



古菌 ESCRT 系统研究进展

张思豫^{1,2}, 卢中一^{2,3}, 黄文聪², 刘杨², 李猛^{2*}

¹深圳大学生命与海洋科学学院, 广东 深圳 518060

²深圳大学高等研究院深圳市海洋微生物组工程重点实验室, 广东 深圳 518060

³深圳大学光电工程学院光电子器件与系统教育部重点实验, 广东 深圳 518060

摘要: 内体分拣转运复合体(ESCRT, endosomal sorting complex required for transport)曾被认为是真核生物特有的系统, 涉及膜重塑、泛素化蛋白质分拣等重要细胞生命过程。近年的研究显示, TACK(包括 *Thaumarchaeota*、*Aigarchaeota*、*Crenarchaeota* 和 *Korarchaeota* 门)古菌超门中存在着与分泌膜囊泡、古菌病毒出胞以及细胞分裂过程等膜重塑过程相关的细胞分裂(Cdv, cell division)系统, 该系统中的 CdvB 和 CdvC 是真核生物 ESCRT-III 和 Vps4 的同源蛋白, 提示真核生物 ESCRT 系统可能起源于古菌。然而, 由于 TACK 古菌中缺少真核生物 ESCRT 系统的其他关键成分, 这一假设仍有争议。最近发现的阿斯加德(Asgard)古菌是一类被认为与真核生物最近缘的古菌, 其基因组具有较完整的 ESCRT 相关蛋白的编码基因, 提示真核生物的 ESCRT 很可能起源于阿斯加德古菌。本文首先简要介绍真核生物 ESCRT 系统的组成及生物学功能, 然后分别总结 TACK 古菌的 Cdv 系统和阿斯加德古菌的 ESCRT 系统的研究进展, 重点讨论它们的组成及生物学功能, 为进一步了解古菌 ESCRT 系统与真核生物起源的关系提供参考。

关键词: ESCRT 系统, Cdv 系统, 膜重塑, TACK 古菌, 阿斯加德古菌

内体分拣转运复合体(ESCRT)系统涉及膜重塑、泛素化蛋白质分拣、维持膜完整性等细胞功能^[1-5]。该系统长期以来被认为是真核细胞特有

的, 但近年研究发现^[6-7], 古菌基因组中也携带真核生物 ESCRT 样的同源蛋白基因, 例如 TACK 古菌的 Cdv 蛋白基因以及阿斯加德古菌的

基金项目: 国家自然科学基金(91851105, 31970105); 中国博士后科学基金(2018M643153); 广东省基础与应用基础研究基金(2019A1515110089)

*通信作者。Tel: +86-755-26979250; E-mail: limeng848@szu.edu.cn

收稿日期: 2020-02-09; 修回日期: 2020-04-06; 网络出版日期: 2020-04-17

ESCRT 蛋白基因, 暗示真核生物 ESCRT 可能起源于古菌。本文对古菌 ESCRT 系统的功能研究现状进行总结, 讨论古菌 ESCRT 系统的组成及生物学功能中的特点, 探讨真核生物的 ESCRT 系统是否起源于古菌, 从而进一步了解古菌与真核生物起源的关系。

1 真核生物 ESCRT 系统的概述

真核生物 ESCRT 系统的研究较多, 主要关注其组成和结构特点^[1,3,8-11], 和所涉及的细胞生物学功能及其作用机制^[1-5,8,12]。研究发现真核生物 ESCRT 系统的组成及生物学功能较为保守, 因为对酵母 ESCRT 系统研究最早且最深入, 所以本文拟以酵母 ESCRT 系统为例进行概述。

1.1 真核 ESCRT 系统的组成

真核 ESCRT 系统主要包括 ESCRT-0 (由 Vps27 和 Hse1 构成)、ESCRT-I (由 Vps23、Vps28、Vps37 和 Mvb12 构成)、ESCRT-II (由 Vps22/36 和 Vps25 构成)、ESCRT-III (由 Vps2/24/46、Vps20/32/60 和 chm7 构成)以及可招募 ESCRT-III 的 Vps31、Vps4 和它的配体蛋白 Vta1^[1-2,6,8,12-13]。其中, ESCRT-0/I/II 具有泛素结合结构域, 与泛素化蛋白分拣相关^[8,14]。此外, ESCRT-I/II 还与囊泡的产生与形成相关, ESCRT-III 和 Vps4 行使膜重塑和剪切功能, 因此涉及大部分与膜相关的生命过程^[8,12,14]。Vps32 (Snf7)是 ESCRT-III 聚体的主要亚基, 也是 ESCRT 系统行使功能的关键成分^[8,12,14-15]。Vps32 在膜上聚合成螺旋状细丝, 随后 Vps2 和 Vps24 将 Vps32 螺旋转化为三维螺旋^[16-17]; 因此, ESCRT-III 螺旋类似弹簧, 可储存势能, 并且与膜相结合, 随后由 Vps4 拆卸并

释放其中的能量, 产生形变, 促进膜重塑^[18]。Vps4 需要 ATP 的能量方可形成具有功能的六聚体, 而 Vps4 重塑及收缩 Vps32 (Snf7)螺旋不需要 ATP^[17,19-20]。在拆卸过程中, 一部分 ESCRT-III 螺旋作为底物被拉入并从中穿过 Vps4 六聚体, 消耗 ATP 使 Vps4 六聚体的 6 个亚基依次沿着底物“行走”, 整个拆卸过程类似于“传送带”易位模式^[20-23]。

1.2 真核 ESCRT 系统参与的生命过程

自 2001 年首次报道 ESCRT 系统以来^[24], 诸多研究报道 ESCRT 系统参与多个与膜相关的生命过程, 特征是在膜内侧行使功能^[3,11]。真核生物的 ESCRT 系统参与 HIV 病毒出芽^[25]、包膜病毒 EBV (Epstein-Barr virus)重组核膜形成核周小泡并出核^[26]、正链 RNA 病毒 BMV (Brome mosaic virus)在内质网上形成内陷作为病毒复制区室^[27]、有丝分裂过程中调节中心体^[28]、细胞分裂最后阶段中间体(flemming body)一侧的膜切离^[29-30]、神经元修剪^[31]、人体细胞有丝分裂末期的协调纺锤体拆卸和核被膜封闭^[32-34]、维持核孔正常^[35]和核膜完整性^[36]、形成纤毛过渡区^[37]、形成多囊体以及自噬等^[8,38-45] (图 1)。在上述的生命过程中, ESCRT 系统行使膜重塑、介导泛素化修饰蛋白降解以及维持膜完整性的功能。

2 古菌的 ESCRT 系统

2.1 ESCRT 系统在古菌中的分布

自从古菌的概念提出后, 随着高通量测序技术的快速发展, 从最早的广古菌和泉古菌两个门发展到现在的二十多个门, 而且多个门构成超门, 例如 TACK 超门、DPANN 超门以及最近确立的阿斯加德超门^[46-48]。

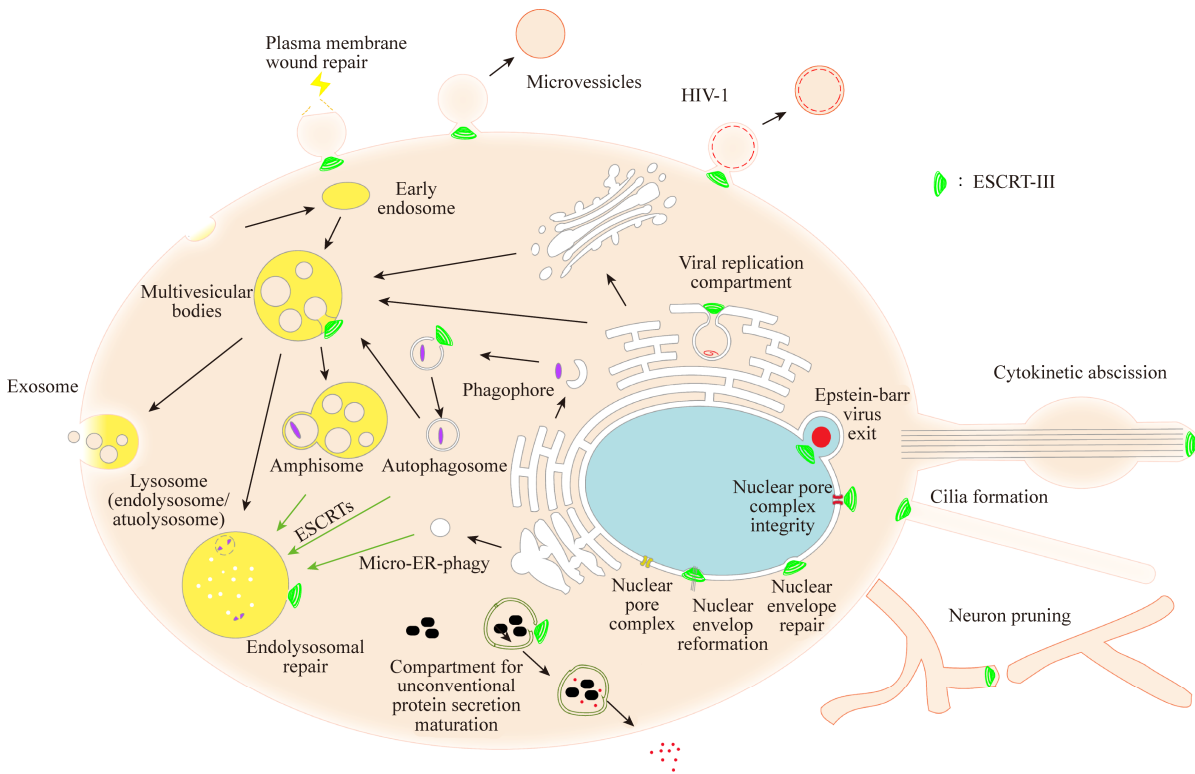


图 1. 真核生物的 ESCRT 系统参与的细胞生物学过程(根据参考文献[3,12]修改)
Figure 1. Cell biological process involved in eukaryotic ESCRT system^[3,12].

为调查 ESCRT 系统在古菌中的分布,我们在目前已有的古菌基因组信息中搜索 Snf7 (PF03357)、Vps4 (MIT (Microtubule Interacting and Trafficking)结构域 PF04212、C 端 PF09336)的核心结构域的序列进行对比筛选^[48-49];在含有 Snf7 和 Vps4 核心结构域序列的古菌的基因组中进一步手工筛选 CdvA 蛋白结构域序列(PF03357)^[50]。结果发现,古菌的 ESCRT 系统集中分布于 TACK 和阿斯加德两个古菌超门(图 2)。此外,先前的研究表明,广古菌的个别基因组也具有 CdvB 或 CdvB/C 的同源蛋白基因^[51],这与我们的筛选结果一致,均缺乏完整的蛋白核心结构域。

2.2 TACK 古菌的 Cdv 系统功能研究

对 TACK 古菌 Cdv 系统的研究始于 2007 年。

研究人员通过蛋白结构以及序列的分析,在硫磺矿硫化叶菌(*Sulfolobus solfataricus*)中发现真核生物 Vps4 的同源蛋白^[52];随后,在嗜酸热硫化叶菌(*Sulfolobus acidocaldarius*)中发现真核生物 ESCRT-III 和 Vps4 的同源蛋白,因其生物学功能与细胞分裂相关,也被称为 Cdv 蛋白^[53]。

2.2.1 Cdv 系统的组成与功能:通常, Cdv 系统核心组件包括 CdvA、CdvB 和 CdvC (表 1)。此外, CdvB 存在部分旁系同源蛋白(Paralogs),但其作用机制仍不清楚。目前,仅在泉古菌、奇古菌以及深古菌中发现 CdvA 蛋白^[6,51]。在硫化叶菌基因组中, CdvA、CdvB、CdvC 基因两两成簇排列,而 CdvB 的旁系同源蛋白(CdvB1、CdvB2 和 CdvB3)基因则分散在染色体的不同位置^[6]。

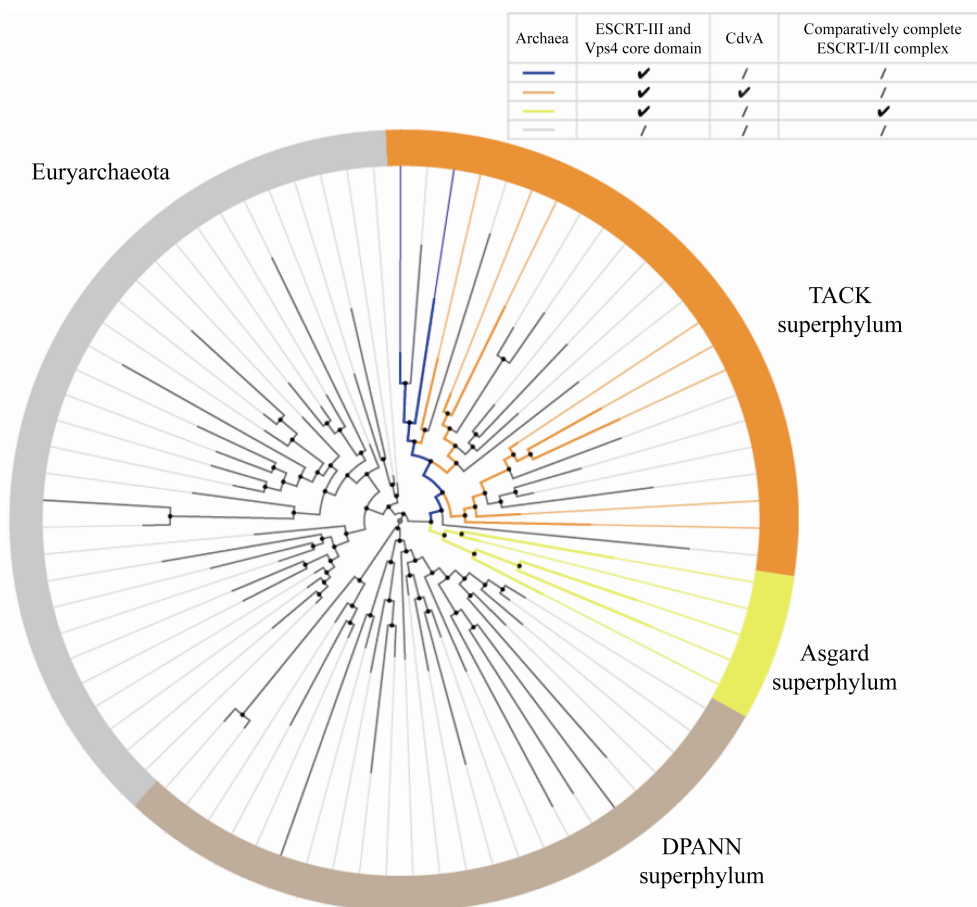


图 2. ESCRT 系统在不同古菌门的分布

Figure 2. The distribution of ESCRT system in different groups of Archaea. The archaea contain CdvB/C (blue), CdvA/B/C (orange), ESCRT-III, Vps4 and comparatively complete ESCRT-I/II (yellow) are labeled, respectively. The phylogenetic tree is constructed by Annotree^[48-49] in order level.

表 1. 真核与古菌 ESCRT 系统的组成比较(根据参考文献[6]修改)

Table 1. The comparison of ESCRT components in eukaryotes and archaea^[6]

Complex	Eukaryote	Asgard archaea	TACK archaea
CdvA	–	–	<i>Thaumarchaea, Crenarchaea, Bathyarchaea</i>
ESCRT-I	Vps23	Vps23-like (some Asgard archaea)	–
	Vps28	Vps28-like (some Asgard archaea)	–
	Vps37	–	–
	Mvb12	–	–
ESCRT-II	Vps22/36	Vps22/36-like (some Asgard archaea)	–
	Vps25	Vps25-like (some Asgard archaea)	–
ESCRT-III	Vps2/24/46	Vps2/24/46-like	CdvB, CdvB1, CdvB2, CdvB3
	Vps20/32/60	Vps20/32/60-like	–
Vps4	Vps4	Vps4-like	CdvC
	Vta1	–	–

值得一提的是,不同的古菌含有的 CdvB 旁系同源蛋白基因数目有差异,如奇古菌的 *Nitrosopumilus maritimus* 具有 3 个 CdvB 旁系同源蛋白,部分硫化叶菌具有三个,而脱硫球菌仅有一个或两个^[51,54]。

CdvA 在古菌中与 DNA、质膜、CdvB 存在互作;在泉古菌中,CdvA 作为 Cdv 系统的组成部分,其功能是定位于分裂位点并间接将 CdvB 锚定到膜上^[55-56]。CdvA 由 N 端、卷曲螺旋结构域和 C 端构成,N 端被预测为光反应中心桶状结构(PRC, photosynthetic reaction center-barrel),但其功能未知^[57];卷曲螺旋结构域被认为是负责与古菌质膜及 DNA 结合^[55-56];部分古菌的 CdvA 的 C 末端是高度保守的基序,形成带翼螺旋样结构(Winged-helix)^[55]。研究发现,Cdv 系统中,CdvA 仅与 CdvB 存在互作,并且是通过带翼螺旋结构间的特殊结合方式互作;CdvB 的 C 端的带翼螺旋结构,也被称为“折翼”,CdvA 的 C 端带翼螺旋样结构插入到 CdvB 的带翼螺旋结构的缝隙中,形成新的“完整”带翼螺旋结构^[55]。奇古菌门的 *Cenarcheum symbiosum* 和 *N. maritimus* 的 CdvA 的 C 端无高保守基序,相应的,它们的 CdvB 也缺乏带翼螺旋结构^[55]。真核生物无 CdvA,但有结构与 CdvA 相似的 ESCRT-II,ESCRT-II 各组分均有串联重复的带翼螺旋结构^[58-59],且 ESCRT-II 组分 Vps25 的带翼螺旋结构与 ESCRT-III 的 Vps20 存在直接相互作用^[60]。

泉古菌中,硫化叶菌的 CdvB 及其旁系同源蛋白具有 ESCRT-III 的核心结构域(Snf7),对应真核生物 ESCRT-III 中的 Vps2/24/46 家族蛋白^[6,61](表 1)。与真核 ESCRT-III 相似,CdvB 及其旁系同源蛋白同样具有膜重塑的两个功能基础:1. 直接

或间接与膜结合;2. CdvB、CdvB1 和 CdvB2 形成的复合体可发生形变。研究表明 CdvB1 和 CdvB2 形成的复合体及 CdvB3 均可与古菌质膜结合^[61-62]。CdvB 无膜结合的结构域,然而 CdvB 可以结合 CdvA,间接结合到古菌质膜上^[55]。CdvB 及其旁系同源蛋白间存在特殊的相互作用关系。研究表明,嗜酸热硫化叶菌和冰岛硫化叶菌(*Sulfolobus islandicus*)的 CdvB、CdvB1、CdvB2 和 CdvB3 间,仅 CdvB1 与 CdvB 存在互作,CdvB1、CdvB2 和 CdvB3 均可与自我或与另外两个蛋白分别互作^[61,63]。真核生物的 ESCRT-III 的亚基通过 MIM (MIT-Interacting Motif)基序与 Vps4 的 MIT 结构域相互作用,其中包括 Vps2/24/46 家族蛋白的 MIM1 (MIT-Interacting Motif 1)和 Vps20/32/60 家族蛋白的 MIM2 (MIT-Interacting Motif 2);研究证明 CdvB 与 CdvC 间也存在 MIM-MIT 相互作用方式,虽然 CdvB 属于 Vps2/24/46 家族蛋白,但其含有 MIM2 基序^[52,63-67]。在氨基酸残基以及三级结构上,嗜酸热硫化叶菌的 CdvB 与 CdvC 之间的结合方式与 MIM2-MIT 的结合方式十分接近^[63]。冰岛硫化叶菌的 CdvB1 和 CdvB2 无完整的 MIM2,但临近 MIM2 基序的 LP (亮氨酸和脯氨酸)是保守的,这也是 CdvB 与 CdvC 的 MIT 结构域相互作用的关键位点,因此,其 CdvB1 及 CdvB2 可与 CdvC 相互作用^[61];但其 CdvB3 不具有 MIM 基序,因此不能与 CdvC 相互作用^[61]。

CdvC 与真核生物的 Vps4 在序列和结构上均具有高的相似性。CdvC 分为 MIT 结构域、ATP 酶结构域以及 C 末端;MIT 结构域的功能主要是识别底物,但古菌与真核生物的 MIT 结构域的序列相似度较低,ATP 酶结构域的关键序列跨物种保守,C 端与低聚化相关^[52,68-69];泉古菌的

Metallosphaera sedula 的 CdvC 类似于 Vps4 可形成六聚体^[69]。CdvC 与真核生物的 Vps4 之间也存在多个不同之处: Vps4 有与配体蛋白 Vta1 结合的 β 结构域、CdvC 低聚化不依赖 ATP、CdvC 和 Vps4 的 ADP 或 ATP 结合情况不同, 而且两者酶活的最适温度也不同^[20,69]。

关于 Cdv 蛋白结构的研究较少, 目前仅有 CdvA 与 CdvB 相互作用的带翼螺旋部分、CdvB 与 CdvC 相互作用的 MIM2-MIT 部分、CdvC 单体以及六聚体的结构数据^[20,52,55,63,69]。目前, Cdv 系统的相关功能研究是以硫化叶菌为平台进行的。例如, 将嗜酸热硫化叶菌的 CdvA 加入到从嗜酸热硫化叶菌中分离的脂质体上, 发现 CdvA 会形成长丝并且呈螺旋状包裹在脂质体上^[70], 脂质体表面形成规律的直径为 10–15 nm 的褶皱, 加入 CdvA 后再加入 CdvB 可使脂质体形成大量直径为 10–20 nm 的管状结构, 这些管状结构相互连接形成网状结构^[55,70]。

2.2.2 Cdv 系统与分泌膜囊泡: 现有的研究表明 Cdv 系统参与分泌膜囊泡^[71]。在对 3 种硫化叶菌分泌的胞外膜囊泡的蛋白组进行分析后, 发现其主要成分为 CdvB、CdvB1、CdvB2 和 CdvC^[71]; 除此之外, 还在硫磺矿硫化叶菌中发现了 CdvB3^[71]。进一步通过对 CdvC 进行标记, 发现大部分 CdvC 位于质膜周边, 表明 Cdv 系统具有膜重塑的功能, 参与分泌膜囊泡^[71]。由于 CdvB3 会引起细胞表面的凸起, 推测其很可能在分泌膜囊泡中起作用^[61]。蛋白组分析结果与真核外泌体中鉴定出 ESCRT-III 以及 Vps4 的结果相似, 并且分泌膜囊泡的过程与微泡产生过程相似^[30,72]。这些研究表明 Cdv 系统对膜重塑的方式与真核 ESCRT 系统相似, 在膜内侧行使功能^[11]。

2.2.3 Cdv 系统与古菌病毒出胞: 目前对古菌 Cdv 系统与病毒出胞的研究仍处于初步阶段, 主要技术手段为转录及蛋白组学分析、基因突变或沉默。在对一种二十面体古菌病毒 STIV (*Sulfolobus turreted icosahedral virus*) 感染的硫磺矿硫化叶菌的转录组学分析后, 发现 CdvA、CdvB、CdvB2、CdvC 的编码基因表达上调, 它们被认为主要与 DNA 复制和修复相关^[73]; 此外, 蛋白组学分析发现 CdvA、CdvB1 和 CdvB2 蛋白在细胞中的含量增加, 暗示 Cdv 系统参与古菌病毒出胞^[74]。研究还发现 STIV 病毒的衣壳蛋白 B345 与 CdvB3 的富集相关, 其病毒蛋白 C92 与 CdvB 和 CdvC 存在互作; STIV 病毒会通过 C92 诱导宿主的细胞表面形成特殊的金字塔状结构并且改变 S-层(Surface layer)蛋白, 而 CdvC 会被募集到该金字塔状结构中^[75]。若 C92 被抑制, 则 CdvC 则不会被募集; 若 CdvC 突变, 则会导致 STIV 无法复制^[75]。上述结果表明 Cdv 系统被用于组装 STIV 病毒体的内膜组件, 并且在释放病毒的结构中起作用^[75–76]。

刘军峰等使用一种膜包被的单尾纺锤状病毒 STSV2 (*Sulfolobus tengchongensis* spindle-shaped virus 2) 感染冰岛硫化叶菌株 REY15A 为模型, 研究 CdvB1、CdvB2 和 CdvB3 在病毒出芽中的作用^[61]。结果表明, STSV2 的病毒衣壳蛋白可分别与 CdvB 和 CdvB3 互作, 但不能与 CdvB1、CdvB2 和 CdvC 互作^[61]。在病毒感染后, CdvB3 募集衣壳蛋白、CdvB1 和 CdvB2 到膜上, 在出芽位点形成紧密的结构^[61]。在大肠杆菌中表达 CdvB3 会导致其定位位点形成类似于出芽的突起结构, 这表明 CdvB3 与病毒出芽过程相关^[61]。

2.2.4 Cdv 系统与古菌细胞分裂: 在真核生物的细胞分裂过程中, ESCRT 系统参与膜切离^[4]; 相

似的是, Cdv 系统也参与古菌细胞分裂过程的膜切离, 并且其基因受细胞周期调控^[63]。根据嗜酸热硫化叶菌在不同细胞周期阶段的转录子相对丰度分析, 发现 CdvA、CdvB 和 CdvC 基因表达最早^[77]。紫外线辐射会造成 DNA 受损, 引发 DNA 修复, 因而导致受细胞周期调控的基因下调表达, 由此发现 Cdv 基因受细胞周期调控^[53,78-79]。在嗜酸热硫化叶菌的细胞周期中, CdvB 在 G1 期开始 30 min 后转录, S 期达到谷值, G1 期开始后 180 min 进入细胞分裂期并达到转录峰值, 与此相似的还有 CdvB1、CdvB2 和 CdvC 基因^[63]; 在细胞进入分裂期时, CdvB3 基因的转录丰度有一定增加, 在其他细胞周期中的转录丰度无明显变化^[63]; 另一项关于嗜酸热硫化叶菌研究表明, CdvA、CdvB 和 CdvC 在细胞周期中的转录丰度是相似的^[53]。因此, 认为 Cdv 系统在细胞分裂中具有重要作用^[6,61-63]。

通过对不同 Cdv 蛋白的 C 端缺失蛋白的过表达, 发现 CdvA 蛋白无法与 CdvB 蛋白互作, 且 CdvB、CdvB1 和 CdvB2 蛋白无法被 CdvC 蛋白拆解, 因此产生了停留在不同分裂时期的细胞, 表明 Cdv 蛋白在细胞周期的不同阶段发生作用^[61]; CdvA 出现在细胞分裂前期, 之后 CdvB 出现在细胞分裂沟时期, CdvB1 在细胞分裂的后期, CdvB2 稍晚于 CdvB1, 此时子细胞未完全分开, 子细胞间通过膜间桥连接, 并且具有类似于真核生物细胞有丝分裂后期的中间体样的结构^[61]。过表达无活性的 CdvC 蛋白, 导致细胞分裂异常以及 DNA 复制失调^[63]。进一步通过荧光共定位发现, CdvA 在分离的细胞中间形成环状结构, 并且 CdvB、CdvB1、CdvB2 和 CdvC 也具有相似的定位并且形成环状结构^[53,55,61,63]。

在对古菌蛋白酶体的研究中发现, 细胞分裂过程中, CdvB 是蛋白酶体的靶蛋白, 这表明 CdvB

会在细胞分裂期中被蛋白酶体降解^[62]。在嗜酸热硫化叶菌中存在 CdvB 环、CdvB/B1/B2 环以及缺少 CdvB 的 CdvB1/B2 环, 结合 CdvB 旁系同源蛋白中仅 CdvB1 可以与 CdvB 相互作用, 因此可知, 在硫化叶菌细胞分裂过程中 CdvB 招募 CdvB1 进而招募 CdvB2。通过单独对比 CdvB 环和 CdvB1/B2 环的大小时发现, CdvB 是一个固定直径的环, 单独的 CdvB1/B2 环的直径显然小于 CdvB 环; 固定直径的 CdvB 环充当 CdvB1/B2 环的募集框架, CdvB1/B2 环在 CdvB 环上组装, 并且其直径与 CdvB 环相当, 所以会储存一定的势能, 当 CdvB 环被拆卸后, CdvB1、B2 环通过收缩进而驱动膜收缩, 而 CdvB1/B2 环收缩和分解可介导细胞分裂^[62]。

综上所述, 可以得出一个 Cdv 系统参与古菌细胞分裂的简易模型: 首先 CdvA 在细胞的中间形成环状结构, 然后招募 CdvB 到细胞中间形成固定的环状结构, 随后招募 CdvB1 和 CdvB2, 随着 CdvB 被分解, CdvB1/B2 环开始收缩, 膜进一步收缩, 在 CdvC 的拆解下, 最终完成细胞分裂^[62,80]。

2.3 阿斯加德古菌的 ESCRT 系统

在阿斯加德古菌基因组发现大量真核特征蛋白, 其中就包括了 ESCRT 蛋白^[48,81]。目前仅有阿斯加德古菌 ESCRT-III 和 Vps4 的系统发育分析, 尚未有关于阿斯加德古菌 ESCRT 的胞内外研究报道^[48,81]。如表 1 所示, 阿斯加德古菌 ESCRT 系统由 ESCRT-III、Vps4 以及较为完整的 ESCRT-I/II 组成^[48,81-82]。值得一提的是, 现有的阿斯加德古菌基因组大多来源于环境样品的宏基因组测序, 由于可能存在基因组拼接不完整, 会存在部分 ESCRT 序列的丢失问题。

真核细胞 ESCRT-I 的 3 个组分 Vps23、Vps28 和 Vps37, 均具有双螺旋核心区域, 被认为是从同一个祖先进化而来; 由于阿斯加德古菌具有 ESCRT-I, 科学家推断 ESCRT-I 可能起源于古菌^[81,83]。对洛基古菌、真核生物以及 TACK 古菌的 ESCRT-III (CdvB)和 Vps4 (CdvC)进行的系统发育分析发现, 洛基古菌的 ESCRT-III 和 Vps4 比 TACK 古菌的 CdvB 和 CdvC 与真核细胞的 ESCRT-III 和 Vps4 更近缘^[81]。本课题组通过生物信息等分析以及生化实验发现, 阿斯加德古菌的 Vps2/24/46 和 Vps20/32/60 家族蛋白具有 ESCRT-III 的核心结构域以及对应的 MIM1 和 MIM2 基序, 并且 MIM1 和 MIM2 基序与 Vps4 的 MIT 结构域形成的 MIM1-MIT 和 MIM2-MIT 互作, 阿斯加德古菌中的这两种互作与真核生物中的 MIM1-MIT 和 MIM2-MIT 互作十分相似^[84]。除此之外, 我们经过序列比对发现, 阿斯加德古菌(包括 MK-D1)的 Vps4 的孔环 2 (Pore loop 2)与真核生物的孔环 2 相似^[84]。在真核生物中, Vps4 的孔环 2 影响着蛋白自身的低聚化以及酶活性^[23]。

3 古菌 ESCRT 系统与真核生物起源

1977 年 Carl Woese 等提出将现有生命形式分为细菌、古菌以及真核生物三域, 确定了生命“三域论学说”^[46]。而 James Lake 等学者认为真核生物起源自古菌, 因而生命树应以古菌和细菌为主干, 即生物进化的“两域论学说”^[84-85]。古菌 ESCRT 系统的发现提示, 真核生物 ESCRT 系统可能起源于古菌 ESCRT 系统, 为“两域论学说”提供了证据。目前认为, 阿斯加德古菌的 ESCRT 系统比 TACK 古菌的 Cdv 系统在进化关系上更接近于真核生物的 ESCRT 系统^[48,81]。Cdv 系统的膜

重塑能力、MIM-MIT 的结合方式、膜内侧行使功能、通过释放蛋白结构中储存的势能促进膜重塑, 这些在真核生物的 ESCRT 系统中是相同的, 这也是 Cdv 系统称为古菌 ESCRT 系统的原因。另一方面, CdvA 与 CdvB 特殊的带翼螺旋结合方式, 一部分 Cdv 同源蛋白不具膜结合能力, CdvB 属于 Vps2/24/46 家族蛋白但通过 MIM2-MIT 的互作方式与 CdvC 的 MIT 结构域结合, CdvC 低聚化不依赖 ATP 等, 表明 Cdv 系统一定程度上与真核 ESCRT 系统不同^[6,55,63,69]。Cdv 系统在参与古菌的分泌膜囊泡、病毒出胞、细胞分裂过程中, 体现了其膜重塑功能, 尚未发现 Cdv 系统具有泛素化蛋白分拣以及维持膜完整性的功能。与 Cdv 系统相比, 阿斯加德古菌的 ESCRT 系统具有 ESCRT-I/II、Vps2/24/46 和 Vps20/32/60 家族蛋白及其相应的 MIM 基序, 并且在序列上 Vps4 比 CdvC 更接近真核生物的 Vps4。综上所述, 阿斯加德古菌的 ESCRT 系统和 TACK 古菌的 Cdv 系统具有不同的进化经历。

在真核生物中, ESCRT 系统通过 ESCRT-0/I/II 与泛素化修饰相关联; 而在阿斯加德古菌中存在 ESCRT-I/II, 并且泛素化修饰相关的基因和 ESCRT 基因在同一基因簇上, 很可能 ESCRT 系统与泛素化修饰存在关联^[48]。在硫化叶菌中同样发现泛素样蛋白, 并且这种修饰会介导修饰的底物被蛋白酶体分解, 但目前并未有发现 Cdv 系统和这种泛素样蛋白之间存在联系^[86-87]。

在真核生物的细胞分裂过程中, ESCRT 系统、微管蛋白和肌动蛋白共同起作用。不具有 Cdv 的古菌使用基于类似细菌 FtsZ 的体系(古菌来源的 FtsZ 基因)或古菌肌动蛋白(crenactin)相关蛋白的体系^[51]。奇古菌的 *N. maritimus* 具有 Cdv 系统

以及 FtsZ 体系，但在细胞分裂中使用 Cdv 而不是 FtsZ^[54]。阿斯加德古菌的基因组中同时发现了 ESCRT 的同源蛋白、FtsZ 同源蛋白、肌动蛋白同源蛋白及相关的调节蛋白^[48,81,88-89]等三种分裂机制的蛋白，它们究竟如何参与细胞分裂？Makarova 提出一个假设，古菌与真核生物最近共同祖先具有完整的膜泡发生和分裂的蛋白体系，而古菌在进化中丢失一部分相关功能也有获得新功能，以此来解释古菌以及真核生物所使用的分裂机制的关系^[51]。此外，有学者还提出真核生物的内膜系统起源于被吞噬的细菌(线粒体祖先)所分泌的膜外囊泡，在内膜系统形成的过程中，古菌的 ESCRT 系统逐渐演变成真核生物的 ESCRT 系统^[90]。

总之，TACK 古菌、阿斯加德古菌和真核生物以及这三者的 ESCRT 系统之间的进化关系是相似的，进一步说明真核生物的 ESCRT 系统可能起源于阿斯加德古菌。这表明，Cdv 和 ESCRT 的前身，随着 TACK 古菌的进化逐渐演变成了 Cdv 系统，而在阿斯加德古菌则是 ESCRT 系统，并且真核生物细胞中 ESCRT 极为可能是起源于阿斯加德古菌的 ESCRT。

4 结论和展望

古菌 ESCRT 系统指的是 TACK 古菌的 Cdv 系统以及阿斯加德古菌的 ESCRT 系统。基于对 TACK 古菌生命过程的分析，我们对 Cdv 系统功能行使过程有了一定了解，但是仍需进一步深入研究，未来的研究方向包括：(1) 古菌 Cdv 相关基因在细胞分裂、囊泡分泌和病毒出胞等细胞过程中是如何调控及表达的；(2) CdvA 如何协调与

DNA 的分离以及在细胞中间的膜上组装的过程；(3) 古菌 S 层蛋白与 Cdv 系统是否存在联系，尤其是与膜结合相关的 CdvA；(4) 不具有 CdvA、不具有带翼螺旋结构的 CdvA 以及不具有完整的三个 CdvB 的旁系同源蛋白的古菌中，其 Cdv 组分如何执行功能；(5) Cdv 系统与泛素样蛋白之间是否存在关联，即泛素化与 ESCRT 的关联可以追溯到什么时期；(6) CdvB1、CdvB2、CdvB3 的结构尚未清楚，是否会形成类似真核 ESCRT-III 复合体的结构。

对阿斯加德古菌 ESCRT 系统的了解仍处于起步阶段，对其的研究将有助于我们了解：(1) 具有多种分裂机制蛋白的古菌，其 ESCRT 系统在细胞分裂中的生物学功能；(2) 在内吞事件发生前后，ESCRT 系统经历了从古菌的细胞膜到真核生物的细胞膜、从无内膜系统到有内膜系统，ESCRT 系统如何适应这个过程；(3) ESCRT 系统的泛素化蛋白分拣以及维持质膜的功能出现的时间节点；(4) 填补 ESCRT 系统进化史中由原核向真核过渡的空白。

参考文献

- [1] Christ L, Raiborg C, Wenzel EM, Campsteijn C, Stenmark H. Cellular functions and molecular mechanisms of the ESCRT membrane-scission machinery. *Trends in Biochemical Sciences*, 2017, 42(1): 42–56.
- [2] Gatta AT, Carlton JG. The ESCRT-machinery: closing holes and expanding roles. *Current Opinion in Cell Biology*, 2019, 59: 121–132.
- [3] McCullough J, Frost A, Sundquist WI. Structures, functions, and dynamics of ESCRT-III/Vps4 membrane remodeling and fission complexes. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, 2018, 34: 85–109.
- [4] Stoten CL, Carlton JG. ESCRT-dependent control of membrane remodelling during cell division. *Seminars in*

- Cell & Developmental Biology*, 2018, 74: 50–65.
- [5] Frankel EB, Audhya A. ESCRT-dependent cargo sorting at multivesicular endosomes. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 2018, 74: 4–10.
- [6] Caspi Y, Dekker C. Dividing the archaeal way: the ancient Cdv cell-division machinery. *Frontiers in Microbiology*, 2018, 9: 174.
- [7] Samson RY, Dobro MJ, Jensen GJ, Bell SD. The structure, function and roles of the archaeal ESCRT apparatus//Löwe J, Amos LA. Prokaryotic Cytoskeletons. Cham: Springer, 2017: 357–377.
- [8] Xia HC, Zhang CX, Feng F, Yuan Y, Zhou Y, Liu XY, Zhu KM, Yao Q, Chen KP. Biogenesis of multivesicular body and protein sorting: no one of ESCRT, Vps4 and ubiquitination can be missed. *Progress in Biochemistry and Biophysics*, 2013, 40(2): 103–117. (in Chinese)
夏恒传, 张春霞, 冯凡, 袁弋, 周阳, 刘晓勇, 朱克明, 姚勤, 陈克平. 多囊体生物发生和蛋白质分拣——escrt、vps4、ubiquitination 一个都不能少. *生物化学与生物物理进展*, 2013, 40(2): 103–117.
- [9] Caillat C, Maity S, Miguet N, Roos WH, Weissenhorn W. The role of VPS4 in ESCRT-III polymer remodeling. *Biochemical Society Transactions*, 2019, 47(1): 441–448.
- [10] Han H, Hill CP. Structure and mechanism of the ESCRT pathway AAA+ ATPase Vps4. *Biochemical Society Transactions*, 2019, 47(1): 37–45.
- [11] Schöneberg J, Lee IH, Iwasa JH, Hurley JH. Reverse-topology membrane scission by the ESCRT proteins. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2017, 18(1): 5–17.
- [12] Hurley JH. ESCRTs are everywhere. *The EMBO Journal*, 2015, 34(19): 2398–2407.
- [13] Tang SG, Buchkovich NJ, Henne WM, Banjade S, Kim YJ, Emr SD. ESCRT-III activation by parallel action of ESCRT-I/II and ESCRT-0/Bro1 during MVB biogenesis. *eLife*, 2016, 5: e15507.
- [14] Raiborg C, Stenmark H. The ESCRT machinery in endosomal sorting of ubiquitylated membrane proteins. *Nature*, 2009, 458(7237): 445–452.
- [15] Curwin AJ, Brouwers N, Alonso YAM, Teis D, Turacchio G, Parashuraman S, Ronchi P, Malhotra V. ESCRT-III drives the final stages of CUPS maturation for unconventional protein secretion. *eLife*, 2016, 5: e16299.
- [16] Henne WM, Buchkovich NJ, Zhao YY, Emr SD. The endosomal sorting complex ESCRT-II mediates the assembly and architecture of ESCRT-III helices. *Cell*, 2012, 151(2): 356–371.
- [17] Shen QT, Schuh AL, Zheng YQ, Quinney K, Wang L, Hanna M, Mitchell JC, Otegui MS, Ahlquist P, Cui Q, Audhya A. Structural analysis and modeling reveals new mechanisms governing ESCRT-III spiral filament assembly. *Journal of Cell Biology*, 2014, 206(6): 763–777.
- [18] Chiaruttini N, Redondo-Morata L, Colom A, Humbert F, Lenz M, Scheuring S, Roux A. Relaxation of loaded ESCRT-III spiral springs drives membrane deformation. *Cell*, 2015, 163(4): 866–879.
- [19] Vajjhala PR, Nguyen CH, Landsberg MJ, Kistler C, Gan AL, King GF, Hankamer B, Munn AL. The Vps4 C-terminal helix is a critical determinant for assembly and ATPase activity and has elements conserved in other members of the meiotic clade of AAA ATPases. *The FEBS Journal*, 2008, 275(7): 1427–1449.
- [20] Monroe N, Han H, Gonciarz MD, Eckert DM, Karren MA, Whitby FG, Sundquist WI, Hill CP. The oligomeric state of the active Vps4 AAA ATPase. *Journal of Molecular Biology*, 2014, 426(3): 510–525.
- [21] Han H, Monroe N, Sundquist WI, Shen PS, Hill CP. The AAA ATPase Vps4 binds ESCRT-III substrates through a repeating array of dipeptide-binding pockets. *eLife*, 2017, 6: e31324.
- [22] Yang B, Stjepanovic G, Shen QT, Martin A, Hurley JH. Vps4 disassembles an ESCRT-III filament by global unfolding and processive translocation. *Nature Structural & Molecular Biology*, 2015, 22(6): 492–498.
- [23] Han H, Monroe N, Votteler J, Shakya B, Sundquist WI, Hill CP. Binding of substrates to the central pore of the Vps4 ATPase is autoinhibited by the microtubule interacting and trafficking (MIT) domain and activated by MIT interacting motifs (MIMs). *Journal of Biological Chemistry*, 2015, 290(21): 13490–13499.
- [24] Katzmann DJ, Babst M, Emr SD. Ubiquitin-dependent sorting into the multivesicular body pathway requires the function of a conserved endosomal protein sorting complex, ESCRT-I. *Cell*, 2001, 106(2): 145–155.
- [25] Bendjennat M, Saffarian S. The race against protease activation defines the role of ESCRTs in HIV budding. *PLoS Pathogens*, 2016, 12(6): e1005657.
- [26] Lee CP, Liu PT, Kung HN, Su MT, Chua HH, Chang YH, Chang CW, Tsai CH, Liu FT, Chen MR. The ESCRT Machinery is recruited by the viral BFRF1 protein to the nucleus-associated membrane for the maturation of Epstein-Barr virus. *PLoS Pathogens*, 2012, 8(9): e1002904.
- [27] Diaz A, Zhang JT, Ollwerther A, Wang XF, Ahlquist P. Host

- ESCRT proteins are required for bromovirus RNA replication compartment assembly and function. *PLoS Pathogens*, 2015, 11(3): e1004742.
- [28] Morita E, Colf LA, Karren MA, Sandrin V, Rodesch CK, Sundquist WI. Human ESCRT-III and VPS4 proteins are required for centrosome and spindle maintenance. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2010, 107(29): 12889–12894.
- [29] Lee HH, Elia N, Ghirlando R, Lippincott-Schwartz J, Hurley JH. Midbody targeting of the ESCRT machinery by a noncanonical coiled coil in CEP55. *Science*, 2008, 322(5901): 576–580.
- [30] Bhutta MS, McNerny CJ, Gould GW. ESCRT function in cytokinesis: location, dynamics and regulation by mitotic kinases. *International Journal of Molecular Sciences*, 2014, 15(12): 21723–21739.
- [31] Loncle N, Agromayor M, Martin-Serrano J, Williams DW. An ESCRT module is required for neuron pruning. *Scientific Reports*, 2015, 5: 8461.
- [32] Olmos Y, Hodgson L, Mantell J, Verkade P, Carlton JG. ESCRT-III controls nuclear envelope reformation. *Nature*, 2015, 522(7555): 236–239.
- [33] Vietri M, Schink KO, Campsteijn C, Wegner CS, Schultz SW, Christ L, Thoresen SB, Brech A, Raiborg C, Stenmark H. Spastin and ESCRT-III coordinate mitotic spindle disassembly and nuclear envelope sealing. *Nature*, 2015, 522(7555): 231–235.
- [34] Olmos Y, Perdrix-Rosell A, Carlton JG. Membrane binding by CHMP7 coordinates ESCRT-III-dependent nuclear envelope reformation. *Current Biology*, 2016, 26(19): 2635–2641.
- [35] Webster BM, Colombi P, Jäger J, Lusk CP. Surveillance of nuclear pore complex assembly by ESCRT-III/Vps4. *Cell*, 2014, 159(2): 388–401.
- [36] Denais CM, Gilbert RM, Isermann P, McGregor AL, Te Lindert M, Weigelin B, Davidson PM, Friedl P, Wolf K, Lammerding J. Nuclear envelope rupture and repair during cancer cell migration. *Science*, 2016, 352(6283): 353–358.
- [37] Diener DR, Lupetti P, Rosenbaum JL. Proteomic analysis of isolated ciliary transition zones reveals the presence of ESCRT proteins. *Current Biology*, 2015, 25(3): 379–384.
- [38] Haglund K, Dikic I. The role of ubiquitylation in receptor endocytosis and endosomal sorting. *Journal of Cell Science*, 2012, 125(2): 265–275.
- [39] Mizushima N. Nbr1, a Receptor for ESCRT-dependent endosomal microautophagy in fission yeast. *Molecular Cell*, 2015, 59(6): 887–889.
- [40] Mukherjee A, Patel B, Koga H, Cuervo AM, Jenny A. Selective endosomal microautophagy is starvation-inducible in *Drosophila*. *Autophagy*, 2016, 12(11): 1984–1999.
- [41] Zhao Y, Wang C, Chen HZ. Development of exosomes biogenesis and secretion mechanisms. *Medical journal of Chinese People's Liberation Army*, 2017, 42(12): 1106–1109. (in Chinese)
赵越, 王超, 陈和忠. 外泌体生成和分泌机制的研究进展. *解放军医学杂志*, 2017, 42(12): 1106–1109.
- [42] Sahu R, Kaushik S, Clement CC, Cannizzo ES, Scharf B, Follenzi A, Poticchio I, Nieves E, Cuervo AM, Santambrogio L. Microautophagy of cytosolic proteins by late endosomes. *Developmental Cell*, 2011, 20(1): 131–139.
- [43] Rusten TE, Vaccari T, Lindmo K, Rodahl LMW, Nezis IP, Sem-Jacobsen C, Wendler F, Vincent JP, Brech A, Bilder D, Stenmark H. ESCRTs and Fab1 regulate distinct steps of autophagy. *Current Biology*, 2007, 17(20): 1817–1825.
- [44] Müller M, Schmidt O, Angelova M, Faserl K, Weys S, Kremser L, Pfaffenwimmer T, Dalik T, Kraft C, Trajanoski Z, Lindner H, Teis D. The coordinated action of the MVB pathway and autophagy ensures cell survival during starvation. *eLife*, 2015, 4: e07736.
- [45] Lefebvre C, Legouis R, Culetto E. ESCRT and autophagies: Endosomal functions and beyond. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 2018, 74: 21–28.
- [46] Woese CR, Fox GE. Phylogenetic structure of the prokaryotic domain: The primary kingdoms. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1977, 74(11): 5088–5090.
- [47] Spang A, Caceres EF, Ettema TJG. Genomic exploration of the diversity, ecology, and evolution of the archaeal domain of life. *Science*, 2017, 357(6351): eaaf3883.
- [48] Zaremba-Niedzwiedzka K, Caceres EF, Saw JH, Backström D, Juzokaite L, Vancaester E, Seitz KW, Anantharaman K, Starnawski P, Kjeldsen KU, Stott MB, Nunoura T, Banfield JF, Schramm A, Baker BJ, Spang A, Ettema TJ. Asgard archaea illuminate the origin of eukaryotic cellular complexity. *Nature*, 2017, 541(7637): 353–358.
- [49] Mendler K, Chen H, Parks DH, Lobb B, Hug LA, Doxey AC. AnnoTree: visualization and exploration of a functionally annotated microbial tree of life. *Nucleic Acids Research*, 2019, 47(9): 4442–4448.
- [50] Kaur G, Iyer LM, Subramanian S, Aravind L. Evolutionary convergence and divergence in archaeal chromosomal proteins and Chromo-like domains from bacteria and

- eukaryotes. *Scientific Reports*, 2018, 8: 6196.
- [51] Makarova KS, Yutin N, Bell SD, Koonin EV. Evolution of diverse cell division and vesicle formation systems in Archaea. *Nature Reviews Microbiology*, 2010, 8(10): 731–741.
- [52] Obita T, Saksena S, Ghazi-Tabatabai S, Gill DJ, Perisic O, Emr SD, Williams RL. Structural basis for selective recognition of ESCRT-III by the AAA ATPase Vps4. *Nature*, 2007, 449(7163): 735–739.
- [53] Lindås AC, Karlsson EA, Lindgren MT, Ettema TJG, Bernander R. A unique cell division machinery in the Archaea. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2008, 105(48): 18942–18946.
- [54] Busiek KK, Margolin W. Split decision: a thaumarchaeon encoding both FtsZ and Cdv cell division proteins chooses Cdv for cytokinesis. *Molecular Microbiology*, 2011, 82(3): 535–538.
- [55] Samson RY, Obita T, Hodgson B, Shaw MK, Chong PLG, Williams RL, Bell SD. Molecular and structural basis of ESCRT-III recruitment to membranes during archaeal cell division. *Molecular Cell*, 2011, 41(2): 186–196.
- [56] Moriscot C, Gribaldo S, Jault JM, Krupovic M, Arnaud J, Jamin M, Schoehn G, Forterre P, Weissenhorn W, Renesto P. Crenarchaeal CdvA forms double-helical filaments containing DNA and interacts with ESCRT-III-like CdvB. *PLoS One*, 2011, 6(7): e21921.
- [57] Anantharaman V, Aravind L. The PRC-barrel: a widespread, conserved domain shared by photosynthetic reaction center subunits and proteins of RNA metabolism. *Genome Biology*, 2002, 3(11): research0061.
- [58] Teo HL, Perisic O, González B, Williams RL. ESCRT-II, an endosome-associated complex required for protein sorting: crystal structure and interactions with ESCRT-III and membranes. *Developmental Cell*, 2004, 7(4): 559–569.
- [59] Hierro A, Sun J, Rusnak AS, Kim J, Prag G, Emr SD, Hurley JH. Structure of the ESCRT-II endosomal trafficking complex. *Nature*, 2004, 431(7005): 221–225.
- [60] Im YJ, Wollert T, Boura E, Hurley JH. Structure and function of the ESCRT-II-III interface in multivesicular body biogenesis. *Developmental Cell*, 2009, 17(2): 234–243.
- [61] Liu JF, Gao RX, Li CT, Ni JF, Yang ZJ, Zhang Q, Chen HN, Shen YL. Functional assignment of multiple ESCRT-III homologs in cell division and budding in *Sulfolobus islandicus*. *Molecular Microbiology*, 2017, 105(4): 540–553.
- [62] Risa GT, Hurtig F, Bray S, Hafner AE, Harker-Kirschneck L, Faull P, Davis C, Papatziadou D, Mutavchiev DR, Fan C, Meneguello L, Pulschen AA, Dey G, Culley S, Kilkenny M, Pellegrini L, De Bruin RAM, Henriques R, Snijders AP, Šarić A, Lindås AC, Robinson N, Baum B. Proteasome-mediated protein degradation resets the cell division cycle and triggers ESCRT-III-mediated cytokinesis in an archaeon. *bioRxiv*, 2019: 774273.
- [63] Samson RY, Obita T, Freund SM, Williams RL, Bell SD. A role for the ESCRT system in cell division in archaea. *Science*, 2008, 322(5908): 1710–1713.
- [64] Shestakova A, Hanono A, Drosner S, Curtiss M, Davies BA, Katzmann DJ, Babst M, Lemmon S. Assembly of the AAA ATPase Vps4 on ESCRT-III. *Molecular Biology of the Cell*, 2010, 21(6): 1059–1071.
- [65] Shen J, Yang ZZ, Wang JL, Zhao B, Lan WX, Wang CX, Zhang X, Wild CJ, Liu ML, Xu ZH, Cao CY. NMR studies on the interactions between yeast Vta1 and Did2 during the multivesicular bodies sorting pathway. *Scientific Reports*, 2016, 6: 38710.
- [66] Kojima R, Obita T, Onoue K, Mizuguchi M. Structural fine-tuning of MIT-interacting motif 2 (MIM2) and allosteric regulation of ESCRT-III by Vps4 in yeast. *Journal of Molecular Biology*, 2016, 428(11): 2392–2404.
- [67] Azmi IF, Davies BA, Xiao JY, Babst M, Xu ZH, Katzmann DJ. ESCRT-III family members stimulate Vps4 ATPase activity directly or via Vta1. *Developmental Cell*, 2008, 14(1): 50–61.
- [68] Hobel CF, Albers SV, Driessen AJM, Lupas AN. The *Sulfolobus solfataricus* AAA protein Sso0909, a homologue of the eukaryotic ESCRT Vps4 ATPase. *Biochemical Society Transactions*, 2008, 36(1): 94–98.
- [69] Caillat C, Macheboeuf P, Wu YF, McCarthy AA, Boeri-Erba E, Effantin G, Göttliger HG, Weissenhorn W, Renesto P. Asymmetric ring structure of Vps4 required for ESCRT-III disassembly. *Nature Communications*, 2015, 6: 8781.
- [70] Dobro MJ, Samson RY, Yu ZH, McCullough J, Ding HJ, Chong PLG, Bell SD, Jensen GJ, Barr FA. Electron cryotomography of ESCRT assemblies and dividing *Sulfolobus* cells suggests that spiraling filaments are involved in membrane scission. *Molecular Biology of the Cell*, 2013, 24(15): 2319–2327.
- [71] Ellen AF, Albers SV, Huibers W, Pitcher A, Hobel CFV, Schwarz H, Folea M, Schouten S, Boekema EJ, Poolman B, Driessen AJM. Proteomic analysis of secreted membrane vesicles of archaeal *Sulfolobus* species reveals the presence of endosome sorting complex components. *Extremophiles*, 2009, 13(1): 67–79.

- [72] Nabhan JF, Hu RX, Oh RS, Cohen SN, Lu Q. Formation and release of arrestin domain-containing protein 1-mediated microvesicles (ARMMs) at plasma membrane by recruitment of TSG101 protein. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2012, 109(11): 4146–4151.
- [73] Ortman AC, Brumfield SK, Walther J, McInerney K, Brouns SJJ, Van De Werken HJG, Bothner B, Douglas T, Van De Oost J, Young MJ. Transcriptome analysis of infection of the archaeon *Sulfolobus solfataricus* with *Sulfolobus* turreted icosahedral virus. *Journal of Virology*, 2008, 82(10): 4874–4883.
- [74] Maaty WS, Selvig K, Ryder S, Tarlykov P, Hilmer JK, Heinemann J, Steffens J, Snyder JC, Ortman AC, Movahed N, Spicka K, Chetia L, Grieco PA, Dratz EA, Douglas T, Young MJ, Bothner B. Proteomic analysis of *Sulfolobus solfataricus* during *Sulfolobus* turreted icosahedral virus infection. *Journal of Proteome Research*, 2012, 11(2): 1420–1432.
- [75] Snyder JC, Samson RY, Brumfield SK, Bell SD, Young MJ. Functional interplay between a virus and the ESCRT machinery in archaea. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2013, 110(26): 10783–10787.
- [76] Fulton J, Bothner B, Lawrence M, Johnson JE, Douglas T, Young M. Genetics, biochemistry and structure of the archaeal virus STIV. *Biochemical Society Transactions*, 2009, 37(1): 114–117.
- [77] Lundgren M, Bernander R. Genome-wide transcription map of an archaeal cell cycle. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2007, 104(8): 2939–2944.
- [78] Götz D, Paytubi S, Munro S, Lundgren M, Bernander R, White MF. Responses of hyperthermophilic crenarchaea to UV irradiation. *Genome Biology*, 2007, 8(10): R220.
- [79] Fröls S, Gordon PMK, Panlilio MA, Duggin IG, Bell SD, Sensen CW, Schleper C. Response of the hyperthermophilic archaeon *Sulfolobus solfataricus* to UV damage. *Journal of Bacteriology*, 2007, 189(23): 8708–8718.
- [80] Hartel T, Schwille P. ESCRT-III mediated cell division in *Sulfolobus acidocaldarius*-a reconstitution perspective. *Frontiers in Microbiology*, 2014, 5: 257.
- [81] Spang A, Saw JH, Jorgensen SL, Zaremba-Niedzwiedzka K, Martijn J, Lind AE, Van Eijk R, Schleper C, Guy L, Ettema TJG. Complex archaea that bridge the gap between prokaryotes and eukaryotes. *Nature*, 2015, 521(7551): 173–179.
- [82] Imachi H, Nobu MK, Nakahara N, Morono Y, Ogawara M, Takaki Y, Takano Y, Uematsu K, Ikuta T, Ito M, Matsui Y, Miyazaki M, Murata K, Saito Y, Sakai S, Song CH, Tasumi E, Yamanaka Y, Yamaguchi T, Kamagata Y, Tamaki H, Takai K. Isolation of an archaeon at the prokaryote–eukaryote interface. *Nature*, 2020, 577(7791): 519–525.
- [83] Kostelansky MS, Sun JL, Lee S, Kim J, Ghirlando R, Hierro A, Emr SD, Hurley JH. Structural and functional organization of the ESCRT-I trafficking complex. *Cell*, 2006, 125(1): 113–126.
- [84] Lu Z, Fu T, Li T, Liu Y, Zhang S, Li J, Dai J, Koonin EV, Li G, Chu H, Li M. Co-evolution of eukaryotic-like Vps4 and ESCRT-III subunits in the Asgard archaea. *mBio*, 2020, 11: e00417–20.
- [85] Lake JA, Henderson E, Oakes M, Clark MW. Eocytes: a new ribosome structure indicates a kingdom with a close relationship to eukaryotes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1984, 81(12): 3786–3790.
- [86] Makarova KS, Koonin EV. Archaeal ubiquitin-like proteins: functional versatility and putative ancestral involvement in tRNA modification revealed by comparative genomic analysis. *Archaea*, 2010, 2010: 710303.
- [87] Anjum RS, Bray SM, Blackwood JK, Kilkenny ML, Coelho MA, Foster BM, Li SR, Howard JA, Pellegrini L, Albers SV, Deery MJ, Robinson NP. Involvement of a eukaryotic-like ubiquitin-related modifier in the proteasome pathway of the archaeon *Sulfolobus acidocaldarius*. *Nature Communications*, 2015, 6(1): 8163.
- [88] Akl C, Robinson RC. Genomes of Asgard archaea encode profilins that regulate actin. *Nature*, 2018, 562(7727): 439–443.
- [89] Akl C, Tran LT, Orhant-Prioux M, Baskaran Y, Manser E, Blanchoin L, Robinson RC. Complex eukaryotic-like actin regulation systems from Asgard archaea. *bioRxiv*, 2019: 768580.
- [90] Gould SB, Garg SG, Martin WF. Bacterial vesicle secretion and the evolutionary origin of the eukaryotic endomembrane system. *Trends in Microbiology*, 2016, 24(7): 525–534.

Research progress on eukaryotic-like ESCRT in archaea

Siyu Zhang^{1,2}, Zhongyi Lu^{2,3}, Wencong Huang², Yang Liu², Meng Li^{2*}

¹ College of Life Sciences and Oceanography, Shenzhen University, Shenzhen 518060, Guangdong Province, China

² Shenzhen Key Laboratory of Marine Microbiome Engineering, Institute for Advanced Study, Shenzhen University, Shenzhen 518060, Guangdong Province, China

³ Key Laboratory of Optoelectronic Devices and Systems of Ministry of Education and Guangdong Province, College of Optoelectronic Engineering, Shenzhen University, Shenzhen 518060, Guangdong Province, China

Abstract: Endosomal sorting complex required for transport (ESCRT) system, once it was considered to be a unique functional system of eukaryotic cells, involving many important cell life processes, such as membrane remodeling and ubiquitinated protein cargo sorting. Recent studies show that Cdv (cell division) system in TACK (*Thaumarchaeota*, *Aigarchaeota*, *Crenarchaeota*, and *Korarchaeota*) archaeal superphylum, which related to the membrane remodeling processes, such as secretory membrane vesicles, archaea virus exocytosis, and cell division. The Cdv system subunits, CdvB and CdvC, are the homologous protein of eukaryotic ESCRT-III and Vps4, which recommends eukaryotic ESCRT-III may be originated from archaea. However, this hypothesis is in debatable because of Cdv lack of other key components of eukaryotic ESCRTs. Until recently, the members of Asgard archaea superphylum, which is considered to be the closest known prokaryotic relatives of eukaryotes, have been annotated relatively complete ESCRT-related proteins in their genomes. It is great interesting if the biological functions of ESCRT system in Asgard archaea are similar with eukaryotic ESCRT system, as it will provide strong evidence to support that eukaryotic ESCRT system may originate from archaea, thus supporting the two-domains theory. In this review, we first briefly introduce the composition and biological functions of eukaryotic ESCRT system, then summarize the composition and biological functions of archaea ESCRT system, especially focus on Sulfolobus and Asgard archaea, thus providing a foundation for understanding the relationship between archaeal ESCRT system and the origin of eukaryotes.

Keywords: ESCRT, Cdv system, membrane remodeling, sulfolobus, asgard archaea

(本文责编: 张晓丽)

Supported by the National Natural Science Foundation of China (91851105, 31970105), China Postdoctoral Science Foundation (2018M643153) and by the Basic and Applied Basic Research of Guangdong Province (2019A1515110089)

*Corresponding author. Tel: +86-755-26979250; E-mail: limeng848@szu.edu.cn

Received: 9 February 2020; Revised: 6 April 2020; Published online: 17 April 2020

李猛, 深圳大学特聘教授, 博导, 2016年入选中组部青年人才计划。主要从事古菌的生理生态学研究, 先后主持了包括国家自然科学基金委“优秀青年科学基金”和重大研究计划等科研项目。近年在古菌的新类群发现与认识、代谢潜能与地球化学作用、功能进化与真核生物起源等前沿领域取得了若干突破性进展, 在 *Nature Microbiology*, *Nature Communications*, *The ISME Journal*, *Microbiome*, *mBio* 等学术期刊发表文章 80 余篇, 文章被引用超过 2000 次, H 指数为 26 (Google Scholar 数据)。目前担任国际微生物生态学会 (ISME) 地区青年大使、中国微生物学会环境微生物学专业委员会和地质微生物学专业委员会委员、*Frontiers in Microbiology* (Biology of Archaea) 副编辑、*Applied and Environmental Microbiology* 和《生物工程学报》编委等职。

