

◆特邀专稿◆

染色体结构维持蛋白 Smc5/6 复合体的结构与功能^{*}廖桂艳¹,金城^{1,2},汪斌^{1**}

(1. 广西科学院,生物科学与技术研究中心,广西南宁 530007; 2. 中国科学院微生物研究所,北京 100101)

摘要:真核生物基因组 DNA 主要以染色体的形式存在于细胞核中,染色体结构的稳定及其动态变化对于真核生物遗传信息从亲代到子代中的准确传递和维持细胞的正常功能是必不可少的。染色体结构维持蛋白 (Structure Maintenance of Chromosome, Smc) 在染色体结构维持及 DNA 损伤修复方面发挥着关键性的作用。Smc 蛋白家族包括 3 类:黏连蛋白(Cohesin)、凝缩蛋白(Condesin)和 Smc5/6 复合体(Smc5/6 complex)。Smc5/6 复合体在真核生物中分布广泛且高度保守,在 DNA 损伤同源重组修复、DNA 复制、端粒长度维持及胚胎发育中发挥重要作用。本文系统介绍了 Smc5/6 复合体结构特征和生物学功能领域的相关进展,为深入研究 Smc5/6 复合体提供理论参考。

关键词:DNA 损伤 Smc5/6 复合体 基因组不稳定性 DNA 修复 染色体

中图分类号:Q7 文献标识码:A 文章编号:1005-9164(2021)06-0539-08

DOI:10.13656/j.cnki.gxkx.20220117.010

0 引言

染色体携带了生物体的遗传信息,并在细胞中代代相传,保证了各个物种的遗传稳定性。在细胞的分裂过程中染色体必须被正确地拷贝和精确地分配,同时修复存在的 DNA 损伤,确保新的细胞中含有与亲代细胞相同的遗传信息。在人体的 1×10^{14} 个细胞中每天都发生数千个 DNA 损伤,这些损伤可能源于代谢副产品活性氧族引起的损伤或 DNA 复制过程

中的失误,也可能源于紫外线(UV)照射、电离辐射(Ionizing Radiation, IR)或化学物质等外界因素^[1]。这些 DNA 损伤都有导致基因突变的潜在可能,而未修复的基因突变可能通过 RNA 和蛋白质表达影响细胞的功能,并遗传给子代细胞,引起细胞衰老、凋亡和癌变等。DNA 损伤修复机制已成为遗传学领域研究的热点。近年来的研究发现,染色体结构维持蛋白 (Structure Maintenance of Chromosome, Smc) 在维持染色体结构及 DNA 损伤修复方面发挥关键作用。

收稿日期:2021-11-18

* 国家自然科学基金项目(31960129),广西自然科学基金项目(2020GXNSFB A297063)和广西科学院科研启动经费(2017YJJ026)资助。

【作者简介】

廖桂艳(1991-),女,硕士,助理研究员,主要从事秀丽隐杆线虫基因组不稳定性研究。

【**通信作者】

汪斌(1976-),男,博士,研究员,主要从事模式动物秀丽隐杆线虫研究,E-mail:bwang@gxas.cn。

【引用本文】

廖桂艳,金城,汪斌. 染色体结构维持蛋白 Smc5/6 复合体的结构与功能[J]. 广西科学,2021,28(6):539-546.

LIAO G Y, JIN C, WANG B. Structure and Function of the Structure Maintenance of Chromosome (Smc5/6) Complex [J]. Guangxi Sciences, 2021, 28(6): 539-546.

Smc 蛋白家族包括 3 类:黏连蛋白(Cohesin),凝缩蛋白(Condesin)和 Smc5/6 复合体(Smc5/6 complex)。黏连蛋白主要在细胞分裂前期发挥作用,将新复制的两条姐妹染色单体聚集在一起,促进姐妹染色单体的重组;凝缩蛋白主要参与细胞分裂中期染色体的凝缩过程;Smc5/6 复合体在细胞周期的调控、有丝分裂和减数分裂的 DNA 损伤修复、维持基因组的稳定性方面都具有重要的调控作用^[2-4]。目前对黏连蛋白和凝缩蛋白的功能研究比较深入,而对 Smc5/6 复合体的功能和分子机理研究相对较少。因此,深入研究 Smc5/6 复合体的结构和各亚基的功能,对进一步理解 DNA 损伤修复机制及基因组稳定性的分子机制具有重要的指导意义。本文综述了近年来对 Smc5/6 复合体的研究进展,从 Smc5/6 复合体的结构特征和生物学功能两个方面进行阐述。

1 Smc5/6 复合体的结构特征

1.1 Smc5/6 复合体的组件蛋白

Smc5/6 复合体首次被发现是在裂殖酵母中鉴定到的具有 Smc 蛋白结构的 Rad18 和 Spr18 的异源二聚体^[5]。Smc5/6 蛋白复合体由两个 Smc 蛋白(Smc5 和 Smc6)异二聚体及非 Smc 蛋白亚基共同组成,其中在酵母、拟南芥和人体细胞中已有 6 个非 Smc 亚基(Nse1-6)被鉴定出来^[6-9]。Smc 蛋白是由 1 000 - 1 300 个氨基酸残基组成的多肽,在 N-端和 C-端分别有一个球状的结构域,而在 Smc 蛋白中间含有一个铰链(Hinge)结构域。N-端和 C-端的球状结构域由中间的铰链结构域以反向平行的相互作用方式聚集在一起,产生一个具有 ATP 酶活性的球状头部(Heads)结构域^[10-11]。Smc5 和 Smc6 蛋白在不同物种之间相对保守,具有相似的 Smc 蛋白结构特征。由于 Nse1 的 C-端含有一个 Ring-like 结构域,因此推测 Nse1 可能具有泛素化蛋白酶的特性。研究发现 Nse1 单独作用时并不具有泛素化蛋白酶活性,但有 Nse3 同时存在时表现出微弱的泛素化蛋白酶活性^[12]。Nse2/Mms21 最初在出芽酵母中通过遗传筛选鉴定得到^[13],Nse2/Mms21 的 C-端也包含一个 Ring 结构域,赋予了 Nse2/Mms21 的 SUMO 连接酶活性^[14,15]。Nse3 的 C 端含有一个 *mage* 功能域,研究发现该结构域具有 DNA 结合特性,*nse3* 基因在真菌及植物中是单拷贝,但是在人体细胞中与具有多拷贝的黑色素瘤抗原基因(*mage*)有很高的相似度,研究发现人体细胞中只有 Mage-G1 蛋白能与

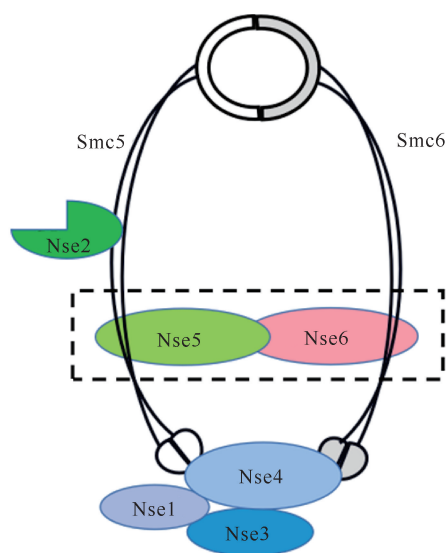
Smc5/6 复合体发生免疫共沉淀^[16-18]。Nse4 是具有螺旋翼状域的结构蛋白,是 Smc5/6 复合体的必需蛋白,作为桥梁结合到 Smc 蛋白上稳定复合体的结构,在维持整个复合体的稳定性方面发挥关键作用^[19]。Nse5 和 Nse6 蛋白是 Smc5/6 复合体的非保守部分,目前仅在酵母、拟南芥和人体细胞鉴定到。

1.2 Smc5/6 复合体的结构特征

整个 Smc5/6 蛋白复合体由 3 个亚复合体(Smc5-Smc6-Nse2、Nse1-Nse3-Nse4、Nse5-Nse6)按照特定的形式组合而成^[19-21](图 1)。Smc5-Smc6-Nse2 亚复合体是整个 Smc5/6 复合体的核心组件,构成了整个复合体的支架。Smc5 和 Smc6 两个蛋白通过其铰链结构域相互作用形成异二聚体(Smc5-Smc6),Nse2/Mms21 通过其 N-末端与 Smc5 的卷曲螺旋结构域结合形成 Smc5-Smc6-Nse2 亚复合体^[14,22]。Nse1、Nse3 和 Nse4 形成的 Nse1-Nse3-Nse4 亚复合体具有高度的保守性,结合在 Smc5 和 Smc6 的球状头部结构域和 DNA 分子,该三聚体的稳定性对于 Smc5/6 复合体在指定的 DNA 损伤位点聚集是必需的。Nse1 通过 Ring-like 结构域与 Nse3 的 N-端相互作用增加其对双链 DNA 的结合作用^[23]。Nse3 的 C-端与 Nse4 直接相互作用进一步形成异源三聚体 Nse1-Nse3-Nse4^[24]。Nse4 一方面与 Nse3 结合形成 Nse1-Nse3-Nse4 异源三聚体,另一方面与 Smc5 和 Smc6 的头部相结合使得 Smc5/6 复合体形成一个封闭的环状结构^[19]。Nse5-Nse6 二聚体在不同的生物体中具有较大差异。Nse5 和 Nse6 在裂殖酵母中以二聚体的形式结合在 Smc5/6 复合物的球形头部区域附近,在芽殖酵母中 Nse5 和 Nse6 与 Smc5/6 的铰链区相互作用,而在拟南芥和人体细胞中这两个蛋白的定位还未知^[8,20,25]。近期 Taschner 等^[26]研究发现,在芽殖酵母中 Nse5-Nse6 二聚体具有头部和铰链区两个结合位点,通过抑制 Smc5/6 复合体的 ATP 水解酶活性,对 Smc5/6 复合体结合 DNA 底物具有重要的调控作用。

2 Smc5/6 复合体的生物学功能研究

对 Smc5/6 复合体的生物学功能研究相对较少,近年来在真菌、动物和植物等模式生物中的研究发现,Smc5/6 复合体在 DNA 损伤修复、缓解复制压力、维持端粒长度、维持细胞的正常分裂和分化等方面具有重要作用^[27]。



Smc5/6 由 Smc5、Smc6 和非 Smc 亚基构成, 其中 Nse1、Nse2 (Mms21)、Nse3 (Mage-G1) 和 Nse4 4 个亚基在真核生物中高度保守, 而 Nse5 和 Nse6 在序列上不保守, 目前仅在酵母、拟南芥和人体细胞中被发现

The Smc5/6 complex consists of Smc5, Smc6 and the non-Smc elements (NSE), among which Nse1, Nse2 (Mms21), Nse3 (Mage-G1), and Nse4 are highly conserved across eukaryotes, whereas Nse5 and Nse6 are not known to be conserved at the level of sequence, as they have been identified only in yeast, Arabidopsis and human cells

图1 Smc5/6 复合体的结构

Fig. 1 Structure of Smc5/6 complex

2.1 参与 DNA 损伤修复

细胞由于外界环境或自身因素的影响会导致各种 DNA 损伤, 其中 DNA 双链断裂 (Double Strand Break, DSB) 是一种严重的 DNA 损伤, 机体中未能修复的 DSB 将严重影响个体的生长和发育。在细胞中主要存在两种 DSB 修复途径: 非同源重组末端连接 (Non-Homologous End Joining, NHEJ) 和同源重组修复 (Homologous Recombination, HR)。NHEJ 主要在细胞有丝分裂 G1 期发挥作用, 直接对断裂部位通过末端连接的方式完成 DSB 的修复。HR 主要发生在细胞有丝分裂 G2/S 期, 利用染色体为模板以同源重组的方式完成 DSB 的修复, 这是细胞中最精确的 DNA 修复途径。近年来研究发现, Smc5/6 复合体在 DNA 同源重组修复方面发挥重要作用, 在裂殖酵母 *S. pombe* 中 *nse1* 基因缺失导致对由电离辐射 (IR)、紫外线 (UV) 和甲基磺酸甲酯 (MMS) 引起的 DNA 损伤修复缺陷^[12,28], 裂殖酵母中 Smc5/6 能与同源重组关键蛋白 Rad51/Rhp51 相互作用, 表明

Smc5/6 在同源重组修复中具有重要的作用^[8,29]。在酿酒酵母 *S. cerevisiae* 有丝分裂 G2 期, Smc5/6 通过影响 Rad50/Mre11 聚集在 DSB 损伤位点来影响姐妹染色单体重组完成 DSB 的修复^[30,31]。在出芽酵母中, Smc5/6 蛋白复合体能直接与 RecQ 解螺旋酶 Sgs1 结合, 进而引导 Sgs1 定位于 DNA 损伤位点, 形成 STR 复合体 (Sgs1-Top3-Rmi1), 该复合体在 DSB 同源重组修复中起着关键的调控作用^[32,33]。进一步研究发现, Smc5/6 复合体不仅在真菌中, 而且在动物和植物细胞中也参与 DSB 的同源重组修复^[30,34-37]。在人体细胞中, Nse2 通过 Smc6 和 DNA 修复蛋白 TRAX 的类泛素化促进 DNA 同源重组修复功能^[14]。此外, Nse2 通过介导 Smc5 蛋白的泛素化作用, 在 DNA 损伤修复、DNA 复制和维持基因组稳定性方面发挥重要作用^[38,39]。在非洲爪蟾卵细胞中鉴定得到两个新的蛋白因子 Slf1 和 Slf2, 与 Rad18 蛋白形成 Rad18-Slf1-Slf-2 三聚体复合物, 招募 Smc5/6 复合体到 DNA 损伤位点降低基因组的不稳定性^[40]。在拟南芥中, Nse1、Nse3 和 Nse4 蛋白功能的缺失导致严重的 DNA 损伤修复缺陷^[41-43]。虽然在人体和酵母细胞中 Nse1 没有检测到泛素化酶活性, 但 Nse1 对于 DNA 损伤修复、染色体复制及稳定性是必需的^[12]。

2.2 缓解 DNA 复制压力

细胞内 DNA 复制不仅受到细胞代谢产物的影响, 而且由于 DNA 复制过程中超螺旋结构的积累和姐妹染色体缠绕 (SCIs) 形成的拓扑压力会导致 DNA 复制无法顺利进行, 只有去除 DNA 超螺旋结构和染色体缠绕才能使得 DNA 复制顺利进行^[44]。研究发现 Smc5/6 复合体在去除 DNA 超螺旋结构的积累及姐妹染色体缠绕形成的拓扑压力过程中发挥重要作用, 通过去除复制过程产生的有害中间体或者重新启动受阻的复制叉进而保证 DNA 复制顺利进行^[27,45]。通过对 Smc5/6 复合体的定位和表型分析, 发现 Smc5/6 复合体参与 DNA 的复制过程: 在酿酒酵母有丝分裂 S 期, Smc5/6 存在于染色体的复制初始位点, 而在 G2/M 期其分布方式类似于黏连蛋白的分布方式, Smc5/6 存在方式的改变表明其与复制叉有关系并跟随复制叉一起前行^[31,46]。酿酒酵母中拓扑异构酶 Top1 和 Top2 协同作用去除 DNA 的超螺旋结构及 SCIs^[46], 而在人体细胞中 Smc5/6 复合体功能的缺失导致拓扑异构酶 Top2 异常分布, 从而进一步导致超螺旋结构、SCIs 积累及染色体的异常分

离^[47], 这一结果表明 Smc5/6 复合体通过影响拓扑异构酶的分布进一步参与 DNA 的超螺旋结构及 SCIs 的去除。此外, Smc5/6 复合体在降解由 DNA 复制引起的有害重组中间体以及重新启动复制叉的前行中也具有重要作用^[48]。在 DNA 复制的模板置换过程中, DNA 的模板链和合成链发生相互交连形成“X”型的 HJ 中间体, 从而导致 DNA 复制无法正常进行。酿酒酵母中 Smc5/6 复合体定位分析发现其存在于终止的复制叉位点, 且在 Smc5/6 突变体中发现“X”型重组中间体的积累, 表明 Smc5/6 复合体可能与重组中间体的修复相关^[32]。进一步研究发现, 酵母中 RecQ 型解旋酶 (Sgs1) 通过与多聚 SUMO 链和 Smc5/6 复合体的 SUMO E3 复合体相互作用, 利用泛素化途径降解同源重组形成的中间体^[32, 33]。近年来研究发现, Nse5 和 Nse6 蛋白在减数分裂的 DNA 重组中间体的清除和缓解复制压力方面具有重要作用^[49, 50]。在裂殖酵母中 Smc5/6 复合体的 SUMO 连接酶活性及其与染色体的结合依赖于 Nse5-Nse6 二聚体, 而且 Brc1 与 Nse5-Nse6 二聚体发生相互作用, 引导 Smc5/6 复合体定位于 DNA 复制叉位点, 促进 Smc5/6 复合体对 DNA 复制过程产生的错误复制叉的清除^[51]。

2.3 维持端粒长度

Smc5/6 复合体在维持端粒长度方面的研究相对较少, 只在酵母细胞及人体细胞中有少量报道^[52-54]。研究发现 Smc5/6 复合体存在于染色体的末端^[55]。在酵母细胞中, 组成 Smc5/6 复合体的 Nse2、Smc5 和 Smc6 蛋白功能的缺失会导致端粒的缩短以及衰老^[52]。在端粒酶阳性细胞中, *smc6-9* 基因缺失在染色体终端表现出由于同源重组缺陷引起的重复序列错误分离。另外, *mms21-11* 基因缺失表现出端粒聚集缺陷进而增加端粒位置效应 (TPE)^[15, 52, 53]。在端粒酶阴性细胞中, *smc6-9* 和 *mms21-11* 等位基因突变加速了由于重组中间体积累引起的细胞衰老及 DNA 复制提前终止^[55]。Sir4 是端粒位置效应的一个重要调节因子, 研究发现 Smc5/6 复合体能与 Sir4 发生相互作用, 对端粒位置效应有重要影响^[56]。

2.4 维持细胞正常分裂

细胞的正常分裂是生物体生长发育的基础, 研究发现 Smc5/6 复合体对细胞的正常分裂具有重要作用。在模式植物拟南芥中, Nse2 通过对细胞周期及细胞分裂素信号通道的调控来维持根部细胞的正常

分裂^[57]。Nse1 和 Nse3 蛋白功能的缺失导致严重的细胞分裂异常, 进而影响植株胚胎的发育及种子的形成^[41]。Nse3 在有丝分裂染色体的正常分离过程中也发挥重要作用^[7]。在模式植物拟南芥中发现两个功能保守的 Nse4 同源蛋白 (Nse4A 和 Nse4B), *nse4* 突变株在减数分裂染色体分离、植株生长和种子形成方面存在严重缺陷, 表明 Nse4 蛋白在维持正常的减数分裂、植株的生长和种子形成过程中具有重要作用^[42, 43]。在拟南芥植株中同时敲除 *smc6a* 和 *smc6b* 基因将严重影响植株配子和种子的形成^[58]。通过拟南芥自然变异植株, 鉴定得到 Smc5/6 复合体亚蛋白 Sni1, 其对细胞减数分裂交叉点分布具有调控作用, 揭示 Smc5/6 复合体在植物减数分裂同源重组中具有重要的功能^[59]。

2.5 其他功能

近期研究表明, Smc5/6 复合体不仅在 DNA 损伤修复、DNA 复制、维持端粒长度和正常细胞分裂等方面发挥重要作用, 而且在维持核糖体功能、细胞凋亡调控及抑制病毒增殖等方面也发挥重要作用。在酿酒酵母中, Nse2 (Mms21) 功能的缺失导致核糖体 RNA 产量减少和核糖体蛋白在细胞核中的积累, 表明 Nse2 对维持细胞核的正常功能也具有重要作用^[60]。近期在玉米中对 Nse2 同源蛋白 (MMS21) 的 SUMO 化进行了研究, 发现其通过影响染色质结构进而影响基因的转录调控, 导致种子致死、花粉和种子萌发严重受损^[61]。在网柄菌 *Dictyostelium discoideum* 中, 通过 RNA 干扰降低 Nse4 蛋白的表达, 增加了紫外照射引起的细胞凋亡和由饥饿诱导形成的子实体的数目^[62]。此外, Smc5/6 复合体作为病毒抑制子在控制病毒增殖方面具有重要作用^[63, 64]。

3 总结

本文从 Smc5/6 复合体的结构特征和生物学功能两个方面对近年来 Smc5/6 复合体的研究进展进行了阐述。Smc5/6 复合体在 DSB 同源重组修复、消除 DNA 复制压力、去除有害的复制中间体及维持端粒的长度等方面发挥重要作用。此外, Smc5/6 复合体在胚胎发育、维持核糖体功能和抑制病毒增殖等方面也有相关报道, 但其作用机制尚不清楚^[34]。关于 Smc5/6 复合体的结构和功能在酵母细胞中的报道相对较多, 在植物中的报道较少, 而在整体动物模型水平上几乎没有报道。对 Smc5/6 各亚基的功能研究较少, 特别是 Nse1、Nse3、Nse4、Nse5、Nse6 蛋白

亚基的分子作用机制在很大程度上是未知的。因此,关于 Smc5/6 复合体和各亚基在植物和整体动物模型中的功能与分子作用机理还有待进一步探索。

参考文献

- [1] 罗瑛,宋宜,林德玲. 基因转录后调控在 DNA 损伤反应中的重要功能[J]. 遗传,2014,36(4):309-315.
- [2] WU N, YU H T. The Smc complexes in DNA damage response [J]. Cell & Bioscience,2012,2(1):5. DOI:10.1186/2045-3701-2-5.
- [3] LOSADA A,HIRANO T. Dynamic molecular linkers of the genome: The first decade of SMC proteins [J]. Genes & Development,2005,19(11):1269-1287.
- [4] JEPPSSON K, KANNO T, SHIRAHIGE K, et al. The maintenance of chromosome structure: Positioning and functioning of SMC complexes [J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology,2014,15(9):601-614.
- [5] 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 and Cellular Biology, 1995,15(12):7067-80.
- [6] FOUSTERI M I, LEHMANN A R. A novel SMC protein complex in *Schizosaccharomyces pombe* contains the Rad18 DNA repair protein [J]. The EMBO Journal, 2000,19(7):1691-702.
- [7] PEBERNARD S, MCDONALD W H, PAVLOVA Y, et al. Nse1, Nse2, and a novel subunit of the Smc5-Smc6 complex, Nse3, play a crucial role in meiosis [J]. Molecular Biology of the Cell,2004,15(11):4866-76.
- [8] PEBERNARD S, WOHLSCHLEGEL J, MCDONALD W H, et al. The Nse5-Nse6 dimer mediates DNA repair roles of the Smc5-Smc6 complex [J]. Molecular and Cellular Biology,2006,26(5):1617-1630.
- [9] POTTS P R. The yin and yang of the MMS21-SMC5/6 SUMO ligase complex in homologous recombination [J]. DNA Repair,2009,8(4):499-506.
- [10] 彭莉,张飞雄. SMC 蛋白的结构和功能[J]. 遗传,2001,23(2):173-176.
- [11] KANNO T, BERTA D G, SJOGREN C, et al. The Smc5/6 complex is an ATP-dependent intermolecular DNA linker [J]. Cell Rep,2015,12(9):1471-82.
- [12] PEBERNARD S, PERRY J J, TAINER J A, et al. Nse1 RING-like domain supports functions of the Smc5-Smc6 holocomplex in genome stability [J]. Molecular Biology of the Cell,2008,19(10):4099-4109.
- [13] PRAHASH S, PRAHASH L. Increased spontaneous mitotic segregation in MMS-sensitive mutants of *Saccharomyces cerevisiae* [J]. Genetics,1977,87(2):229-236.
- [14] POTTS P R, YU H T. Human MMS21/NSE2 is a SUMO ligase required for DNA repair [J]. Molecular & Cellular Biology,2005,25(16):7021-7032.
- [15] ZHAO X L, BLOBEL G. A SUMO ligase is part of a nuclear multiprotein complex that affects DNA repair and chromosomal organization [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,2005,102(13):4777-4782.
- [16] TAYLOR E M, COPSEY A C, HUDSON J J R, et al. Identification of the proteins, including MAGEG1, that make up the human SMC5-6 protein complex [J]. Molecular and Cellular Biology,2008,28(4):1197-1206.
- [17] DOYLE J M, GAO J L, WANG J W, et al. MAGE-RING protein complexes comprise a family of E3 ubiquitin ligases [J]. Molecular Cell,2010,39(6):963-974.
- [18] CHOMEZ P, BACKER O D, BERTRAND M, et al. An overview of the MAGE gene family with the identification of all human members of the family [J]. Cancer Research,2001,61(14):5544-5551.
- [19] PALECEK J, VIDOT S, FENG M, et al. The Smc5-Smc6 DNA repair complex. Bridging of the Smc5-Smc6 heads by the KLEISIN, Nse4, and non-Kleisin subunits [J]. Journal of Biological Chemistry, 2006,281(48):36952-36959.
- [20] DUAN X Y, YANG Y, CHEN Y H, et al. Architecture of the Smc5/6 complex of *Saccharomyces cerevisiae* reveals a unique interaction between the Nse5-6 sub-complex and the hinge regions of Smc5 and Smc6 [J]. Journal of Biological Chemistry, 2009,284(13):8507-8515.
- [21] SERGEANT J, TAYLOR E, PALECEK J, et al. Composition and architecture of the *Schizosaccharomyces pombe* Rad18 (Smc5-6) complex [J]. Molecular and Cellular Biology,2005,25(1):172-184.
- [22] XU P L, YUAN D K, LIU M, et al. AtMMS21, an SMC5/6 complex subunit, is involved in stem cell niche maintenance and DNA damage responses in Arabidopsis roots [J]. Plant Physiology, 2013,161(4):1755-1768.
- [23] ZABRADY K, ADAMUS M, VONDRKOVA 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.
- [24] HUDSON J J R, BEDNAROVA K, KOZAKOVA L, et

- al. Interactions between the Nse3 and Nse4 components of the SMC5-6 complex identify evolutionarily conserved interactions between MAGE and EID Families [J]. *PLoS One*, 2011, 6(2): e17270. DOI: 10.1371/journal.pone.0017270.
- [25] YUAN S P, WANG W, MARQUES J, et al. Salicylic acid activates DNA damage responses to potentiate plant immunity [J]. *Molecular Cell*, 2013, 52(4): 602-610.
- [26] TASCHNER M, BASQUIN J, STEIGENBERGER B, et al. Nse5/6 inhibits the Smc5/6 ATPase to facilitate DNA substrate selection [J]. *The EMBO Journal*, 2021, 40(15): e107807. DOI: 10.1101/2021.02.09.430422.
- [27] 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. DOI: 10.1371/journal.pgen.1004680.
- [28] MARIA S R S, GANGAVARAPU V, JOHNSON R E, et al. Requirement of Nse1, a subunit of the Smc5-Smc6 complex, for Rad52-dependent postreplication repair of UV-damaged DNA in *Saccharomyces cerevisiae* [J]. *Molecular and Cellular Biology*, 2007, 27(23): 8409-8418.
- [29] MIYABE I, MORISHITA T, HISHIDA T, et al. Rhp51-dependent recombination intermediates that do not generate checkpoint signal are accumulated in *Schizosaccharomyces pombe* Rad60 and smc5/6 mutants after release from replication arrest [J]. *Molecular and Cellular Biology*, 2006, 26(1): 343-353.
- [30] PICCOLI G D, 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.
- [31] LINDROOS H B, STROM 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.
- [32] BERMUDEZ-LOPEZ M, ARAGON L. Smc5/6 complex regulates Sgs1 recombination functions [J]. *Current Genetics*, 2017, 63(3): 381-388.
- [33] BONNER J N, CHOI K, XUE X Y, et al. Smc5/6 Mediated sumoylation of the Sgs1-Top3-Rmi1 complex promotes removal of recombination intermediates [J]. *Cell Reports*, 2016, 16(2): 368-378.
- [34] POTTS P R, PORTEUS M H, YU H T. Human SMC5/6 complex promotes sister chromatid homologous recombination by recruiting the SMC1/3 cohesin complex to double-strand breaks [J]. *The EMBO Journal*, 2006, 25(14): 3377-3388.
- [35] WATANABE K, PACHER M, DUKOWIC S, et al. The structural maintenance of chromosomes 5/6 complex promotes sister chromatid alignment and homologous recombination after DNA damage in *Arabidopsis thaliana* [J]. *The Plant Cell*, 2009, 21(9): 2688-2699.
- [36] STEPHAN A, KLISZCZAK M, DODSON H, et al. Roles of vertebrate Smc5 in sister chromatid cohesion and homologous recombinational repair [J]. *Molecular and Cellular Biology*, 2011, 31(7): 1369-1381.
- [37] MENGISTE T, REVENKOVA E, BECHTOLD N, et al. An SMC-like protein is required for efficient homologous recombination in *Arabidopsis* [J]. *The EMBO Journal*, 1999, 18(16): 4505-4512.
- [38] ZAPATKA M, POCINO-MERINO I, HELUANI-GAHETE H, et al. Sumoylation of Smc5 promotes error-free bypass at damaged replication forks [J]. *Cell Reports*, 2019, 29(10): 3160-3172.
- [39] VAREJAO N, IBARS E, LASCORZ J, et al. DNA activates the Nse2/Mms21 SUMO E3 ligase in the Smc5/6 complex [J]. *The EMBO Journal*, 2018, 37(12): e98306. DOI: 10.15252/embj.201798306.
- [40] RASCHLE M, SMEENK G, HANSEN R K, et al. DNA repair. Proteomics reveals dynamic assembly of repair complexes during bypass of DNA cross-links [J]. *Science*, 2015, 348(6234): 1253671. DOI: 10.1126/science.1253671.
- [41] LI G, ZOU W X, JIAN L F, et al. Non-SMC elements 1 and 3 are required for early embryo and seedling development in *Arabidopsis* [J]. *Journal of Experimental Botany*, 2017, 68(5): 1039-1054.
- [42] ZELKOWSKI M, ZELKOWSKA K, CONRAD U, et al. *Arabidopsis* NSE4 proteins act in somatic nuclei and meiosis to ensure plant viability and fertility [J]. *Frontiers in Plant Science*, 2019, 10: 774. DOI: 10.3389/fpls.2019.00774.
- [43] DIAZ M, PECINKOVA P, NOWICKA A, et al. The SMC5/6 complex subunit NSE4A is involved in DNA damage repair and seed development [J]. *The Plant Cell*, 2019, 31(7): 1579-1597.
- [44] DINARDO S, VOELKEL K, STERNGLANZ R. DNA topoisomerase II mutant of *Saccharomyces cerevisiae*: Topoisomerase II is required for segregation of daugh-

- ter molecules at the termination of DNA replication [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1984, 81(9): 2616-2620.
- [45] KEGEL A, BETTS-LINDROOS H, KANNO T, et al. Chromosome length influences replication-induced topological stress [J]. Nature, 2011, 471(7338): 392-396.
- [46] BERMEJO R, DOKSANI Y, CAPRA T, et al. Top1- and Top2-mediated topological transitions at replication forks ensure fork progression and stability and prevent DNA damage checkpoint activation [J]. Genes & Development, 2007, 21(15): 1921-36.
- [47] GALEGO-PAEZ L M, TANAKA H, BANDO M, et al. Smc5/6-mediated regulation of replication progression contributes to chromosome assembly during mitosis in human cells [J]. Molecular Biology of the Cell, 2014, 25(2): 302-317.
- [48] MENOLFI D, DELAMARRE A, LENDRONNE A, et al. Essential roles of the Smc5/6 complex in replication through natural pausing sites and endogenous DNA damage tolerance [J]. Molecular Cell, 2015, 60(6): 835-846.
- [49] WEHRKAMP-RICHTER S, HYPPA R W, PRUDEN J, et al. Meiotic DNA joint molecule resolution depends on Nse5-Nse6 of the Smc5-Smc6 holocomplex [J]. Nucleic Acids Research, 2012, 40(19): 9633-9646.
- [50] BUSTARD D E, MENOLFI D, JEPPSSON K, et al. During replication stress, non-SMC element 5 (NSE5) is required for Smc5/6 protein complex functionality at stalled forks [J]. Journal of Biological Chemistry, 2012, 287(14): 11374-11383.
- [51] ORAVCOVA M, GADALETA M C, NIE M, et al. Brc1 promotes the focal accumulation and SUMO ligase activity of Smc5-Smc6 during replication stress [J]. Molecular and Cellular Biology, 2019, 39(2): e00271-18. DOI: 10.1128/MCB.00271-18.
- [52] CHAVEZ A, GEORGE V, AGRAWAL V, et al. Sumoylation and the structural maintenance of chromosomes (Smc) 5/6 complex slow senescence through recombination intermediate resolution [J]. Journal of Biological Chemistry, 2010, 285(16): 11922-11930.
- [53] NOEL J F, WELLINGER R J. Abrupt telomere losses and reduced end-resection can explain accelerated senescence of Smc5/6 mutants lacking telomerase [J]. DNA Repair (Amst), 2011, 10(3): 271-282.
- [54] WAN Y K, ZUO X, ZHUO Y, et al. The functional role of SUMO E3 ligase Mms21p in the maintenance of subtelomeric silencing in budding yeast [J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2013, 438(4): 746-752.
- [55] TORRES-ROSELL J, MACHIN F, FARMER S, et al. SMC5 and SMC6 genes are required for the segregation of repetitive chromosome regions [J]. Nature Cell Biology, 2005, 7(4): 412-9.
- [56] MORADI-FARD S, SARTHI J, TITTEL-ELMER M, et al. Smc5/6 is a telomere-associated complex that regulates Sir4 binding and TPE [J]. PLoS Genetics, 2016, 12(8): e1006268. DOI: 10.1371/journal.pgen.1006268.
- [57] HUANG L X, YANG S G, ZHANG S C, et al. The Arabidopsis SUMO E3 ligase AtMMS21, a homologue of NSE2/MMS21, regulates cell proliferation in the root [J]. The Plant Journal, 2009, 60(4): 666-678.
- [58] ZOU W X, LI G, JIAN L F, et al. The Arabidopsis SMC6A and SMC6B have redundant function in seed and gametophyte development [J]. Journal of Experimental Botany, 2021, 72(13): 4871-4887.
- [59] ZHU L F, FERNANDEZ-JIMENEZ N, SZYMANSKI A-LEJMAN M, et al. Natural variation identifies SNII, the SMC5/6 component, as a modifier of meiotic crossover in Arabidopsis [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2021, 118(33): e2021970118. DOI: 10.1073/PNAS.2021970118.
- [60] KIM D H, HARRIS B, WANG F, et al. Mms21 SUMO ligase activity promotes nucleolar function in *Saccharomyces cerevisiae* [J]. Genetics, 2016, 204(2): 645-658.
- [61] ZHANG J Y, AUGUSTINE R C, SUZUKI M, et al. The SUMO ligase MMS21 profoundly influences maize development through its impact on genome activity and stability [J]. PLoS Genetics, 2021, 17(10): e1009830. DOI: 10.1371/JOURNAL.PGEN.1009830.
- [62] TANIURA H, TANABE N, BANDO Y, et al. Nse1 and Nse4, subunits of the Smc5-Smc6 complex, are involved in *Dictyostelium* development upon starvation [J]. Development, Growth & Differentiation, 2015, 57(6): 430-443.
- [63] DECORSIERE A, MUELLER H, BREUGEL P C, et al. Hepatitis B virus X protein identifies the Smc5/6 complex as a host restriction factor [J]. Nature, 2016, 531(7594): 386-389.
- [64] GIBSON R T, ANDROPHY E J. The SMC5/6 complex represses the replicative program of high-risk human papillomavirus Type 31 [J]. Pathogens, 2020,

9(10):786. DOI:10.3390/pathogens9100786.

Structure and Function of the Structure Maintenance of Chromosome (Smc5/6) Complex

LIAO Guiyan¹, JIN Cheng^{1,2}, WANG Bin¹

(1. Biological Science and Biotechnology Research Center, Guangxi Academy of Sciences, Nanning, Guangxi, 530007, China; 2. Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences, Beijing, 100101, China)

Abstract: Eukaryotic genomic DNA mainly exists in the nucleus in the form of chromosomes. The stability and dynamic changes of chromosome structure are essential for the maintenance of the normal function of cells, as well as the accurate transmission of genetic information from parental generation to offspring. Structural maintenance of chromosomes (Smc) plays a key role in chromosomal structure maintenance and DNA damage repair. Smc protein family includes three categories: Cohesin, Condesin and Smc5/6 complex. Smc5/6 complex is widely distributed and highly conserved in eukaryotes, and plays an important role in DNA damage homologous recombination repair, DNA replication, telomere length maintenance and embryo development. This review systematically introduces the relevant progress on the structural characteristics and biological functions of Smc5/6 complex, aiming to provide a theoretical reference for in-depth study of Smc5/6 complex.

Key words: DNA damage, Smc5/6 complex, genome instability, DNA repair, chromosome

责任编辑: 陆雁



微信公众号投稿更便捷

联系电话: 0771-2503923

邮箱: gxxk@gxas.cn

投稿系统网址: <http://gxxk.ijournal.cn/gxxk/ch>