

ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРЫ И ФУНКЦИЙ БАКТЕРИАЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ SMC

© 2023 г. Н. Е. Морозова¹, А. С. Потысьева¹, А. Д. Ведякин¹, *

¹Научно-исследовательский комплекс “Нанобиотехнологии” Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого, Санкт-Петербург, 195251 Россия

*E-mail: misterkotlin@gmail.com

Поступила в редакцию 12.05.2023 г.

После доработки 20.07.2023 г.

Принята к публикации 13.08.2023 г.

Белковые комплексы SMC (от англ. Structural maintenance of chromosomes, далее в тексте – комплексы SMC) являются ключевыми участниками пространственной организации ДНК во всех живых организмах – в бактериях, археях и эукариотах. У бактерий имеется несколько гомологов комплексов SMC, которые выполняют, на первый взгляд, несвязанные друг с другом функции, однако действуют посредством очень похожих между собой, высококонсервативных механизмов. За последние годы установлено, что комплексы SMC способны осуществлять формирование петель ДНК (посредством так называемой экструзии петель), что позволяет рассматривать их как отдельный класс ДНК-транслоказ. В данной работе обсуждаются бактериальные комплексы SMC в сравнении с их гомологами, такими как MukBEF, MksBEF, RecN и Wadjet, а также с комплексами SMC эукариот. Обсуждаются их свойства, роль и функции в ключевых процессах бактериальной клетки.

Ключевые слова: SMC, сегрегация ДНК, пространственная организация ДНК, экструзия петель (loop extrusion), ДНК-транслоказа

DOI: 10.31857/S004137712306007X, **EDN:** ORQQEY

В данной работе рассматриваются общие представления о функциях, роли и молекулярных механизмах работы комплексов SMC и их гомологов у бактерий. Белковые комплексы семейства SMC (далее – комплексы SMC) имеются у всех живых организмов, в которых они выполняют важные функции в таких процессах, как репликация ДНК, репарация, защита от чужеродной ДНК. Хорошие обзоры, посвященные комплексам SMC в целом, представлены в нескольких работах последних лет (Yatskevich et al., 2019; Kim et al., 2023). Данный обзор, прежде всего, посвящен описанию комплексов SMC и их гомологов, имеющих у бактерий. Тем не менее, так как комплексы SMC достаточно консервативны и имеются, по-видимому, у всех живых организмов, кратко рассмотрены также комплексы SMC эукариот.

Наиболее исследована на данный момент роль комплексов SMC в поддержании пространственной организации ДНК, что справедливо как для эукариот, так и для бактерий. Кроме укладки ДНК в интерфазном ядре, пространственная организация ДНК выражается в таких явлениях, как, например, конденсация и сегрегация хромосом у эукариот во время митоза, а также сегрегация нуклеоидов (хромосом) бактерий. Для решения непростой задачи поддержания пространственной организации ДНК привлекаются комплексы SMC, а также другие белки и слож-

ные многобелковые комплексы, в том числе нуклеосомы (в эукариотах). Длинные молекулы геномной ДНК эукариот при участии гистонов и других факторов образуют эухроматин и гетерохроматин (Yoshinaga, Inagaki, 2021). Во время митоза и мейоза образуются более компактизованные хроматиды, до определенного момента сцепленные между собой в пары сестринских хроматид благодаря комплексам белков, в которые входят конденсины и когезины (одни из эукариотических комплексов SMC). Конденсины играют центральную роль в конденсации и сегрегации хромосом во время митоза. В сегрегации хромосом во время митоза участвуют когезины (Sutani, Yanagida, 1997), обеспечивая сцепление сестринских хроматид. Похожая ситуация наблюдается во время мейоза (Ishiguro, 2019). У бактерий, несмотря на отсутствие гистонов, нуклеоиды поддерживаются в конденсированном и достаточно упорядоченном состоянии, причем одну из важнейших ролей в поддержании пространственной организации нуклеоида играют комплексы SMC (Dame et al., 2020). Как и конденсины эукариот, комплексы SMC бактерий участвуют в конденсации и сегрегации ДНК.

Учитывая структурную и филогенетическую консервативность, в настоящее время считают, что все комплексы SMC, как прокариотические, так и эука-

риотические, действуют по механизмам, имеющим общий принцип. Только в последнее время на молекулярном уровне стало проявляться, как именно они действуют: комплексы SMC не функционируют статически, удерживая молекулы ДНК вместе, вместо этого они работают подобно ДНК-транслоказам (Yatskevich et al., 2019; Kim et al., 2023). Установлено, что комплексы SMC формируют из молекул ДНК петли (такое поведение называется “экструзия петель”, англ. loop extrusion), имеющие достаточно большой размер (до нескольких сотен тысяч пар оснований), причем независимо от того, упакована ли в данный момент молекула ДНК в нуклеосомную нить или используется РНК-полимеразой для транскрипции.

В обзоре рассматриваются такие бактериальные комплексы SMC, как “классический” и наиболее изученный комплекс SMC-ScpAB бактерий (главным образом на примере бактерии *Bacillus subtilis*), а также комплексы MukBEF и MksBEF. Кроме того, обсуждаются открытые совсем недавно комплексы Wadjet, участвующие в защите от чужеродной ДНК.

Важной особенностью данного обзора является рассмотрение белка RecN, который имеется у многих бактерий наряду с другими комплексами SMC, является гомологом SMC и участвует в гомологичной рекомбинации. Несмотря на то, что свойства RecN (и предполагаемого комплекса на его основе) изучены намного хуже, чем у других комплексов SMC, данный белок представляет значительный интерес, так как вовлечен в важнейший процесс – репарацию ДНК.

ЯВЛЕНИЕ КОМПАКТИЗАЦИИ ДНК У ЭУКАРИОТ И ПРОКАРИОТ

Прежде чем перейти к обсуждению комплексов SMC, представляется важным кратко обсудить явление, с которым связаны некоторые из комплексов SMC, а именно явление компактизации ДНК. Это явление впервые было описано в эукариотических клетках. Более полувека назад было установлено, что эукариотический хроматин имеет характерную периодическую структуру, представленную молекулой ДНК, намотанной на нуклеосомы, которые были описаны как “бусины на нитке” (Olins, Olins, 1974). Однако до сих пор есть много пробелов в понимании того, как в клетках эукариот обеспечивается пространственная организация ДНК. Например, не до конца ясна природа структуры, характерной для интерфазного ядра – волокна хроматина толщиной около 30 нм (Xu et al., 2021).

Первоначальные попытки объяснить образование хроматином волокна толщиной 30 нм были основаны на свойствах нуклеосом. Действительно, гистоны являются наиболее распространенными белками в составе хромосом, поэтому закономерно предположить, что именно гистоны выполняют наиболее важные

функции по поддержанию пространственной организации хромосом. Предполагалось, что волокна диаметром 10 нм, состоящие из ДНК, намотанной на нуклеосомы, могут складываться в волокна более высокого порядка диаметром 30 нм. Изменения в структуре хромосом, как предполагается, управляются активируемыми АТФ факторами ремоделирования хроматина и факторами модификации гистонов или и тем, и другим (Georgatos et al., 2009). Однако известные свойства нуклеосом и модифицированных гистонов не могут объяснить всю сложность упаковки хроматина. Также на настоящий момент установлено, что волокна толщиной 30-нм не образуются в ядрах многих видов эукариотических клеток (Eltsov et al., 2008; Ou et al., 2017). Более того, недавние эксперименты показали, что структуры, напоминающие хроматиды митотических хромосом, могут быть восстановлены в экстрактах яиц (ооцитов) *Xenopus* без участия нуклеосом (Shintomi et al., 2017). На основании этих наблюдений можно предположить, что в основе пространственной организации хромосом должен лежать какой-то другой принцип, не зависящий от гистонов.

Для того чтобы выявить упорядоченность в организации ДНК у бактерий, потребовалось гораздо больше времени, чем в случае эукариот (интересно заметить, что у бактерий с большим опозданием были открыты и многие другие атрибуты, первоначально считавшиеся принадлежностью исключительно эукариот, например, белки цитоскелета (Cabeen, Jacobs-Wagner, 2010)). Повторяющиеся структурные единицы ДНК (подобные фрагментам ДНК, намотанным на нуклеосомы) бактерий так и не были идентифицированы. Однако за последние годы появились доказательства того, что бактериальные хромосомы представляют собой не просто неструктурированные массивы ДНК, а напротив, сворачиваются в достаточно упорядоченные структуры (Dame et al., 2020). Немалую роль в формировании этих структур играют комплексы SMC. Достижения в области микроскопии, структурной биологии и разработка подходов, позволяющих анализировать геном, выявили многие молекулярные механизмы, лежащие в основе явления пространственной организации ДНК бактерий. Комплексы SMC и другие нуклеоид-ассоциированные белки, рассматриваемые в следующей главе, играют важнейшую роль в этом явлении.

МЕСТО КОМПЛЕКСОВ SMC СРЕДИ БЕЛКОВ, УЧАСТВУЮЩИХ В ПРОСТРАНСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ДНК БАКТЕРИЙ

В отличие от хромосом эукариот, регулярно повторяющиеся структурные единицы, такие как нуклеосомы, в нуклеоидах бактерий не выявляются. Вместо этого бактериальная хромосома компактизуется с помощью нуклеоид-ассоциированных белков

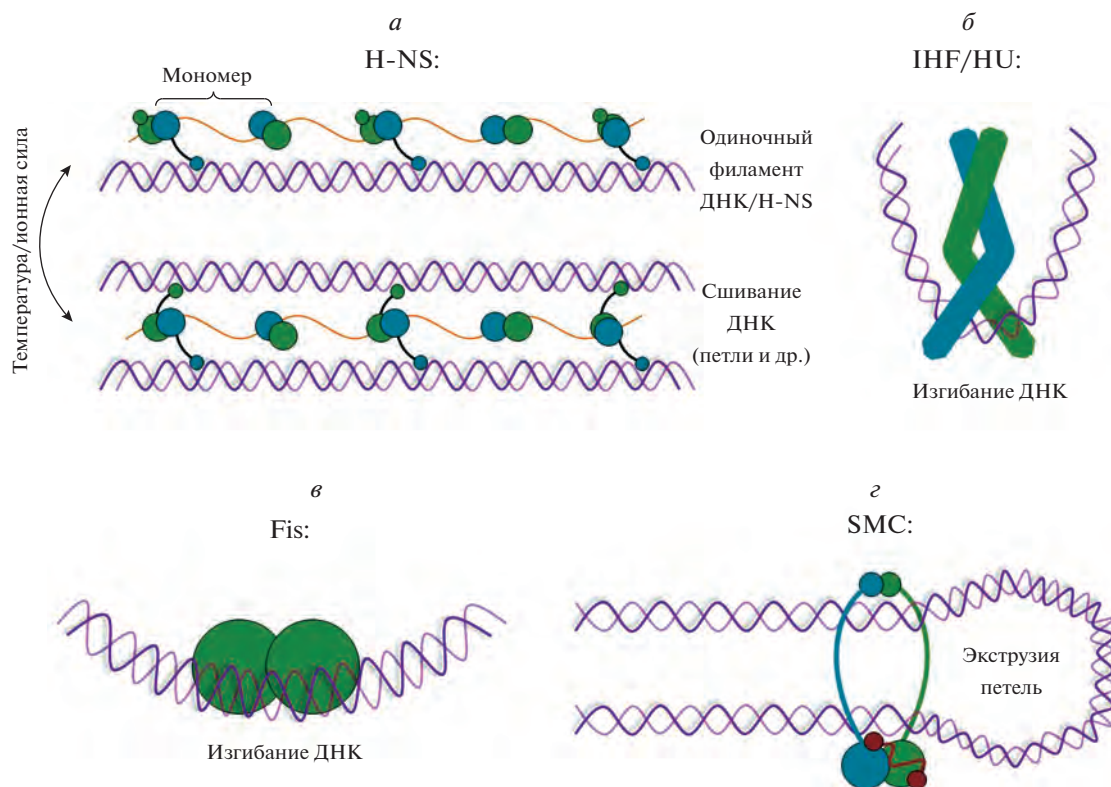


Рис. 1. Белки бактерий, участвующие в пространственной организации ДНК. Мономеры белков обозначены голубым и зеленым цветом, ДНК – фиолетовым. *а* – Гистоноподобный белок H-NS взаимодействует с ДНК, а также олигомеризуется посредством контактов “голова к голове” и “хвост к хвосту”. В зависимости от условий среды (температура, ионная сила) H-NS в комплексе ДНК может формировать нитевидные структуры (сверху) или стимулировать латеральное взаимодействие между молекулами ДНК (снизу). Последнее взаимодействие приводит в том числе к образованию петель ДНК. *б* – Гистоноподобные белки IHF и HU функционируют как белки, изгибающие ДНК. IHF создает в ДНК сильные изгибы до 160° , тогда как HU изгибает ДНК менее резко. *в* – Белок Fis связывается с последовательностями ДНК в виде димера и индуцирует изгиб ДНК на 50° – 90° . *г* – Комплексы SMC представляют собой белки, стимулирующие образование петель ДНК

(NAP, от англ. nucleoid-associated proteins), наиболее важные из которых рассматриваются в данной главе.

Гистоноподобный белок H-NS (от англ. histone-like nucleoid structuring protein) представляет собой небольшой белок, который связывается с малой бороздкой ДНК с помощью С-концевого домена у *Escherichia coli* и родственных бактерий (см. рис. 1а) (Grainger, 2016). Данный белок лучше связывается с АТ-богатыми участками (Gordon et al., 2011). N-концевой домен H-NS содержит два сайта, которые обеспечивают взаимодействие мономеров H-NS между собой посредством контактов “голова–голова” и “хвост–хвост” (Agold et al., 2010). Это приводит к образованию либо нуклеопротеиновых филаментов, либо петель между участками ДНК, соединенными с помощью H-NS (Dame et al., 2006), причем способность образовывать те или иные структуры зависит от внешних условий (температура, ионный состав). Белки, функционально сходные с H-NS, обнаружены у многих видов бактерий. Например, белок Rok *B. subtilis* не имеет структурного сходства с H-NS *Escherichia coli*, однако выполняет ту же физиологическую роль, связываясь с АТ-богатыми

участками ДНК и вызывая образование петель (Smits, Grossman, 2010). Вероятно, H-NS и подобные ему белки вызывают формирование статичных петель ДНК, что вносит вклад в поддержание нуклеоида в компактной форме.

Другой ДНК-связывающий белок бактерий – Fis (от англ. factor for inversion stimulation) – связывается с ДНК в виде димера благодаря мотиву НТН (спираль–поворот–спираль) и вызывает изгиб ДНК (рис. 1в), а не образование петель, в отличие от белка H-NS и его гомологов (Stella et al., 2010). Fis распознает вырожденный палиндром ДНК длиной 15 п.н., имеющий G в положении 1 и C в положении 15 (5'-GNNVRWWWYVNNC-3'). Распознавание мишени управляется формой малой бороздки, возникающей благодаря последовательности сайта связывания. Степень изгиба ДНК, вызванная связыванием Fis, может варьироваться от 50° до 90° в зависимости от фланкирующей последовательности ДНК (Hancock et al., 2016). Fis часто обнаруживается в местах пересечения дуплексов ДНК (Schneider et al., 2001). Это мо-

жет стабилизировать плектономы (участки суперспиралей) в суперскрученной ДНК.

Изгиб ДНК за счет связывания с другим гистонподобным белком, влияющим на конформацию бактериальной хромосомы – IHF (от англ. integration host factor) – является более сильным, до 160° (рис. 1б) (Rice et al., 1996). IHF связывает консенсусную последовательность (5'-WATCAANNNTTR-3') в виде гетеродимера, состоящего из α -субъединицы и β -субъединицы. Высокая внутримолекулярная концентрация IHF приводит к его неспецифическому взаимодействию со многими неканоническими ДНК-мишенями. Белок IHF идентифицирован только у грамотрицательных бактерий.

Аминокислотная последовательность другого белка, вызывающего изгиб ДНК – HU (от англ. heat unstable) – на 40% идентична белку IHF (Rouvière-Yaniv, Gros, 1975; Stojkova et al., 2019). В отличие от IHF, HU широко распространен среди бактерий (Grove, 2011). В клетках *E. coli* HU образует гетеродимеры α -субъединицы и β -субъединицы. Гомодимеры HU преобладают среди других бактерий, у которых имеется лишь один ген, кодирующий гомолог HU. HU не имеет специфичности к последовательности ДНК, но его способ распознавания мишени похож на таковой у IHF (рис. 1). ДНК изгибается под действием HU в меньшей степени, чем в случае IHF, и под разными углами (van Noort et al., 2004). Связывание HU происходит преимущественно с изогнутой ДНК (Swinger, Rice, 2007). Последовательное связывание димеров HU вызывает скручивание ДНК вокруг связанных белков с образованием филаментов. Это приводит к тому, что HU может самостоятельно или вместе с топоизомеразой I влиять на суперскрученность кольцевой ДНК (Bensaid et al., 1996). Как правило, у бактерий ДНК отрицательно сверхспирализована для облегчения процессов, требующих плавления ДНК (Witz, Stasiak, 2010).

Также к белкам, участвующим в пространственной организации ДНК бактерий, относятся комплексы SMC (рис. 1з), которые способны к связыванию и транслокации ДНК, в том числе образуют петли из ДНК. В отличие от рассмотренных выше белков, SMC способны активно влиять на пространственную организацию ДНК, используя энергию гидролиза АТФ. Комплексы SMC рассматриваются далее.

КРАТКАЯ ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ КОМПЛЕКСОВ SMC

В 1990 г. было высказано предположение о наличии гипотетического механизма сворачивания ДНК, приводящего к формированию петель по всей длине хромосомы (Riggs, 1990). Данный механизм мог бы объяснить, в частности, конденсацию хромосом в митозе. Однако молекулярные основы данного процесса были долгое время неясны. Интересно за-

метить, что еще до того, как Риггс постулировал сворачивание ДНК, ген *SMC1* (от англ. stability of minichromosomes 1) был обнаружен у *Saccharomyces cerevisiae* (Larionov et al., 1985; Strunnikov et al., 1993), а в 1990-х гг. последовало открытие гомологичных генов в других организмах. На основании данных, полученных при изучении мутаций в данных генах, было установлено, что эти белки каким-то образом вовлечены в поддержание пространственной организации ДНК, хотя молекулярные механизмы этого вовлечения были неясны. В результате расшифровка аббревиатуры SMC поменялась на современную (англ. structural maintenance of chromosomes).

Связь белков SMC с предложенным Риггсом механизмом сворачивания ДНК (Riggs, 1990) не была очевидной. Модель, в рамках которой комплексы SMC активно вовлечены в формирование петель из молекулы ДНК, была лишь одной из многих и не получила убедительных подтверждений до использования методов определения конформации хромосом (Hi-C и другие) около десяти лет назад. Две статьи, одна из которых была посвящена организации генома в клетках млекопитающих, а другая – у бактерий *B. subtilis*, опубликованные с разницей лишь в несколько месяцев, предоставили первые данные *in vivo*, указывающие на тот факт, что комплексы SMC могут активно участвовать в экстрезии петель ДНК (Sanborn et al., 2015; Wang et al., 2015). За этими исследованиями последовали дальнейшие эксперименты *in vivo* и *in vitro*, кульминацией которых стала визуализация экстрезии петель ДНК, вызываемая комплексами SMC, на уровне одиночных молекул ДНК (Ganji et al., 2018). На настоящий момент открыто множество гомологов комплексов SMC во всех живых организмах. Однако до сих пор имеется множество пробелов в понимании свойств комплексов SMC, поэтому ведется активное исследование уже известных комплексов, а также открытие новых гомологов. Например, совсем недавно были открыты комплексы Wadjet, защищающие бактерии от чужеродной ДНК (Deep et al., 2022).

СТРУКТУРА КОМПЛЕКСОВ SMC

Комплексы SMC представляют собой кольцевидные структуры, состоящие из пары мономеров белков SMC (Nolivos, Sherratt, 2014), клейзина (Schleiffer et al., 2003) и вспомогательных/регуляторных белков типа KITE (от англ. kleisin-interacting winged-helix tandem elements – тандемные элементы в виде спирали, взаимодействующие с клейзином) (Palecek, Gruber, 2015) или (в зависимости от вида комплекса SMC) HAWK (от англ. HEAT repeat subunits containing proteins associated with kleisins – субъединицы повторов HEAT, содержащие белки, связанные с клейзином) (см. рис. 2) (Wells et al., 2017). Сравнение различных комплексов SMC по их составу представлено в табл. 1.

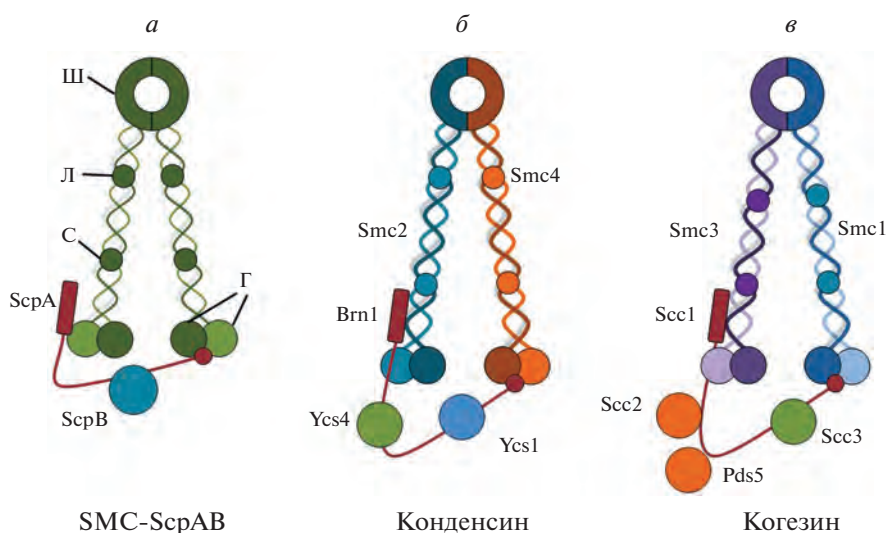


Рис. 2. Общая структура различных видов комплексов SMC. Комплекс SMC состоит из пары мономеров SMC, клейзина и регуляторных белков типа KITE или HAWK. Каждый мономер SMC состоит из “шарнирного” домена димеризации (обозначен Ш, англ. “hinge”), АТФазного “головного” домена (обозначен Г, англ. “head”) и антипараллельного суперспирального “плеча”, простирающегося между шарнирным и головным доменами. Суперспирали имеют разрывы структуры, называемые “локоть” (обозначен Л, англ. “elbow”) и “сустав” (обозначен С, англ. “joint”). *а* – Бактериальный комплекс SMC проиллюстрирован на примере SMC *B. subtilis*, который образован гомодимером SMC; кольцеобразную структуру дополняют клейзин – ScpA, а также регуляторный белок типа KITE – ScpB, который взаимодействует с клейзином. *б, в* – Конденсин и когезин проиллюстрированы с использованием соответствующих комплексов *S. cerevisiae*. У конденсина имеются два белка типа HAWK – Ycs4 и Ycs1, связанные с клейзином Brn1. У когезина имеется белок типа HAWK – Scc3, а также два дополнительных белка типа HAWK – Scc2 и Pds5, которые конкурируют за один и тот же сайт связывания у клейзина – Scc1.

Отдельные субъединицы (мономеры) белков SMC имеют вытянутую форму с доменом димеризации, называемым шарниром (англ. hinge), на одном конце, который соединен антипараллельной суперспиралью длиной 50-нм с головным (англ. head) доменом АТФазы, который является характерным для белков типа ABC (от англ. АТР-binding cassette) (рис. 2). Головной домен ABC-подобной АТФазы состоит из двух долей. Первая доля представляет собой N-концевой домен, образующий мотив Walker A, который связывает АТФ. Вторая доля представляет собой C-концевой домен, содержащий сигнатурный мотив, способный связывать γ -фосфат АТФ, связанный с головным доменом соседнего мономера, а также мо-

тив Walker B, необходимый для гидролиза АТФ (Glioris et al., 2014).

V-образный димер SMC может состоять из мономеров одного типа (гомодимеры SMC встречаются в бактериальных комплексах SMC, MukBEF и др.) или двух различных типов (гетеродимеры входят в состав когезина, конденсина и комплекса Smc5–Smc6 эукариот). Димер SMC связывается с клейзином с образованием кольца, которое, вероятно, захватывает ДНК и, опоясывая два участка молекулы ДНК, образует петлю из ДНК (Gruber et al., 2003). Существует альтернативная модель, согласно которой петля может образовываться путем димеризации димеров SMC (т.е. за счет образования тетрамера SMC), каждый из которых охватывает одну из частей

Таблица 1. Состав комплексов SMC эукариот и бактерий

Комплекс SMC	Состав димера SMC	Клейзин	KITE/HAWK
Когезин <i>S. cerevisiae</i>	Smc1/Smc3	Scc1	Scc3, Scc2 и Pds5 (HAWK)
Конденсин <i>S. cerevisiae</i>	Smc2/Smc4	Brn1	Ycs4 и Ycs1 (HAWK)
Smc5–Smc6 <i>S. cerevisiae</i>	Гетеродимер Smc5/Smc6	Nse4	Nse1, Nse3 (KITE)
SMC <i>B. subtilis</i>	Гомодимер SMC/SMC	ScpA	ScpB (KITE)
MukBEF <i>E. coli</i>	Гомодимер MukB/MukB	MukF	MukE (KITE)
MksBSEF <i>P. aeruginosa</i>	Гомодимер MksB/MksB	MksF	MksE (KITE)
RecN <i>E. coli</i>	Гомодимер RecN/RecN	Неизвестен	Неизвестны
Wadjet <i>P. aeruginosa</i>	Гомодимер JetC/JetC	JetA	JetB (KITE)

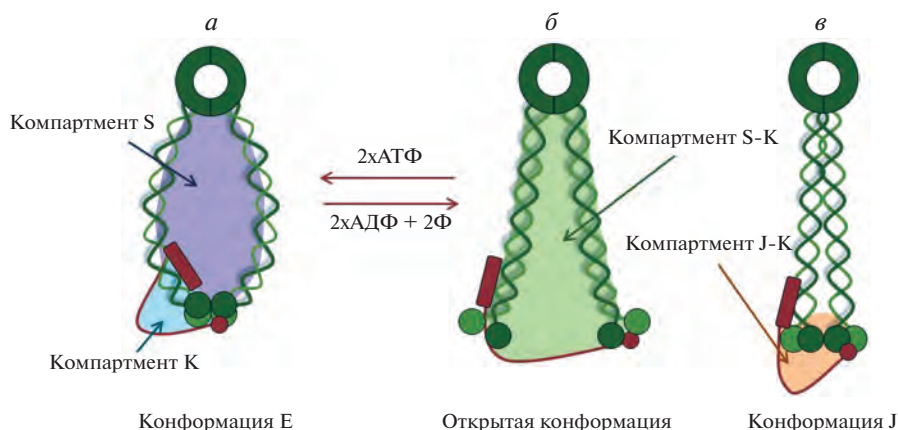


Рис. 3. Различные топологические компартменты, образованные SMC в различных конформациях. а – Закрытая конформация E (англ. engaged) демонстрирует 2 компартмента: компартмент SMC (S) и компартмент клейзина (K). б – Открытая конформация демонстрирует один компартмент SMC-клейзин (S-K). в – Конформация с совмещенными сигнатурными мотивами (J) демонстрирует один компартмент клейзина и головных доменов SMC (J-K)

ДНК, такую структуру иногда называют “наручники” (Zhang et al., 2008), однако в настоящее время больше склоняются к первой модели. Клейзины взаимодействуют с регуляторными белками типа KITE и HAWK, которые, по-видимому, влияют на конформацию комплекса SMC, взаимодействуя с другими факторами. Бактериальные и архейные комплексы SMC, а также эукариотический комплекс Smc5–Smc6 рекрутируют белки типа KITE. Комплексы SMC конденсина и когезина эукариот рекрутируют белки типа HAWK (Wells et al., 2017).

В настоящее время считается, что в отсутствие АТФ комплекс SMC находится в открытой конформации, при которой димер SMC имеет V-образную форму, а клейзин замыкает комплекс, формируя таким образом один компартмент S-K (рис. 3). При связывании АТФ 2 головных домена SMC сближаются, образуя закрытую конформацию E (от англ. engaged) (Lammens et al., 2004). В конформации E имеются 2 компартмента – K и S, разделенные между собой головными доменами SMC. Кроме двух описанных выше конформаций комплекса SMC – открытой (V-образной, в отсутствие АТФ) и закрытой (O-образной, в присутствии АТФ), описана также третья – совмещенная конформация J (от англ. juxtaposed), в которой сигнатурные мотивы головных доменов совмещены друг с другом (в отличие от конформации E, в которой они удалены друг от друга) (Diebold-Durand et al., 2017). В конформации J суперспирали SMC соприкасаются друг с другом, при этом АТФ в составе комплекса отсутствует, как и в открытой конформации.

Интересная особенность, характерная для белков SMC, – это прерывистость их суперспиралей. Один из распространенных разрывов суперспирали называется локоть (англ. elbow). Структурные данные указывают на то, что суперспирали конденсина, когезина, а также бактериального комплекса MukBEF за-

частую изгибаются в районе локтя (Yoshimura et al., 2002; Hons et al., 2016; Bürmann et al., 2019). Интересно отметить, что изогнутые в локте молекулы SMC существуют наряду с выпрямленными, что может указывать на переключение (например, при связывании и гидролизе АТФ) между этими двумя конформациями, однако на настоящий момент это неизвестно. Переключение между такими конформациями теоретически может быть объяснено наблюдением транслоказной активности (то есть перемещения односторонней или двусторонней молекулы ДНК, обусловленного гидролизом АТФ) под действием комплекса SMC, т.е. быть одним из механизмов экструзии петель ДНК. Кроме локтя, имеется еще один разрыв суперспирали SMC – сустав (англ. joint). Как и в случае локтя, роль сустава в активности комплексов SMC в настоящее время не изучена.

ЭКСТРУЗИЯ ПЕТЕЛЬ КОМПЛЕКСАМИ SMC

Способность образовывать петли ДНК является ключевым свойством комплексов SMC, хотя, как было сказано выше, точные молекулярные основы этого механизма на настоящий момент неизвестны. Впервые предложенный в 2001 г. (Nasmyth, 2001) и формализованный теоретически в 2012 г. (Alipour, Marko, 2012), механизм экструзии петель заключается в связывании комплекса SMC с молекулой ДНК, при этом из нее формируется петля (рис. 4) (Wang et al., 2017). Затем этот комплекс “протягивает” ДНК через кольцо, образуя растущую петлю ДНК (Ganji et al., 2018). За счет этого механизма, как считается, белки SMC некоторых бактерий двунаправленно транслоцируют ДНК и постепенно перемещаются вдоль хромосомы к макродомену Ter (часть нуклеоида, содержащая сайт терминации репликации). Экструзионный комплекс SMC может состоять из сложной молекулы ДНК, протянутых через одно кольцо

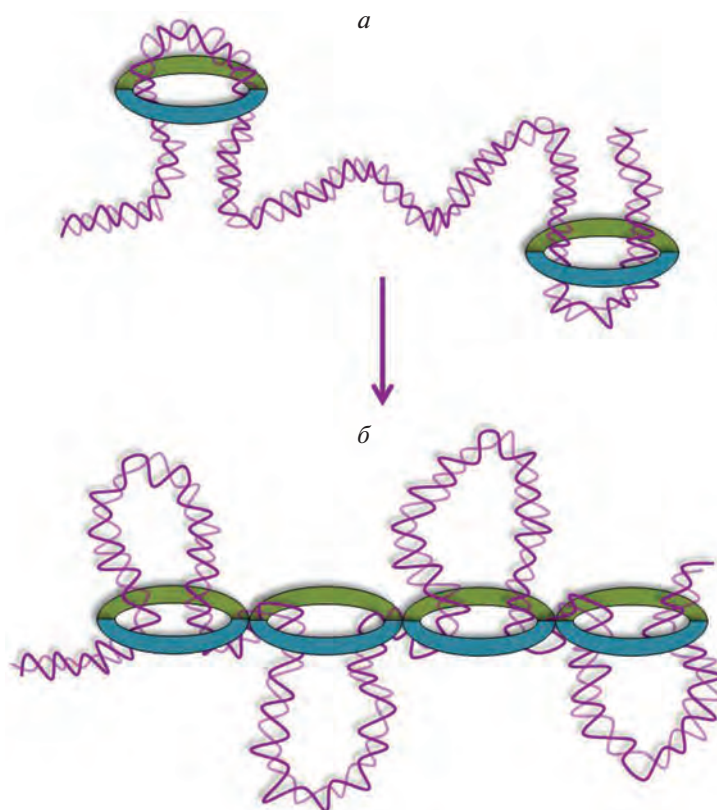


Рис. 4. Модель, иллюстрирующая, как комплекс SMC способен формировать петли из молекулы ДНК. *а* – На начальном этапе происходит сборка комплексов SMC на молекуле ДНК, при этом комплекс захватывает 2 участка одной молекулы ДНК. *б* – Далее происходит экструзия петель ДНК, вызванная транслоказной активностью, а также привлечение дополнительных комплексов SMC.

SMC, что называется моделью с одним кольцом (Gruber et al., 2003), или из молекулы ДНК, протянутой через два кольца тетрамера SMC (модель наручников) (Zhang et al., 2008).

На скорость экструзии петель SMC значительно влияет транскрипция. Активно транскрибируемые гены ослабляют перемещение ДНК через комплекс SMC (Tran et al., 2017). Например, у *B. subtilis* действие SMC может быть замедлено в несколько раз из-за противоположно ориентированного активно транскрибируемого гена (Wang et al., 2017). Наряду с активной экструзией петель, предложена также модель статичного связывания комплекса SMC с ДНК (Hirano, 2002), хотя на сегодняшний день она не подтверждается.

ОСОБЕННОСТИ КОМПЛЕКСОВ SMC ЭУКАРИОТ

Комплексы SMC впервые были открыты в эукариотах, и во многом их свойства изучены лучше, чем свойства их бактериальных гомологов. Эукариоты имеют 3 основных вида комплексов SMC – конденсины (содержат гетеродимер Smc2 и Smc4), когезины (Smc1 и Smc3), а также комплекс Smc5–Smc6

(содержат одноименный гетеродимер). Наиболее изучена роль комплексов SMC в процессе деления, а именно при сегрегации хромосом. В ходе сегрегации хромосом конденсация ДНК происходит при участии конденсинов, в то время как когезия сестринских хроматид обеспечивается за счет когезина (Kim et al., 2023).

У высших эукариот имеются 2 вида конденсинов – конденсин I и конденсин II (Hirota et al., 2004). Конденсин II локализуется в ядре и связывает хроматин в профазе, в то время как конденсин I является цитоплазматическим и, таким образом, может действовать на хроматин только после разрушения ядерной оболочки. Было установлено, что на первом этапе конденсин II способствует образованию больших петель ДНК размером около 400 т.п.н., тогда как конденсин I – петель размером около 80 т.п.н., вложенных внутрь больших петель (Gibcus et al., 2018).

Кроме конденсинов, процесс сегрегации ДНК эукариот требует участия еще одного комплекса SMC – когезина, необходимого для удержания сестринских хроматид вместе до определенного момента. Когезия устанавливается во время S фазы клеточного цикла одновременно с репликацией ДНК (Nasmyth, 2001). Когезин может загружаться на ДНК

двумя независимыми путями: когезиновые комплексы могут загружаться *de novo* во время или вовлекаться в когезию после репликации, будучи уже ассоциированными с хроматином (Srinivasan et al., 2020).

Предполагают, что один когезиновый комплекс в форме кольца (Gruber et al., 2003) окружает одну молекулу ДНК из каждой сестринской хроматиды (Haering et al., 2008). Хотя точный молекулярный механизм данного процесса пока неизвестен, исследования *in vitro* показали, что когезин, когда он связан с молекулой двунитевой ДНК, способен захватывать и другую молекулу однонитевой, но не двунитевой ДНК, в присутствии Scc2 (белка типа HAWK) и АТФ (Murayama et al., 2018). Вероятно, в данном процессе когезин может связываться с реплицируемой лидирующей цепью, а затем захватывать запаздывающую цепь до ее превращения в двунитевую молекулу ДНК. Когезин также может стабильно связывать две двунитевые молекулы АТФ-зависимым образом (Gutierrez-Escribano et al., 2019). Однако неясно, каким образом при помощи когезина обеспечивается когезия именно сестринских хроматид (а не случайных пар хроматид) и является ли эффективным связывание двунитевых молекул ДНК, поскольку в работах *in vitro* пока не удалось обнаружить такие взаимодействия (Murayama et al., 2018).

Кроме конденсинов и когезинов у эукариот имеется еще один комплекс SMC – Smc5–Smc6. Считается, что комплекс Smc5–Smc6 вовлечен в репликацию и репарацию ДНК, однако его свойства изучены намного хуже, чем свойства конденсинов и когезина. Недавно для данного комплекса была продемонстрирована способность экструдировать петли в условиях *in vitro*, аналогичная конденсинам и когезинам (Pradhan et al., 2023).

РОЛЬ КОМПЛЕКСОВ SMC БАКТЕРИЙ

У бактерий идентифицированы три основных вида комплексов SMC: SMC-ScpAB у *B. subtilis* и *Caulobacter crescentus*, SMC-подобный MukBEF у *E. coli* и других гамма-протеобактерий и дельта-протеобактерий и MukBEF-подобный MksBEF, обнаруженный у более широкого спектра бактерий. Эти комплексы SMC участвуют в сегрегации вновь реплицированных сестринских хромосом (Danilova et al., 2007; Yu et al., 2010; Minnen et al., 2011; Petrushenko et al., 2011; Schwartz, Shapiro, 2011; Wang et al., 2014). Наличие у бактерии хотя бы одного комплекса SMC является жизненно важным, что подтверждается в том числе наличием соответствующих генов у “минимальной” бактерии (Hutchison et al., 2016). В данной главе описаны бактериальные комплексы SMC главным образом на примере *B. subtilis*, а в последующих главах обсуждаются особенности других SMC-подобных комплексов (MukBEF и др.).

Комплекс SMC *B. subtilis* состоит из гомодимера SMC, клейзина ScpA и регуляторного белка типа KITE – ScpB. Было высказано предположение, что энергия гидролиза АТФ используется для активации комплекса SMC-ScpAB, что, в свою очередь, облегчает его связывание с сайтами parS (Minnen et al., 2016). Однако роль ScpB остается в значительной степени неизвестной. В то время как ScpB не принимает непосредственного участия в формировании кольцевой структуры комплекса, он необходим для активации АТФазной активности SMC и загрузки комплекса на ДНК (Wilhelm et al., 2015). Поэтому разумно предположить, что ScpB играет важную роль в регуляции SMC-ScpAB, изменяя конформацию комплекса.

В отличие от эукариот, у прокариот отсутствует когезия сестринских хроматид. У прокариот сегрегация сестринских хроматид связана с репликацией. SMC многих бактерий (например, у *B. subtilis*) загружаются на хромосомы в центромероподобных последовательностях parS, прилегающих к точке начала репликации, с помощью белка ParB, участвующего в сегрегации хромосом (Gruber, Errington, 2009). После связывания с ДНК комплексы SMC экструдируют петли ДНК (Ganji et al., 2018; Kim et al., 2020). Анализ Hi-C в *B. subtilis* показал, что SMC выполняют экструзию петель всей хромосомы размером в несколько миллионов пар оснований до тех пор, пока не будет достигнут макромомен Ter (Wang et al., 2017; Wang et al., 2018). Это приводит к тому, что две половинки кольцевой хромосомы сшиваются, в результате хромосома приобретает серповидную форму.

РОЛЬ И ОСОБЕННОСТИ SMC-ПОДОБНЫХ КОМПЛЕКСОВ MukBEF И MksBEF

У бактерий без системы ParABS, таких как *E. coli*, SMC-подобный комплекс MukBEF неспецифически связывается с хромосомой (Nolivos et al., 2016; Japaridze et al., 2023). Состав комплекса MukBEF в целом гомологичен комплексам SMC бактерий (табл. 1). В отличие от комплекса SMC *B. subtilis* и других бактерий, факторы загрузки для SMC-подобных белков MukBEF и MksBEF в настоящее время неизвестны (возможно, они отсутствуют). Считают, что SMC-подобные комплексы MukBEF и MksBEF играют похожую роль на таковую у комплексов SMC (Zhou, 2022), однако благодаря MukBEF *E. coli* образуется не серповидная, а кольцевидная хромосома. Визуализация бактериальной хромосомы в комплексе с SMC показала, что комплексы MukBEF формируют из ДНК многочисленные петли, которые образуют волотно, напоминающее конденсированные митотические хромосомы у эукариот (Mäkelä, Sherratt, 2020). Хотя трудно предложить альтернативную модель того, как комплексы SMC организуют бактериальные хромосомы, прямых доказательств экструзии петель бактериальными комплексами SMC в условиях *in vi-*

tro на одномолекулярном уровне до сих пор не было получено.

Некоторые виды бактерий имеют более одного вида комплексов SMC, присутствующих в одних и тех же клетках; например, виды *Pseudomonas* кодируют как SMC-ScpAB, так и гомолог MukBEF, MksBEF, при этом гены MksBEF встречаются у многих бактерий, как грамположительных, так и грамотрицательных. При этом MksBEF наряду с другими комплексами SMC участвуют в сегрегации ДНК (Zhao et al., 2020). Интересно отметить, что родственные комплексы MksBEFG (Weiß et al., 2023) участвуют в защите от чужеродной ДНК (подобно комплексам Wadjet, рассматриваемым далее).

РОЛЬ И ОСОБЕННОСТИ SMC-ПОДОБНЫХ КОМПЛЕКСОВ WADJET

Недавно были описаны новые системы бактерий, защищающие их от трансформации чужеродной ДНК подобно системам рестрикции–модификации, CRISPR-Cas и др. (Deer et al., 2022). Такие системы получили название Wadjet и представляют собой одну из разновидностей комплексов SMC. Показано, что структура полноразмерного комплекса JetABC схожа со структурой комплексов MukBEF и MksBEF, а процесс связывания ДНК в этих системах происходит практически идентично субъединицами JetC и MukB/MksB соответственно (Deer et al., 2022).

Системы Wadjet активны против кольцевых плазмид длиной до 100 т.п.н., осуществляя их разрезание в случайном месте. При этом линейные молекулы ДНК и бактериальный геном не подвергаются деградации под действием Wadjet. Для успешного разрезания чужеродной ДНК требуется АТФ. Таким образом, системы Wadjet, по-видимому, используют экструзию петель для того, чтобы отличить плазмиды от геномной ДНК.

Например, в одной из опубликованных работ (Liu et al., 2022) описана система JetABCD *E. coli*. Результаты криоэлектронной микроскопии показали, что комплекс представлен двумя гомодимерами JetC, которые находятся в конфигурации “димер из димеров”, ориентированы друг к другу под углом приблизительно равным 30° и связаны друг с другом комплексом JetAB. Что касается JetD, то согласно модели, полученной с помощью программы AlphaFold, он обладает высокой степенью гомологии с доменом TOPRIM ДНК-топоизомеразы VI.

Предполагают, что системы Wadjet распознают инвазивную ДНК на основе ее небольшого размера и кольцевой формы. Одна из гипотез гласит, что комплекс JetABCD производит экструзию плазмидной ДНК, в результате чего два комплекса JetABCD сближаются друг с другом и останавливаются, что может приводить к изменению конформации комплексов и служить сигналом для расщепления ДНК

двумя субъединицами JetD, которые в норме удалены друг от друга и неактивны, а при сближении образуют нуклеазный комплекс. Если же комплексы JetABCD находятся на хромосоме, то они, вероятно, не образуют нуклеазный комплекс, так как могут претерпевать спонтанную диссоциацию или диссоциируют в результате встречи с другими комплексами (Liu et al., 2022).

СВОЙСТВА SMC-ПОДОБНОГО БЕЛКА RecN

Важной задачей любого организма является поддержание целостности его генетического материала. У бактерий в результате повреждений ДНК, вызванных различными факторами, такими как ионизирующее излучение, активный кислород, воздействие химических веществ, воздействие УФ-излучения и др., возникает особое состояние, характеризующееся повышенной экспрессией генов, отвечающих за репарацию ДНК и называемое SOS-ответом. SOS-ответ – важный процесс, позволяющий клетке восстанавливать двунитевые разрывы ДНК с помощью рекомбинационной репарации (гомологичной рекомбинации). Не восстановленный или восстановленный неправильно, двунитевой разрыв ДНК может приводить к потере генетической информации, хромосомным перестройкам, мутагенезу и даже к клеточной гибели. Одним из важных участников SOS-ответа является белок RecN, относящийся к семейству SMS-белков (McLean et al., 2021).

Молекулярный механизм гомологичной рекомбинации, позволяющей восстановить разрыв ДНК, известен довольно хорошо, в то время как механизм поиска неповрежденного гомологичного участка ДНК, с некоторой вероятностью находящегося на значительном удалении от поврежденного участка, до сих пор изучен мало. Предполагается, что поиск такого участка осуществляется с помощью длинного филамента, образованного рекомбиназой RecA (Wiktor et al., 2021). Показано, что белок RecN принимает активное участие в поиске гомологии белком RecA (Chimthanawala et al., 2022). Считается, что белок RecN у бактерий формирует комплекс, предположительно состоящий из двух мономеров (Pellegrino et al., 2012). RecN, как и другие гомологи SMC, содержит длинный сверхспиральный участок с АТФазным доменом на конце. При димеризации этот участок образует ABC-подобный сайт, который способен связывать две молекулы АТФ. Механизм работы и функции белка RecN в настоящее время до конца не ясны, несмотря на то, что он играет важную роль в процессе репарации в бактериальных клетках. Известно, что RecN привлекается в центры репарации ДНК совместно с белком RecA, который является ключевым ферментом для осуществления гомологичной репарации и активации SOS-ответа у бактерий (Pellegrino et al., 2012; Keyamura et al., 2013; Lesterlin et al., 2014).

Согласно данным, полученным в условиях *in vitro*, RecA стимулирует АТФазную активность RecN, а RecN в свою очередь стимулирует процесс переноса гомологичных нитей, являющийся одной из ключевых функций белка RecA (Uranga et al., 2017). RecN также может взаимодействовать с концевыми участками однонитевой ДНК и никированными участками двунитевой ДНК, образуя из них петли при наличии АТФ (Sanchez et al., 2008).

Также было обнаружено, что RecN играет роль в поиске RecA гомологичных участков ДНК на больших расстояниях в процессе рекомбинации (Chimthanawala et al., 2022). После возникновения двунитевого разрыва ДНК, RecA скапливается в этой области и формирует филамент, который двигается по клетке. Транслокация филамента RecA сопровождается изменением его длины, при этом филамент RecA делает множество обходов клетки, пока не найдет гомологичную последовательность, после чего происходит восстановление разрыва ДНК. Пока неизвестно, как именно, но RecN играет важную роль в этом процессе как основной участник в поиске гомологии и репарации разрыва ДНК с помощью гомологической рекомбинации.

Интересно отметить, что в отличие от других комплексов SMC, для RecN до сих пор не найдены такие партнеры, как клейзин и вспомогательные белки типа KITE и HAWK. Возможно, такие партнеры отсутствуют, что делает RecN уникальным среди других SMC-подобных белков.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексы SMC являются важными компонентами любой живой клетки, в том числе бактериальной, и вовлечены в такие процессы, как репликация и сегрегация ДНК, репарация, а также защита от чужеродной ДНК. В данном обзоре рассмотрены известные на сегодняшний день представители семейства комплексов SMC, имеющиеся у бактерий. Сравнение комплексов SMC, MukBEF, MksBEF, Wadjet и RecN бактерий позволяет сделать вывод о высокой консервативности комплексов SMC по их составу, за исключением RecN, для которого не найдены другие субъединицы комплекса. С учетом высокой гомологии комплексов SMC, приведено также краткое описание эукариотических комплексов SMC. Интересно отметить, что ключевое свойство для комплексов SMC — экстрюзия петель — до сих пор напрямую не продемонстрировано для комплексов SMC бактерий, в отличие от SMC эукариот.

Дальнейшие исследования должны продемонстрировать способность бактериальных комплексов SMC осуществлять экстрюзию петель в условиях *in vitro*. Кроме того, необходимо прояснить роль АТФазной активности в данном процессе. Данная роль до сих пор является гипотетической для всех комплексов SMC. Также требуется детально исследовать роль

вспомогательных белков, входящих в комплексы SMC. Для белка RecN необходимо выяснить, действительно ли данный белок образует комплекс без клейзина и других партнеров.

Можно предположить, что рассмотренные в данной обзорной работе бактериальные комплексы SMC являются не единственными, и в ближайшее время предстоит открытие новых представителей данного семейства.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы работы выражают благодарность Побегалову Георгию Евгеньевичу за плодотворное обсуждение рукописи данной работы.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 22-74-00072).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с использованием животных в качестве объектов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Alipour E., Marko J.F. 2012. Self-organization of domain structures by DNA-loop-extruding enzymes. *Nucleic Acids Res.* V. 40. P. 11202.
- Arold S.T., Leonard P.G., Parkinson G.N., Ladbury J.E. 2010. H-NS forms a superhelical protein scaffold for DNA condensation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* V. 107. P. 15728.
- Bensaid A., Almeida A., Drlica K., Rouviere-Yaniv J. 1996. Cross-talk between topoisomerase I and HU in *Escherichia coli*. *J. Mol. Biol.* V. 256. P. 292.
- Bürmann F., Lee B.G., Than T., Sinn L., O'Reilly F.J., Yatskevich S., Rappsilber J., Hu B., Nasmyth K., Löwe J. 2019. A folded conformation of MukBEF and cohesin. *Nat. Struct. Mol. Biol.* V. 26. P. 227.
- Cabeen M.T., Jacobs-Wagner C. 2010. The bacterial cytoskeleton. *Annu. Rev. Genet.* V. 44P. 365.
- Chimthanawala A., Parmar J.J., Kumar S., Iyer K.S., Rao M., Badrinarayanan A. 2022. SMC protein RecN drives RecA filament translocation for *in vivo* homology search. *Proc. Natl. Acad. Sci.* V. 119. P. e2209304119.
- Dame R.T., Noom M.C., Wuite G.J. 2006. Bacterial chromatin organization by H-NS protein unravelled using dual DNA manipulation. *Nature.* V. 444. P. 387.
- Dame R.T., Rashid F.-Z.M., Grainger D.C. 2020. Chromosome organization in bacteria: mechanistic insights into genome structure and function. *Nat. Rev. Genet.* V. 21. P. 227.
- Danilova O., Reyes-Lamothe R., Pinskaya M., Sherratt D., Possoz C. 2007. MukB colocalizes with the *oriC* region and is required for organization of the two *Escherichia coli* chro-

- mosome arms into separate cell halves. *Mol. Microbiol.* V. 65. P. 1485.
- Deep A., Gu Y., Gao Y.Q., Ego K.M., Herzik M.A., Jr., Zhou H., Corbett K.D. 2022. The SMC-family Wadjet complex protects bacteria from plasmid transformation by recognition and cleavage of closed-circular DNA. *Mol. Cell.* V. 82. P. 4145.e7.
- Diebold-Durand M.L., Lee H., Ruiz Avila L.B., Noh H., Shin H.C., Im H., Bock F.P., Bürmann F., Durand A., Basfeld A., Ham S., Basquin J., Oh B.H., Gruber S. 2017. Structure of full-length SMC and rearrangements required for chromosome organization. *Mol. Cell.* V. 67. P. 334.e5.
- Eltsov M., MacLellan K.M., Maeshima K., Frangakis A.S., Dubochet J. 2008. Analysis of cryo-electron microscopy images does not support the existence of 30-nm chromatin fibers in mitotic chromosomes in situ. *Proc. Natl. Acad. Sci.* V. 105. P. 19732.
- Ganji M., Shaltiel I.A., Bisht S., Kim E., Kalichava A., Haering C.H., Dekker C. 2018. Real-time imaging of DNA loop extrusion by condensin. *Science.* V. 360. P. 102.
- Georgatos S.D., Markaki Y., Christogianni A., Politou A.S. 2009. Chromatin remodeling during mitosis: a structure-based code? *Front. Biosci. (Landmark Ed.)* V. 14. P. 2017.
- Gibcus J.H., Samejima K., Goloborodko A., Samejima I., Naumova N., Nuebler J., Kanemaki M.T., Xie L., Paulson J.R., Earnshaw W.C., Mirny L.A., Dekker J. 2018. A pathway for mitotic chromosome formation. *Science.* V. 359: eaao6135.
- Gligoris T.G., Scheinost J.C., Bürmann F., Petela N., Chan K.L., Uluocak P., Beckouët F., Gruber S., Nasmyth K., Löwe J. 2014. Closing the cohesin ring: Structure and function of its SMC3-kleisin interface. *Science.* V. 346. P. 963.
- Gordon B.R., Li Y., Cote A., Weirauch M.T., Ding P., Hughes T.R., Navarre W.W., Xia B., Liu J. 2011. Structural basis for recognition of AT-rich DNA by unrelated xenogeneic silencing proteins. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* V. 108. P. 10690.
- Grainger D.C. 2016. Structure and function of bacterial H-NS protein. *Biochem. Soc. Trans.* V. 44. P. 1561.
- Grove A. 2011. Functional evolution of bacterial histone-like HU proteins. *Curr. Issues Mol. Biol.* V. 13. P. 1.
- Gruber S., Errington J. 2009. Recruitment of condensin to replication origin regions by ParB/SpoOJ promotes chromosome segregation in *B. subtilis*. *Cell.* V. 137. P. 685.
- Gruber S., Haering C.H., Nasmyth K. 2003. Chromosomal cohesin forms a ring. *Cell.* V. 112. P. 765.
- Gutierrez-Escribano P., Newton M.D., Llauró A., Huber J., Tanasie L., Davy J., Aly I., Aramayo R., Montoya A., Kramer H., Stigler J., Rueda D. S., Aragon L. 2019. A conserved ATP- and Scc2/4-dependent activity for cohesin in tethering DNA molecules. *Sci. Adv.* V. 5: eaay6804.
- Haering C.H., Farcas A.-M., Arumugam P., Metson J., Nasmyth K. 2008. The cohesin ring concatenates sister DNA molecules. *Nature.* V. 454. P. 297.
- Hancock S.P., Stella S., Cascio D., Johnson R.C. 2016. DNA sequence determinants controlling affinity, stability and shape of DNA complexes bound by the nucleoid protein Fis. *PLoS One.* V. 11: e0150189.
- Hirano T. 2002. The ABCs of SMC proteins: two-armed ATPases for chromosome condensation, cohesion, and repair. *Genes Dev.* V. 16. P. 399.
- Hirota T., Gerlich D., Koch B., Ellenberg J., Peters J.M. 2004. Distinct functions of condensin I and II in mitotic chromosome assembly. *J. Cell Sci.* V. 117. P. 6435.
- Hons M.T., Huis In't Veld P.J., Kaesler J., Rombaut P., Schleiffer A., Herzog F., Stark H., Peters J. M. 2016. Topology and structure of an engineered human cohesin complex bound to Pds5B. *Nat Commun.* V. 7P: 12523.
- Hutchison C.A., Chuang R.-Y., Noskov V.N., Assad-Garcia N., Deerinck T.J., Ellisman M.H., Gill J., Kannan K., Karas B.J., Ma L., Pelletier J.F., Qi Z.-Q., Richter R.A., Strychalski E.A., Sun L., et al. 2016. Design and synthesis of a minimal bacterial genome. *Science.* V. 351: aad6253.
- Ishiguro K.I. 2019. The cohesin complex in mammalian meiosis. *Genes Cells.* V. 24. P. 6.
- Japaridze A., van Wee R., Gogou C., Kerssemakers J.W.J., van den Berg D.F., Dekker C. 2023. MukBEF-dependent chromosomal organization in widened *Escherichia coli*. *Front. Microbiol.* V. 14P: 1107093.
- Keyamura K., Sakaguchi C., Kubota Y., Niki H., Hishida T. 2013. RecA protein recruits structural maintenance of chromosomes (SMC)-like RecN protein to DNA double-strand breaks. *J. Biol. Chem.* V. 288. P. 29229.
- Kim E., Barth R., Dekker C. 2023. Looping the genome with SMC complexes. *Annu. Rev. Biochem.* V. 92. P. 15.
- Kim E., Kerssemakers J., Shaltiel I.A., Haering C.H., Dekker C. 2020. DNA-loop extruding condensin complexes can traverse one another. *Nature.* V. 579. P. 438.
- Lammens A., Schele A., Hopfner K.P. 2004. Structural biochemistry of ATP-driven dimerization and DNA-stimulated activation of SMC ATPases. *Curr. Biol.* V. 14. P. 1778.
- Larionov V.L., Karpova T.S., Kouprina N.Y., Jouravleva G.A. 1985. A mutant of *Saccharomyces cerevisiae* with impaired maintenance of centromeric plasmids. *Curr. Genet.* V. 10. P. 15.
- Lesterlin C., Ball G., Schermelleh L., Sherratt D.J. 2014. RecA bundles mediate homology pairing between distant sisters during DNA break repair. *Nature.* V. 506. P. 249.
- Liu H.W., Roisné-Hamelin F., Beckert B., Li Y., Myasnikov A., Gruber S. 2022. DNA-measuring Wadjet SMC ATPases restrict smaller circular plasmids by DNA cleavage. *Mol. Cell.* V. 82. P. 4727.e6.
- Mäkelä J., Sherratt D.J. 2020. Organization of the *Escherichia coli* chromosome by a MukBEF axial core. *Mol. Cell.* V. 78. P. 250.e5.
- McLean E.K., Lenhart J.S., Simmons L.A. 2021. RecA is required for the assembly of RecN into DNA repair complexes on the nucleoid. *J. Bacteriol.* V. 203: e0024021.
- Minnen A., Attaiech L., Thon M., Gruber S., Veening J.W. 2011. SMC is recruited to oriC by ParB and promotes chromosome segregation in *Streptococcus pneumoniae*. *Mol. Microbiol.* V. 81. P. 676.
- Minnen A., Bürmann F., Wilhelm L., Anchimiuk A., Diebold-Durand M.L., Gruber S. 2016. Control of SMC coiled coil architecture by the ATPase heads facilitates targeting to chromosomal ParB/parS and release onto flanking DNA. *Cell Rep.* V. 14. P. 2003.
- Murayama Y., Samora C.P., Kurokawa Y., Iwasaki H., Uhlmann F. 2018. Establishment of DNA-DNA interactions by the cohesin ring. *Cell.* V. 172. P. 465.e15.

- Nasmyth K. 2001. Disseminating the genome: joining, resolving, and separating sister chromatids during mitosis and meiosis. *Annu. Rev. Genet.* V. 35. P. 673.
- Nolivos S., Sherratt D. 2014. The bacterial chromosome: architecture and action of bacterial SMC and SMC-like complexes. *FEMS Microbiol. Rev.* V. 38. P. 380.
- Nolivos S., Upton A.L., Badrinarayanan A., Muller J., Zawadzka K., Wiktor J., Gill A., Arciszewska L., Nicolas E., Sherratt D. 2016. MatP regulates the coordinated action of topoisomerase IV and MukBEF in chromosome segregation. *Nat. Commun.* V. 7: 10466.
- Olins A.L., Olins D.E. 1974. Spheroid chromatin units (v bodies). *Science.* V. 183. P. 330.
- Ou H.D., Phan S., Deerinck T.J., Thor A., Ellisman M.H., O'Shea C.C. 2017. ChromEMT: Visualizing 3D chromatin structure and compaction in interphase and mitotic cells. *Science.* V. 357: eaag0025.
- Palecek J.J., Gruber S. 2015. Kite proteins: a superfamily of SMC/Kleisin partners conserved across Bacteria, Archaea, and Eukaryotes. *Structure.* V. 23. P. 2183.
- Pellegrino S., Radzimanowski J., de Sanctis D., Boeri Erba E., McSweeney S., Timmins J. 2012. Structural and functional characterization of an SMC-like protein RecN: new insights into double-strand break repair. *Structure.* V. 20. P. 2076.
- Petrushenko Z.M., She W., Rybenkov V.V. 2011. A new family of bacterial condensins. *Mo. Microbiol.* V. 81. P. 881.
- Pradhan B., Kanno T., Umeda Igarashi M., Loke M.S., Baaske M.D., Wong J.S.K., Jeppsson K., Björkegren C., Kim E. 2023. The Smc5/6 complex is a DNA loop-extruding motor. *Nature.* V. 616. P. 843.
- Rice P.A., Yang S., Mizuuchi K., Nash H.A. 1996. Crystal structure of an IHF-DNA complex: a protein-induced DNA U-turn. *Cell.* V. 87. P. 1295.
- Riggs A.D. 1990. DNA methylation and late replication probably aid cell memory, and type I DNA reeling could aid chromosome folding and enhancer function. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* V. 326. P. 285.
- Rouvière-Yaniv J., Gros F. 1975. Characterization of a novel, low-molecular-weight DNA-binding protein from *Escherichia coli*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* V. 72. P. 3428.
- Sanborn A.L., Rao S.S., Huang S.C., Durand N.C., Huntley M.H., Jewett A.I., Bochkov I.D., Chinnappan D., Cutkosky A., Li J., Geeting K.P., Gnirke A., Melnikov A., McKenna D., Stamenova E.K., et al. 2015. Chromatin extrusion explains key features of loop and domain formation in wild-type and engineered genomes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* V. 112. P. E6456.
- Sanchez H., Cardenas P.P., Yoshimura S.H., Takeyasu K., Alonso J.C. 2008. Dynamic structures of *Bacillus subtilis* RecN-DNA complexes. *Nucleic Acids Res.* V. 36. P. 110.
- Schleiffer A., Kaitna S., Maurer-Stroh S., Glotzer M., Nasmyth K., Eisenhaber F. 2003. Kleisins: a superfamily of bacterial and eukaryotic SMC protein partners. *Mol. Cell.* V. 11. P. 571.
- Schneider R., Lurz R., Lüder G., Tolksdorf C., Travers A., Muskhelishvili G. 2001. An architectural role of the *Escherichia coli* chromatin protein FIS in organising DNA. *Nucleic Acids Res.* V. 29. P. 5107.
- Schwartz M.A., Shapiro L. 2011. An SMC ATPase mutant disrupts chromosome segregation in *Caulobacter*. *Mol. Microbiol.* V. 82. P. 1359.
- Shintomi K., Inoue F., Watanabe H., Ohsumi K., Ohsugi M., Hirano T. 2017. Mitotic chromosome assembly despite nucleosome depletion in *Xenopus* egg extracts. *Science.* V. 356. P. 1284.
- Smits W.K., Grossman A.D. 2010. The transcriptional regulator Rok binds A+T-rich DNA and is involved in repression of a mobile genetic element in *Bacillus subtilis*. *PLoS Genet.* V. 6: e1001207.
- Srinivasan M., Fumasoni M., Petela N.J., Murray A., Nasmyth K.A. 2020. Cohesion is established during DNA replication utilising chromosome associated cohesin rings as well as those loaded de novo onto nascent DNAs. *Elife.* V. 9: e56611.
- Stella S., Cascio D., Johnson R.C. 2010. The shape of the DNA minor groove directs binding by the DNA-bending protein Fis. *Genes Dev.* V. 24. P. 814.
- Stojkova P., Spidlova P., Stulik J. 2019. Nucleoid-associated protein HU: A lilliputian in gene regulation of bacterial virulence. *Fron. Cell. Infect. Microbiol.* V. 9: 159.
- Strunnikov A.V., Larionov V.L., Koshland D. 1993. 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. Cell Biol.* V. 123. P. 1635.
- Sutani T., Yanagida M. 1997. DNA renaturation activity of the SMC complex implicated in chromosome condensation. *Nature.* V. 388. P. 798.
- Swinger K.K., Rice P.A. 2007. Structure-based analysis of HU-DNA binding. *J. Mol. Biol.* V. 365. P. 1005.
- Tran N.T., Laub M.T., Le T.B.K. 2017. SMC progressively aligns chromosomal arms in *Caulobacter crescentus* but is antagonized by convergent transcription. *Cell Rep.* V. 20. P. 2057.
- Uranga L.A., Reyes E.D., Patidar P.L., Redman L.N., Lusetti S.L. 2017. The cohesin-like RecN protein stimulates RecA-mediated recombinational repair of DNA double-strand breaks. *Nat. Commun.* V. 8: 15282.
- van Noort J., Verbrugge S., Goosen N., Dekker C., Dame R.T. 2004. Dual architectural roles of HU: formation of flexible hinges and rigid filaments. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* V. 101. P. 6969.
- Wang X., Brandão H.B., Le T.B., Laub M.T., Rudner D.Z. 2017. *Bacillus subtilis* SMC complexes juxtapose chromosome arms as they travel from origin to terminus. *Science.* V. 355. P. 524.
- Wang X., Hughes A.C., Brandão H.B., Walker B., Lierz C., Cochran J.C., Oakley M.G., Kruse A.C., Rudner D.Z. 2018. In vivo evidence for ATPase-dependent DNA translocation by the *Bacillus subtilis* SMC condensin complex. *Mol. Cell.* V. 71. P. 841.e5.
- Wang X., Le T.B., Lajoie B.R., Dekker J., Laub M.T., Rudner D.Z. 2015. Condensin promotes the juxtaposition of DNA flanking its loading site in *Bacillus subtilis*. *Genes Dev.* V. 29. P. 1661.
- Wang X., Tang O.W., Riley E.P., Rudner D.Z. 2014. The SMC condensin complex is required for origin segregation in *Bacillus subtilis*. *Curr. Biol.* V. 24. P. 287.
- Weiß M., Giacomelli G., Assaya Mathilde B., Grundt F., Haouz A., Peng F., Petrella S., Wehenkel Anne M., Bramkamp M. 2023. The MksG nuclease is the executing part of the bacterial plasmid defense system MksBEFG. *Nucleic Acids Res.* V. 51. P. 3288.
- Wells J.N., Gligoris T.G., Nasmyth K.A., Marsh J.A. 2017. Evolution of condensin and cohesin complexes driven by re-

- placement of Kite by Hawk proteins. *Curr. Biol.* V. 27. P. R17.
- Wiktor J., Gynnå A.H., Leroy P., Larsson J., Coceano G., Testa I., Elf J. 2021. RecA finds homologous DNA by reduced dimensionality search. *Nature*. V. 597. P. 426.
- Wilhelm L., Bürmann F., Minnen A., Shin H.C., Toseland C.P., Oh B.H., Gruber S. 2015. SMC condensin entraps chromosomal DNA by an ATP hydrolysis dependent loading mechanism in *Bacillus subtilis*. *Elife*. V. 4: e06659.
- Witz G., Stasiak A. 2010. DNA supercoiling and its role in DNA decatenation and unknotting. *Nucleic Acids Res.* V. 38. P. 2119.
- Xu P., Mahamid J., Dombrowski M., Baumeister W., Olins A.L., Olins D.E. 2021. Interphase epichromatin: last refuge for the 30-nm chromatin fiber? *Chromosoma*. V. 130. P. 91.
- Yatskevich S., Rhodes J., Nasmyth K. 2019. Organization of chromosomal DNA by SMC complexes. *Annu. Rev. Genet.* V. 53. P. 445.
- Yoshimura S.H., Hizume K., Murakami A., Sutani T., Takeyasu K., Yanagida M. 2002. Condensin architecture and interaction with DNA: regulatory non-SMC subunits bind to the head of SMC heterodimer. *Curr. Biol.* V. 12. P. 508.
- Yoshinaga M., Inagaki Y. 2021. Ubiquity and origins of structural maintenance of chromosomes (SMC) proteins in Eukaryotes. *Genome Biol. Evol.* V. 13: evab256.
- Yu W., Herbert S., Graumann P.L., Götz F. 2010. Contribution of SMC (structural maintenance of chromosomes) and SpoIIIIE to chromosome segregation in *Staphylococci*. *J. Bacteriol.* V. 192. P. 4067.
- Zhang N., Kuznetsov S.G., Sharan S.K., Li K., Rao P.H., Pati D. 2008. A handcuff model for the cohesin complex. *J. Cell Biol.* V. 183. P. 1019.
- Zhao H., Bhowmik B.K., Petrushenko Z.M., Rybenkov V.V. 2020. Alternating dynamics of *oriC*, SMC, and MksBEF in segregation of *Pseudomonas aeruginosa* chromosome. *mSphere*. V. 5: e00238-20.
- Zhou M. 2022. DNA sliding and loop formation by *E. coli* SMC complex: MukBEF. *Biochem. Biophys. Rep.* V. 31: 101297.

Structural and Functional Features of Bacterial SMC Complexes

N. E. Morozova^a, A. S. Potysyeva^a, and A. D. Vedyaykin^{a, *}

^a*Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University, NIK "Nanobiotechnologies", St. Petersburg, 195251 Russia*

**e-mail: misterkotlin@gmail.com*

SMC complexes (Structural maintenance of chromosomes) are key participants in the spatial organization of DNA in all living organisms – in bacteria, archaea and eukaryotes. In bacteria, there are several homologues of SMC complexes that perform seemingly unrelated functions, but function through very similar, highly conserved mechanisms. In recent years, it has been established that SMC complexes are capable of forming loops from DNA (through the so-called loop extrusion), which allows them to be considered as a separate class of DNA translocases. This paper discusses bacterial SMC complexes in comparison with their homologues such as MukBEF, MksBEF, RecN, and Wadjet, as well as with eukaryotic SMC complexes. Their properties, role and functions in the key processes of the bacterial cell are discussed.

Keywords: SMC, chromosome segregation, three-dimensional structure of chromosomes, loop extrusion, DNA translocase