,SMC 复合体与 DNA 分子的相互作用最可能的模式是环抱模型(embrace model;the ring model),该模型认为黏结蛋白通过拓扑环绕结合到 DNA。黏结蛋白在细胞内拓扑环绕到微染色体(minichromosomes),而在体外黏结蛋白依赖于 ATP 水解从而加载到 DNA 上^[23-24]。与之相似,凝聚蛋白和 SMC5-SMC6 复合体在体内也是与微染色体进行拓扑结合,而细菌的 SMC 复合体是与其环形染色体进行拓扑性结合^[25-27]。拓扑结构曾被认为对于 SMC 复合物功能的发挥至关重要。黏结蛋白完整的环形结构能够维持姐妹染色单体的黏着,在细胞分裂后期 Scc1 的脱离使得环形结构打开。凝聚蛋白完整的拓扑结构能够参与芽殖酵母染色体的分离。拓扑模型能够很好地解释 SMC 复合物在染色体中的功能。但也有试验表明,复合体中的蛋白分子能够与 DNA 链直接相互作用。SMC 分子的 ATP 头部区域可以与 DNA 链直接结合,一个复合体的 2 个 SMC 分子头部分别结合 2 条 DNA 链从而将姊妹染色质的 2 条链或者同一染色质不同区段的 2 段 DNA 拉在一起^[28]。但是这 2 种模型均未能解释 SMC 复合体是通过单个复合物分子行使作用,还是通过 2 个或多个复合物分子之间相互聚合来行使功能。

3 黏结蛋白的生物学特征与功能

黏结蛋白复合体最早发现于酵母细胞,该蛋白复合体含有 4 个亚基:即 1 对 SMC 蛋白 Smc1、Smc3 以及 2 个非 SMC 蛋白 Rad21/Scc1 和 Scc3/SA 构成,SA 蛋白在脊椎动物体细胞中又分为 SA1 以及 SA2 这 2 类。其中 2 个 SMC 蛋白形成 1 个反向二聚体,该二聚体的起始域与 Rad21 蛋白互作,完成封闭环结构,Rad21 再与 SA 结合,从而形成了完整的黏结蛋白复合体^[29](图 2)。黏结蛋白复合体参与姐妹染色单体的黏着、DNA 修复以及细胞周期中检查点(checkpoint)的活化。

黏结蛋白在 G1 期加载到染色质上,Scc2 和 Scc4 组成的蛋白复合体作为加载因子,在 S 期参与姐妹染色单体的黏着,对 M 期染色体的正确分离也有重要的作用^[30]。黏结蛋白黏着力形成需要激活“形成因子”(establishment factor)Eco1。绝大多数的黏结蛋白、相关蛋白(Wapl、Pds5 等)以及加载因子(Scc2/Scc4)都在细胞分裂前期时从染色体臂上被移除,其余附着在着丝粒上的黏结蛋白在后期被去除。黏结蛋白复合体可以有效防止姐妹染色单体的提前分离,因而在维持染色体稳定性方面具有重要意义。黏结蛋白在细胞分裂过程中的



根据参考文献[29]修改
图2 黏结蛋白结构示意图

机制尚不明了,但普遍认为其功能的发挥依赖于多个相关蛋白的协调作用。

关于黏结蛋白维持染色质稳定的机制,研究者主要提出了3种模型:单环模型(one ring model)、双环模型(two ring model)以及多杆状模型(multimeric rod-shaped model)^[31]。单环模型认为,黏结蛋白将2个10 nm长的姐妹染色单体纤维捕获在1个三角形的环形结构中;双环模型提出,1个黏结蛋白环绕1条姐妹染色单体,在DNA复制时通过Irr1/Sec3将2个环联结在一起^[32];杆状结构是由多个黏结蛋白分子之间相互作用形成,SMC在杆状结构的其中一端,而姐妹染色单体处于另一端^[33]。

在人类细胞以及酵母细胞中,黏结蛋白复合体依赖H2A磷酸化富集在DNA双链断裂(DSB)位点附近^[34]。H2AX对于DNA修复蛋白的聚集以及稳定性具有很重要的作用。随后,其他的DNA损伤调控子,比如MDC1以及53BP1被招募到损伤位点,进一步增强DNA损伤信号^[35]。发生DNA损伤后,SMC1和SMC3通过ATM进行磷酸化,细胞的存活率降低并且染色体畸形率升高。同时SMC1和SMC3磷酸化会导致S期及G2/M期检查点功能缺失^[36],有研究者提出,与黏结蛋白在DNA修复中的功能不同,它们对于检查点的作用独立于黏结蛋白自身拥有的黏着属性^[36]。而SMC1和SMC3只有作为黏结蛋白复合体的亚基时,它们才能够进行磷酸化。

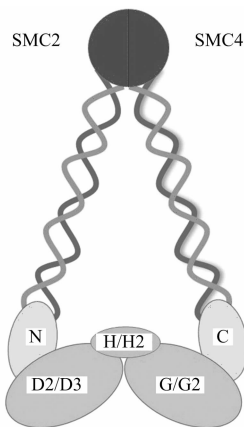
4 凝聚蛋白的结构与功能

大多数的真核生物具有2种凝聚蛋白,凝聚蛋白I和凝聚蛋白II,而原核生物和古细菌只表达一种SMC蛋白,具有原始形式的凝聚蛋白。在芽殖酵母和裂殖酵母中只发现了凝聚蛋白I。果蝇中存在2种凝聚蛋白,但是果蝇的凝聚蛋白II中缺少CAP-G2亚基。目前为止尚未发现只拥有凝聚蛋白II的生物。

在真核生物中,以SMC2-SMC4异源二聚体为核心与3种非SMC蛋白一起构成5个亚基的凝聚蛋白复合物,集缩素在有丝分裂染色体集缩中发挥重要作用^[3](图3)。

凝聚蛋白最早发现于蟾蜍卵提取物中,免疫试验证明在无细胞系统(cell-free system)中该蛋白复合物是染色体集缩必需的活性复合物,因此也被称为集缩蛋白,其核心组分是SMC2和SMC4蛋白。目前已有充足的证据表明凝聚蛋白参与与染色体集缩。

爪蟾的凝聚蛋白复合体含有2个SMC家族蛋白,XCAP-C以及XCAP-E,另外还有3个非SMC蛋白XCAP-D2、XCAP-G和XCAP-H^[37]。将爪蟾精子DNA添加到爪



根据参考文献[15]修改

图3 脊椎动物凝聚蛋白I和凝聚蛋白II结构和组成示意图

蟾卵细胞提取物中,精子DNA能装配成集缩的有丝分裂染色体。如果爪蟾卵细胞中凝聚蛋白发生异常或缺失,那么染色体会解集缩。因此凝聚蛋白不仅参与染色体的集缩,同时也在集缩状态维持方面发挥功能。

芽殖酵母和裂殖酵母中的凝聚蛋白亚基十分保守,是细胞存活的必需物质,如果其中凝聚蛋白亚基发生突变,染色体不能正常集缩,这些异常细胞在核分裂之前完成细胞质的分裂,有丝分裂细胞从而被一分为二。在这种细胞中观察到团在一起的DNA,即染色体不能正常分开。酵母的原位杂交试验发现,SMC蛋白亚基突变体中有丝分裂染色体不能实现正常的集缩状态^[37]。近年来有研究发现,裂殖酵母核仁蛋白Dnt1通过调控凝聚蛋白实现抑制姐妹染色体的错误分离。为了保证姐妹染色体的对称分离,每条姐妹染色体的动粒体必须与分别来自两极的相同数量的纺锤体微管连接,而当1条姐妹染色单体同时与两极的纺锤体微管连接时,称这种现象为“merotelic attachment”。在酵母dnt1突变体中,染色体凝聚蛋白复合体组分Cut14的蛋白水平下降,而着丝粒区的凝聚蛋白也会主动抑制姐妹染色体的“merotelic attachment”。因而研究人员推测核仁蛋白Dnt1可能是通过调控位于着丝粒区的凝聚蛋白来抑制姐妹染色体的“merotelic attachment”,从而保证姐妹染色体的对称分离^[38]。

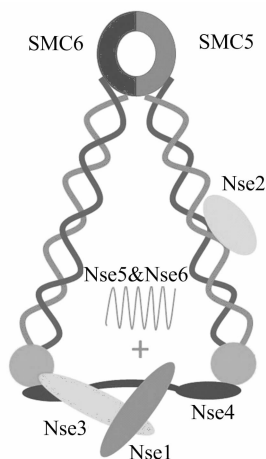
线虫中Smc2型蛋白MIX-1纯合突变体的第2代中100%表现为胚胎致死,这些胚胎发生各种染色体畸变,最普遍的是在分裂后期出现染色体桥的现象。果蝇中凝聚蛋白的亚基蛋白DmSmc4发生突变后,大部分细胞在分裂后期或末期出现染色体桥^[39]。在鸡DT40细胞中敲除凝聚蛋白亚基Sc II/Smc2之后,有丝分裂中染色体的集缩发生滞后,即使在中期可恢复成正常水平,但却破坏了染色体的结构完整性。

在植物中也发现存在SMC蛋白,在拟南芥中有2个编码SMC2型蛋白的基因AtCAP-E1和AtCAP-E2,这2个基因在功能上存在重复^[40]。Liu等利用拟南芥种子发育过程中出现有丝分裂阻断现象的突变体,从中鉴定出titan突变体,并且发现了编码AtCAP-E1的TTN3。研究者推测titan突变体中出现的核仁异常增大现象可能是由凝聚蛋白功能的缺失引起的。在另外的研究中发现AtCAP-E1能够与酵母的Smc2-Δ6突变体实现功能互补。这些试验均表明AtCAP-E1参与了拟南芥中染色体的集缩。

5 SMC5-SMC6 复合体

SMC5-SMC6 构成的复合体是真核生物必需的 SMC 复合体成员之一。因为能够促使重组中间体的分离,所以 SMC5-SMC6 在 DNA 修复方面有着突出的作用。SMC5-SMC6 复合体最初在裂殖酵母以及芽殖酵母 SMC6 同系物的分离试验中被发现,分别是 RAD18 以及 RHC18。之后在人类细胞中被定义为 SMC5 以及 SMC6。目前 SMC5-SMC6 复合体在生物体中真正必要的功能尚不清楚。最近的研究发现,SMC5-SMC6 复合体在有丝分裂的 G2 期具有重要功能^[41]。有观点认为 SMC5-SMC6 复合体的缺失会导致复制后期发生异常^[42]。SMC5-SMC6 复合体也在 DNA 的拓扑结构中发挥作用^[43]。

SMC5-SMC6 复合体与黏结蛋白及凝聚蛋白有着相似的结构,拥有一个 SMC 二聚体,同时与 kleisin 紧密相连。其 HEAT 重复亚基 Nse5 和 Nse6 在芽殖酵母中是必需的,但在裂殖酵母中却可有可无。与前 2 种 SMC 复合体不同的是,SMC5-SMC6 的 kleisin 蛋白还与 Nse1 及 Nse3 构成的二聚体联结,这种结构与原核生物 SMC 复合体亚基 MukE 和 ScpB 中二聚体的构造十分相似(图 4)^[44]。这表明原核生物 SMC 复合体与真核生物 SMC5-SMC6 复合体之间可能具有相似的功能。Nse3 亚基能够连接到 DNA 从而促使 SMC5-SMC6 复合体加载到染色体上^[45]。SMC5-SMC6 还有个独特的特征,其 Nse2 拥有一个叫做 SUMO 连接酶的亚基,该亚基作用于 SMC5 的铰链区(coiled-coil),但 SUMO 连接酶的活性对于 SMC5-SMC6 复合体功能的发挥而言并非必要。与之相似,Nse1 是复合体的必需结构,但是 Nse1 的亚基泛素连接酶是否活化对于复合体并无影响^[46]。SUMO 以及泛素连接酶的活化可以响应外源的 DNA 损伤。目前已经证实 DNA 修复时需要大量的泛素作为底物。



根据参考文献[45]修改

图4 芽殖酵母中 SMC5-SMC6 的结构

DSB 可以发生于 DNA 复制期,或者暴露在造成 DNA 损伤的因素下。DSB 的正确修复是细胞存活以及基因组稳定性的基础。真核生物细胞主要有 2 种 DSB 修复机制:NHEJ(non-homologous end-joining)和 HR(homologous recombination)。NHEJ 途径是将断裂的 DNA 末端直接重新连接,而 HR 先要搜索到相似的序列,以此作为模板来修复断

裂位点。在酵母以及哺乳动物细胞中,同源重组优先使用完整的姐妹染色单体作为 DSB 修复模板。DNA 损伤的检测可以活化 DNA 修复路径以及检查点,以此来为修复争取到充足的时间。这些损伤响应必须相互协同来确保细胞周期的暂停,直到修复完成^[47]。

SMC5-SMC6 复合体可以被招募到 DSB 位点,从而参与同源重组修复^[48]。SMC5-SMC6 突变体中各种 DNA 损伤的修复过程都会出现异常。正常细胞中只有很少的 SMC6 结合到染色质上,而一旦 DSB 产生,断裂位点附近区域结合的 SMC6 数目有显著提升。除了 SMC5-SMC6 复合体,黏结蛋白和凝聚蛋白也会响应 DNA 损伤。黏结蛋白和 SMC5-SMC6 聚集在 DSB 位点作为 DNA 损伤响应的一部分^[49-51]。

最近的研究表明,SMC5-SMC6 复合体在减数分裂过程中也有一定的功能。减数分裂中的重组事件需要 SMC5-SMC6 复合体的参与。当减数分裂重组中间体不能正常地形成交叉或非交叉时,会出现异常的联结分子结构(joint molecules, JM),这些 JM 有可能会阻碍染色体分离^[52]。RecQ 家族的 DNA 解旋酶 Sgs1 能够限制 JM 结构的形成,结构选择性核酸酶 Mus81-Mms4、Slx1-Slx4 以及 Yen1 也可以参与消除 JM。在芽殖酵母中,SMC5-SMC6 复合体通过 2 种机制来抵消 JM 的影响:通过破坏 SEI(Single End Invasions)中间体的稳定来预防 JM 的产生;促进 JM 的分解^[53]。

6 展望

综上所述,目前已有的研究表明 SMC 复合体及其相关蛋白在细胞分裂过程中对染色质结构的维持、姐妹染色单体正确分离以及 DNA 损伤修复等过程都有十分重要的作用。但对于 SMC 复合体作用的分子机制还不是很清楚。比如说 SMC5-SMC6 是如何加载以及脱离染色质的?它在染色质上的生化活性怎样?另外,关于这些复合体在细胞周期中动态变化的调节以及功能转化等许多方面的问题还有待深入研究。而且目前这些蛋白复合体在减数分裂中的功能研究尚处于起步阶段,有待解决的疑问还有很多。

参考文献:

- [1] Niki H, Jaffé A, Imamura R, et al. The new gene *mukB* codes for a 177 kd protein with coiled-coil domains involved in chromosome partitioning of *E. coli* [J]. EMBO Journal, 1991, 10(1): 183-193.
- [2] Strunnikov A V, Larionov V L, Koshland D, et al. *SMC1*: an essential yeast gene encoding a putative head-rod-tail protein is required for nuclear division and defines a new ubiquitous protein family [J]. Journal of Cell Biology, 1993, 123(6 Pt 2): 1635-1648.
- [3] Saka Y, Sutani T, Yamashita Y, et al. Fission yeast cut3 and cut14, members of a ubiquitous protein family, are required for chromosome condensation and segregation in mitosis [J]. EMBO Journal, 1994, 13(20): 4938-4952.
- [4] Hirano T, Mitchison T J. A heterodimeric coiled-coil protein required for mitotic chromosome condensation *in vitro* [J]. Cell, 1994, 79(3): 449-458.
- [5] Saitoh N, Goldberg I G, Wood E R, et al. Sc II: an abundant chromosome scaffold protein is a member of a family of putative ATPases with an unusual predicted tertiary structure [J]. Journal of

- Cell Biology, 1994, 127(2): 303–318.
- [6] Strunnikov A V, Hogan E, Koshland D. *SMC2*, a *Saccharomyces cerevisiae* gene essential for chromosome segregation and condensation, defines a subgroup within the SMC family[J]. Genes & Development, 1995, 9(5): 587–599.
 - [7] Chuang P T, Albertson D G, Meyer B J. DPY-27: a chromosome condensation protein homolog that regulates *C. elegans* dosage compensation through association with the X chromosome[J]. Cell, 1994, 79(3): 459–474.
 - [8] Lehmann A R, Walicka M, Griffiths D J, et al. The *rad18* gene of *Schizosaccharomyces pombe* defines a new subgroup of the SMC superfamily involved in DNA repair[J]. Molecular & Cellular Biology, 1995, 15(12): 7067–7080.
 - [9] 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[J]. Cell, 1997, 89(4): 511–521.
 - [10] Birkenbihl R P, Subramani S. Cloning and characterization of *rad21* an essential gene of *Schizosaccharomyces pombe* involved in DNA double-strand-break repair[J]. Nucleic Acids Research, 1992, 20(24): 6605–6611.
 - [11] Uhlmann F, Nasmyth K. Cohesion between sister chromatids must be established during DNA replication[J]. Current Biology, 1998, 8(20): 1095–1101.
 - [12] Uhlmann F, Lottspeich F, Nasmyth K. Sister-chromatid separation at anaphase onset is promoted by cleavage of the cohesin subunit Scc1[J]. Nature, 1999, 400(6739): 37–42.
 - [13] Uhlmann F, Wernic D, Poupert M A, et al. Cleavage of cohesin by the CD clan protease separin triggers anaphase in yeast[J]. Cell, 2000, 103(3): 375–386.
 - [14] Waizenegger I C, Hauf S, Meinke A, et al. Two distinct pathways remove mammalian cohesin from chromosome arms in prophase and from centromeres in anaphase[J]. Cell, 2000, 103(3): 399–410.
 - [15] 王洪振, 程 军, 刘春明. SMC 蛋白在有丝分裂染色体集缩中的作用研究进展[J]. 吉林师范大学学报(自然科学版), 2007, 28(1): 71–73.
 - [16] 张国莉, 文建凡. SMC 蛋白复合体的结构、功能和作用机制[J]. 生命的化学, 2016, 28(1): 40–43.
 - [17] Revenkova E, Eijpe M, Heyting C, et al. Novel meiosis-specific isoform of mammalian SMC1 [J]. Molecular & Cellular Biology, 2001, 21(20): 6984.
 - [18] Ono T, Losada A, Hirano M, et al. Differential contributions of condensin I and condensin II to mitotic chromosome architecture in vertebrate cells[J]. Cell, 2003, 115(1): 109–121.
 - [19] Ström L, Karlsson C, Lindroos H B, et al. Postreplicative formation of cohesion is required for repair and induced by a single DNA break [J]. Science, 2007, 317(5835): 242–245.
 - [20] Haering C H, Schoffnegger D, Nishino T, et al. Structure and stability of cohesin's SMC1-kleisin interaction[J]. Molecular Cell, 2004, 15(6): 951–964.
 - [21] Bürmann F, Shin H C, Basquin J, et al. An asymmetric SMC-kleisin bridge in prokaryotic condensin [J]. Nature Structural & Molecular Biology, 2013, 20(3): 371–379.
 - [22] Gligoris T G, Scheinost J C, Bürmann F, et al. Closing the cohesin ring: structure and function of its SMC3-kleisin interface [J]. Science, 2014, 346(6212): 963–967.
 - [23] Haering C H, Farcas A M, Arumugam P A, et al. The cohesin ring concatenates sister DNA molecules[J]. Nature, 2008, 454(7202): 297–301.
 - [24] Murayama Y, Uhlmann F. Biochemical reconstitution of topological DNA binding by the cohesin ring[J]. Nature, 2014, 505(7483): 367–371.
 - [25] Cuylen S, Metz J, Haering C H. Condensin structures chromosomal DNA through topological links[J]. Nature Structural and Molecular Biology, 2011, 22(8): 894–901.
 - [26] Kanno T, Berta D G, Sjögren C. The Smc5/6 complex is an ATP-Dependent intermolecular DNA linker [J]. Cell Reports, 2015, 12(9): 1471–1482.
 - [27] Wilhelm L, Bürmann F, Minnen A, et al. SMC condensin entraps chromosomal DNA by an ATP hydrolysis dependent loading mechanism in *Bacillus subtilis* [J]. eLIFE, 2015, 4: e06659.
 - [28] Kagansky A, Freeman L, Lukyanov D, et al. Histone tail-independent chromatin binding activity of recombinant cohesin holocomplex[J]. Journal of Biological Chemistry, 2004, 279(5): 3382–3388.
 - [29] 张一帆, 张兴义, 姜 睿, 等. SMC1A 在肿瘤领域的研究[J]. 中国实验诊断学, 2012, 16(12): 2350–2354.
 - [30] Losada A, Hirano T. Dynamic molecular linkers of the genome: the first decade of SMC proteins [J]. Genes Dev, 2005, 19(11): 1269–1287.
 - [31] Mehta G D, Rizvi S M A, Ghosh S K. Cohesin: a guardian of genome integrity [J]. Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research, 2012, 1823(8): 1324–1342.
 - [32] Skibbens R V, Maradeo M, Eastman L. Fork it over: the cohesion establishment factor Ctf7p and DNA replication[J]. Journal of Cell Science, 2007, 120(15): 2471–2477.
 - [33] Surcel A, Koshland D, Ma H, et al. Cohesin interaction with centromeric minichromosomes shows a Multi-Complex Rod-Shaped structure[J]. PLoS One, 2008, 3(6): e2453.
 - [34] Bauerschmidt C, Arrichiello C, Burdak-Rothkamm S, et al. Cohesin promotes the repair of ionizing radiation-induced DNA double-strand breaks in replicated chromatin[J]. Nucleic Acids Research, 2010, 38(2): 477–487.
 - [35] Lou Z K, Minter-Dykhouse K, Franco S, et al. MDC1 maintains genomic stability by participating in the amplification of ATM-dependent DNA damage signals[J]. Molecular Cell, 2006, 21(2): 187–200.
 - [36] Watrin E, Peters J M. The cohesin complex is required for the DNA damage-induced G2/M checkpoint in mammalian cells[J]. EMBO Journal, 2009, 28(17): 2625–2635.
 - [37] 王洪振, 杨斯涵, 李桂英. 真核生物集缩素 SMC2/SMC4 异二聚体的结构解析研究进展[J]. 中国细胞生物学学报, 2018, 40(3): 439–447.
 - [38] Liu C C, McElver J, Tzafirir I, et al. Condensin and cohesin knockouts in *Arabidopsis* exhibit a titan seed phenotype [J]. The Plant Journal, 2002, 29(4): 405–415.
 - [39] Freeman L, Aragon-Alcaide L, Strunnikov A. The condensin complex governs chromosome condensation and mitotic transmission of rDNA [J]. The Journal of Cell Biology, 2000, 149(4): 811–824.
 - [40] Menolfi D, Delamarre A, Lengronne A, et al. Essential roles of the

李 涛,张朝辉,郭雅雯,等. 国内外微生物肥料研究进展及展望[J]. 江苏农业科学,2019,47(10):37-41.
doi:10.15889/j.issn.1002-1302.2019.10.008

国内外微生物肥料研究进展及展望

李 涛^{1,2}, 张朝辉³, 郭雅雯¹, 田 香¹, 许晓莞¹, 邱立友¹

(1. 河南农业大学农业部农业微生物酶工程重点实验室,河南郑州 450002; 2. 三门峡职业技术学院食品园林学院,河南三门峡 472000;
3. 河南科技学院生命科技学院,河南新乡 453000)

摘要:化肥施用在保障粮食作物高产过程中始终发挥着重要作用,但也带来严重的环境及土地污染问题,阻碍了粮食生产的可持续发展。因此,如何减少化肥用量,寻找环境友好型的化肥替代品是当前科学研究的重要课题。微生物肥料具有绿色健康无污染的特点,是化学肥料最优质的替代品,许多研究表明其能够有效改善土壤中氮、磷、钾等元素的利用率,可提升作物抗逆能力,提高农产品质量及产量,并显著抑制土壤中植物病原菌的毒害作用等。从微生物肥料国内外发展现状、作用机制、当前存在问题及发展前景几个方面来介绍当前微生物肥料的研究进展,并对其未来发展策略进行展望。一方面为微生物肥料在农业生产中的深入开发和应用提供了理论依据,另一方面为微生物肥料未来的研发指明了方向。

关键词:微生物肥料;固氮;溶磷;解钾;植物激素;抗逆性;抗病性;未来研究方向

中图分类号: S144 **文献标志码:** A **文章编号:** 1002-1302(2019)10-0037-05

我国以世界 7% 的耕地养活了占世界 19% 的人口,提高粮食产量是解决粮食问题的重中之重,施用化肥在保障粮食

作物高产过程中始终发挥着重要作用,因此我国主要农作物单位面积施肥量一直居于世界前列,多个地区化肥使用量严重超标^[1]。化肥滥施带来严重的氮磷钾比例失衡,土壤板结、盐碱化,营养成分降低,地下水污染等一系列问题^[2]。微生物菌肥作为一种新型作物肥料能够很好地解决这些问题,现阶段微生物肥料已在各个国家及地区得到广泛应用,并取得良好效果。为使人们更深入地了解微生物肥料的发展现状、作用机制、当前问题及未来发展前景,有必要对微生物肥料研究进展进行详细介绍,为其今后在农业生产中的深入开

收稿日期:2018-01-22

基金项目:河南省科技攻关项目(编号:162102110009)。

作者简介:李 涛(1983—),女,河南三门峡人,博士研究生,讲师,主要从事农业生物技术及酶工程研究。E-mail: litao83929@163.com。

通信作者:邱立友,博士,教授,博士生导师,主要从事微生物学及食用菌工程技术研究。E-mail: qliyou@henau.edu.cn。

Smc5/6 complex in replication through natural pausing sites and endogenous DNA damage tolerance[J]. *Molecular Cell*, 2015, 60(6):835-846.

[41] 靳全文. 裂殖酵母核仁蛋白 Dnt1 通过调控集缩素蛋白(Condensin)实现抑制姊妹染色体的错误分离[C]//中国细胞生物学学会全体会员代表大会暨第十二次学术大会论文集. 北京,2011:146.

[42] Murray J M, Carr A M. Smc5/6: a link between DNA repair and unidirectional replication? [J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2008, 9(2):177-182.

[43] Jeppsson K, Carlborg K K, Nakato R, et al. The chromosomal association of the Smc5/6 complex depends on cohesion and predicts the level of sister chromatid entanglement[J]. *PLoS Genetics*, 2014, 10(10):e1004680.

[44] Palecek J J, Gruber S. Kite proteins: a superfamily of SMC/kleisin partners conserved across Bacteria, Archaea, and Eukaryotes [J]. *Structure*, 2015, 23(12):2183-2190.

[45] Andrews E A, Palecek J, Sergeant J, et al. Nse2, a component of the Smc5-6 complex, is a SUMO ligase required for the response to DNA damage[J]. *Molecular and Cellular Biology*, 2005, 25(1):185-196.

[46] de Piccoli G, Cortes - Ledesma F, Ira G, et al. Smc5 - Smc6 mediate

DNA double-strand-break repair by promoting sister-chromatid recombination[J]. *Nature Cell Biology*, 2006, 8(9):1032-1034.

[47] Zabradly K, Adamus M, Vondrova L, et al. Chromatin association of the SMC5/6 complex is dependent on binding of its NSE3 subunit to DNA[J]. *Nucleic Acids Research*, 2016, 44(3):1064-1079.

[48] Harvey S H, Sheedy D M, Cuddihy A R, et al. Coordination of DNA damage responses via the Smc5/Smc6 complex[J]. *Molecular and Cellular Biology*, 2004, 24(2):662-674.

[49] Ström L, Lindroos H B, Shirahige K, et al. Postreplicative recruitment of cohesin to double-strand breaks is required for DNA repair[J]. *Molecular Cell*, 2004, 16(6):1003-1015.

[50] Ünal E, Arbel - Eden A, Sattler U, et al. DNA damage response pathway uses histone modification to assemble a double-strand break-specific cohesin domain[J]. *Molecular Cell*, 2004, 16(6):991-1002.

[51] Lindroos H B, Ström L, Itoh T, et al. Chromosomal association of the Smc5/6 complex reveals that it functions in differently regulated pathways[J]. *Molecular Cell*, 2006, 22(6):755-767.

[52] Copsey A, Tang S M, Jordan P W, et al. Smc5/6 coordinates formation and resolution of joint molecules with chromosome morphology to ensure meiotic divisions[J]. *PLoS Genetics*, 2013, 9(12):e1004071.