



古菌功能演化与真核生物起源

卢中一¹, 东秀珠², 申玉龙³, 曾芝瑞⁴, 荆新云⁵, 周瑾洁¹, 邹大雨¹, 戴欣², 李之萌¹, 郑小伟², 祁磊², 宋宁¹, 黄奇洪³, 李洁², 郑峰峰⁴, 杨威⁴, 李凌燕², 余群新³, 黄力², 赵国屏⁵, 李猛^{1*}

1. 深圳大学高等研究院, 深圳大学古菌生物学研究中心, 深圳大学合成生物学研究中心, 深圳市海洋微生物组工程重点实验室, 广东省海洋微生物组工程高校重点实验室, 深圳 518060
2. 中国科学院微生物研究所, 微生物资源前期开发国家重点实验室, 北京 100101
3. 山东大学生命科学与技术学院, 微生物技术国家重点实验室, 青岛 266237
4. 南方科技大学海洋科学与工程系, 深圳 518055
5. 中国科学院分子植物科学卓越创新中心, 上海 200032

* 联系人, E-mail: limeng848@szu.edu.cn

收稿日期: 2024-08-07; 接受日期: 2024-11-20; 网络版发表日期: 2024-12-04

国家自然科学基金(批准号32393970, 32393973, 32225003, 92251306, 32370004), 广东省基础与应用基础研究基金(批准号2023A1515011309)和广东省基础与应用基础研究重大项目(2023B0303000017)资助

摘要 真核生物起源是地球生命的重要演化跃迁事件之一, 是生命科学领域亟待解答的重大基础科学问题. 物种系统发育关系分析表明, 真核生物相对于细菌与古菌具有更近缘的关系, 且二者使用同源的遗传信息传递系统, 提示真核生物可能起源于古菌. 近年来, 古菌新类群的发现为揭示古菌向真核生物功能演化的过程提供了重要科学依据. 本文将从古菌的物种和代谢多样性、遗传信息传递系统、类真核生物内膜系统分子机器和细胞膜脂组成四个方面, 综述古菌功能演化研究的前沿进展, 试图解答真核生物起源的问题, 并展望该领域的研究对生物学发展的启发.

关键词 古菌, 古菌功能基因及蛋白, 功能演化, 古菌多样性, 真核生物起源

真核生物(Eukaryotes)起源是生命科学领域中仅次于生命起源的第二大谜团. 主流学术观点认为, 某种古菌(archaea)宿主内吞 α 变形细菌(线粒体祖先)和蓝细菌(叶绿体祖先)后演变产生真核生物的最早共同祖先(first eukaryotic common ancestor, FECA), 随后FECA演化产生真核生物的最后共同祖先(last eukaryotic common ancestor, LECA), LECA最后分化出目前已知

的所有真核生物谱系, 该真核生物的起源过程即为“内共生假说(Endosymbiosis Hypothesis)”^[1,2](图1). 古菌是广泛分布于自然环境(包括超过100℃的海底热液口、热泉、饱和盐浓度的盐碱湖、严格厌氧生境等极端环境)和动物体中(如瘤胃、肠道等)的原核生物. Carl Woese基于小亚基核糖体RNA(small subunit ribosomal RNA, SSU rRNA)的系统发育学分析, 发现古菌相比细

引用格式: 卢中一, 东秀珠, 申玉龙, 等. 古菌功能演化与真核生物起源. 中国科学: 生命科学, 2025, 55: 297–312

Lu Z Y, Dong X Z, Shen Y L, et al. Archaea functional evolution and eukaryogenesis (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2025, 55: 297–312, doi: 10.1360/SSV-2024-0245

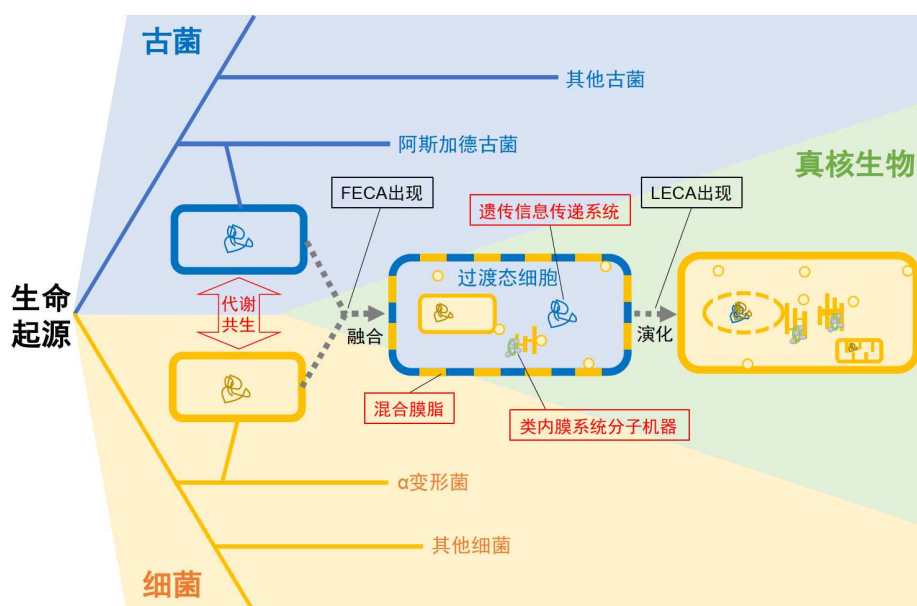


图1 真核生物起源的“内共生假说”

Figure 1 Endosymbiotic hypothesis for the origin of eukaryotes

菌与真核生物亲缘关系更近, 提出原核生物包括细菌和古菌两大类, 奠定了三域学说的基础^[3]。古菌还使用类似真核生物的遗传信息传递系统, 但古菌在细胞膜组成、显微细胞结构和基本生物学过程等显著区别于细菌和真核生物, 因而被认为是地球第三种生命形式^[4,5]。虽然目前推测真核生物起源于古菌, 但关于古菌怎样向真核生物演变, 仍存在颇多争议, 主要原因包括(图1): (1) 古菌的演化分支众多, 难以辨别哪个分支与真核生物亲缘关系更近, 对于真核生物的古菌祖先物质代谢特征等的认识存在分歧^[6]; (2) 古菌遗传信息传递系统组成及机制相对简单, 其演化成真核生物复杂遗传信息传递体系的轨迹仍不清楚^[7,8]; (3) 古菌细胞内尚未发现类似真核细胞的内膜系统, 其怎样通过古菌功能演化并最终形成仍待阐明^[9]; (4) 古菌细胞膜脂以异戊二烯为基本结构且以甘油醚键为主, 而真核生物(及细菌)细胞膜脂以脂肪酸为基本结构、以酯键为主, 存在所谓“膜脂分界(lipid divide)”现象, 使“内共生假说”无法解释古菌向真核生物演变时的膜脂转变^[10]。此外, 线粒体相对于细胞核等主要细胞器出现的时间可将真核生物起源的“内共生过程”进一步划分为线粒体晚期(mito-late)、线粒体中期(mito-intermediate)和线粒体早期(mito-early)等, 例如在线粒体中期或晚期假说中, 内吞线粒体祖先的古菌宿主可能是具有

类似真核生物细胞复杂结构(以及内吞能力等)的特殊古菌, 其他学者则认为, 线粒体在真核生物起源过程的早期出现(线粒体早期假说), 以便为后期出现的细胞器等复杂细胞结构提供充足能量; 尽管如此, 线粒体的祖先及起源时间的研究尚无定论^[1,2,11~13]。鉴于以上原因, 并且线粒体起源非古菌功能演化研究论述的重点, 本文将使用简化的内共生模型(图1)探讨古菌功能演化如何驱动真核生物起源这一基础生命科学领域前沿问题。总之, 古菌与真核生物是不同的生命形式, 目前仍未发现两者之间的过渡态生命, 难以解释古菌向真核生物演变过程中细胞结构及功能机制层面的演化“鸿沟”。

近年来, 随着宏基因组学(metagenomics)技术的发展及应用, 发现了以阿斯加德古菌(Asgard archaea)为典型代表的诸多新的古菌类群。阿斯加德古菌不仅与真核生物具有非常近缘的系统发育关系, 并且携带的物质代谢途径和机制为“内共生假说”中古菌宿主与线粒体祖先的共生关系提供了新视角。生物信息学分析显示, 阿斯加德古菌基因组编码很多真核生物特征蛋白, 如真核生物细胞骨架、内体分选转运复合体等的组成蛋白的同源蛋白, 暗示真核生物的遗传信息传递系统、内膜系统分子机器等可能起源于古菌^[14,15]。这些新发现表明, 自然环境中存在某些具有真核细胞特

征的古菌类群, 它们可能保留了古菌向真核生物演变过程中的某些“过渡态”特征, 为探索真核生物起源机制提供了关键证据。

目前, 关于“古菌功能演化与真核生物起源”是国际生命科学领域的前沿热点问题, 该领域的颠覆性科研成果不断涌现^[13,16]。阿斯加德古菌的培养和研究被 *Science* 评为“2019年度十大科技进展”之一。我国古菌研究起步较早, 在古菌多样性及代谢机制、遗传信息传递系统、类内膜系统分子机器和细胞膜脂合成等方面均已取得有国际前沿水平的原创性成果。鉴于上述研究现状, 国家自然科学基金委员会于2023年启动了“古菌功能演化与真核生物起源”重大项目, 旨在推动我国在古菌与真核生物起源机制这一前沿领域, 乃至生命科学基础研究的发展。为此, 本文拟综述“古菌功能演化与真核生物起源”研究领域的前沿进展, 并展望该领域未来发展方向, 以期激发我国科研人员及广大学生对于这一重大科学问题的深入思考和创新探索。

1 古菌多样性与真核生物起源

古菌是广泛分布于地球各类环境和动物体中的原核生物, 是与细菌和真核生物并列的第三种生命形式, 它们蕴含着早期生命的演化信息, 是探索生命起源和演化的重要研究对象。古菌具有丰富的物质与能量代谢多样性, 是驱动地球重要元素生物化学循环的重要力量。由于绝大多数古菌仍难以分离培养, 在很长一段时间, 人们对古菌多样性及代谢特征的认识极为有限。近年来, 随着宏基因组等微生物免培养技术的发展及应用, 海量的古菌基因组信息从环境中被直接获取及研究, 极大拓展了人们对古菌多样性的认识^[17]。目前, 原核生物基因组分类数据库已收录了超过6000个古菌基因组, 并将其归纳为30多个门类^[18]。已知的古菌类群可以分为广古菌(*Euryarchaeota*)、DPANN古菌、TACK古菌和阿斯加德古菌等四个类群或超门, 它们蕴含丰富的生理代谢途径和机制, 可为透视真核生物古菌祖先的生理功能提供重要科学依据。

1.1 古菌的物质及能量代谢

1.1.1 广古菌

广古菌是迄今为止获得纯培养菌株最多的古菌门类, 代表性类群包括产甲烷古菌(methanogen)和嗜盐古

菌(haloarchaea)等^[19,20]。该类群古菌的代谢方式包括化能异养、化能自养等; 产甲烷古菌是严格厌氧菌, 可以利用二氧化碳、甲酸、乙酸或甲醇等单碳或二碳化合物产生甲烷^[21]; 嗜盐古菌则以好氧和异养代谢生活方式为主^[22]。厌氧甲烷氧化菌(ANME)能够与硫酸盐还原菌、反硝化菌及硝酸盐还原菌等协同将甲烷厌氧氧化, 并形成跨膜动势获得能量。值得指出的是, 早期“内共生假说”模型中的宿主古菌与线粒体祖先的代谢共生模式就是基于产甲烷古菌与其他微生物的代谢共生机制提出的^[23~28]。

1.1.2 DPANN古菌

DPANN古菌超门包括丙盐古菌门(Ca. ‘Diapherotrites’)、小古菌门(Ca. ‘Parvarchaeota’)、谜古菌门(Ca. ‘Aenigmarchaeota’)、纳盐古菌门(Ca. ‘Nanohaloarchaeota’)和纳古菌门(Ca. ‘Nanoarchaeota’)等类群^[17]。其中, 寄生纳古菌(*Nanoarchaeum equitans*)是最早发现的与超嗜热古菌——宿主火球菌(*Ignicoccus hospitalis*)共生获得营养的古菌^[29]。寄生纳古菌具有已知最小的基因组, 缺乏脂、氨基酸和核苷酸等生物合成途径, 被认为是营养缺陷型古菌, 只能通过与其他微生物代谢共生获得能量^[30,31]。乌斯古菌(*Woesearchaeota*)是DPANN古菌的重要成员, 携带编码多个脂肪酸和氨基酸生物合成酶的基因, 表明该亚群具有异养代谢潜能, 可能能够独立生活。基因水平转移分析显示, 乌斯古菌的许多代谢基因可能来自细菌^[32]。总之, 这些结果表明DPANN古菌代谢机制极为多样。

1.1.3 TACK古菌

TACK古菌超门包括奇古菌(*Thaumarchaeota*)、曙古菌(*Aigarchaeota*)、泉古菌(*Crenarchaeota*)、初古菌(*Korarchaeota*)和深古菌(*Bathyarchaeota*)等类群。奇古菌在有氧环境中能将氨氧化为亚硝酸盐, 而在无氧环境中可以将硝酸盐还原为亚硝酸盐获取能量, 例如 *Cenarchaeum symbiosum* 具备完整的二氧化碳固定途径, 并与海绵协同代谢而共生^[33~36]。曙古菌是分布于高温环境的厌氧或兼性厌氧化能自养古菌, 它们可利用一氧化碳、氢气和硫化氢等实现物质能量代谢^[37]。泉古菌则是分布于酸性高温环境的嗜酸嗜热的微生物, 可利用蛋白质和糖等, 个别可通过硫化物的氧化还原实现化能自养^[17]。Ca. *Methanodesulfokores washbur-*

*nensis*是初古菌的典型代表,其基因组中具有甲醇和氢营养型产甲烷途径的相关基因,以及甲烷与亚硫酸盐厌氧氧化和亚硫酸盐与氢还原所必需的基因,表明该古菌可厌氧氧化甲烷和硫酸盐等^[38]。深古菌分布于海洋沉积物,具有降解蛋白质和纤维素以及固定二氧化碳的能力;此外,部分深古菌基因组编码产甲烷的关键酶、细菌叶绿素合成酶等,暗示其具有丰富的物质及能量代谢途径^[39-42]。我国学者长久以来深耕于TACK古菌研究领域,例如王风平教授团队和李猛教授团队合作分析了深古菌在降解芳香烃化合物等方面独特的代谢机制^[43,44],王风平教授团队^[45]还系统分析了深古菌的分类和碳代谢演化;李文均教授团队^[46]深度解析了深古菌在热泉环境中的代谢潜能。最近,农业农村部沼气科学研究所承磊研究员团队^[47]在国际上首次纯化非广古菌门的产甲烷古菌——佛斯特拉古菌(*Verstraetearchaeota*),并获得单一纯培养物*Methanosuratincola petrocarbonis* LWZ-6。该菌属于TACK古菌的分支。

1.1.4 阿斯加德古菌

阿斯加德古菌是2017年被命名的新型古菌类群,目前包括的海姆达尔古菌(*Ca. Heimdallarchaeota*)、洛基古菌(*Lokiarchaeota*)、奥丁古菌(*Ca. Odinarchaeota*)、霍尔德古菌(*Ca. Hodarchaeota*)、涅尔德古菌(*Ca. Njordarchaeota*)、悟空古菌(*Ca. Wukongarchaeota*)等14个类群^[14-16,48]。由于阿斯加德古菌类群在不断增加,并且该类古菌与真核生物及其他古菌的系统发育关系仍待分析,阿斯加德古菌在物种分类上作为超门或门尚无定论。绝大多数阿斯加德古菌具有厌氧异养、兼性厌氧异养和化能自养等多种营养方式,并可利用脂类、脂肪酸、糖和醇等;少数成员依赖细菌代谢产生的氢气和二氧化碳等。阿斯加德古菌可能具有还原性乙酰辅酶A的碳固定途径、短链烷烃氧化途径、新型光营养机制、硝酸盐异化还原和反硝化功能等,提示该类古菌具有丰富多样的物质及能量代谢机制^[49-53]。目前仅有两株洛基古菌获得富集物,并被证实与其他微生物代谢共生;其中一株纯培养菌富集物与硫酸盐还原菌之间存在甲酸盐和氢气的传递^[49,54]。深圳大学李猛团队^[15]首次报道了阿斯加德古菌中存在与其他成员显著不同的氢氧化的化能自养代谢新类群,将其命名为悟空古菌;由于悟空古菌在系统发育关系上与真核生物非常近缘,该古菌的代谢模式拓展了我们对

真核生物古菌祖先代谢特征的认识。

1.2 古菌与真核生物的演化关系

自从Carl Woese提出古菌域以来,关于地球生命树(Tree of Life)是“三域树”(three-domain tree,包括细菌、古菌和真核生物三域)还是“两域树”(two-domain tree,包括细菌和古菌两域)一直存在争论^[16,55]。“三域树”早期证据是细菌、古菌和真核生物16S rRNA序列的差异性,并得到Harris和Kelley^[56]、Ciccarelli等人^[57]及Yutin等人^[58]的论证^[3]。而“两域树”的主要观点是,真核生物直接起源于古菌(图1),该理论最早源于Lake等人^[59]于1984年提出的Eocyte生命树,即Eocytes(泉古菌)与真核生物为属于同一域,该域区别于细菌域(包含细菌和嗜盐古菌)。此后,随着新型古菌类群不断被发现,“两域树”更精细的拓扑结构经多个研究团队的多次优化调整^[15,48,60,61]。

自2015年首次报道洛基古菌后,阿斯加德古菌与真核生物的演化关系为真核生物起源于古菌提供了重要线索。基于系统发育关系分析,Spang等人^[62]最先提出洛基古菌是与真核生物亲缘关系最近的古菌分支;2017年更多阿斯加德古菌的类群被发现,与真核生物亲缘关系最近的分支被修正为海姆达尔古菌^[14];2021年,深圳大学李猛团队^[15]通过重构生命之树,提出悟空古菌是与真核生物最近缘的阿斯加德古菌。同年,上海交通大学王风平团队^[63]提出涅尔德古菌可能是亲缘关系最接近真核生物的古菌类群。最近,Ettema团队^[48]基于重新筛选的标识基因研究阿斯加德古菌与真核生物的亲缘关系,认为霍尔德古菌是与真核生物亲缘关系最近的古菌分支,但该研究所使用的标记基因存在一定的争议。总之,这些研究均表明阿斯加德古菌是迄今为止发现的与真核生物最近缘的原核生物,即支持生命之树的“两域”拓扑结构,然而学术界对于阿斯加德古菌中哪种类群可能是真核生物的古菌祖先依然存在较大分歧。

1.3 阿斯加德古菌与真核生物起源模型

尽管真核生物起源的“内共生假说”提出时间较早,但对于古菌类群及代谢特征认识得不足,致使真核生物古菌祖先的生理特征仍不清楚,难以深刻理解真核生物起源过程中古菌宿主与线粒体祖先的代谢共生关系。近年来,阿斯加德古菌的发现及其代谢特征的研究

究, 促进了真核生物起源模型的完善. Martin团队^[64]在2016年更新了他早期的“氢假说模型(Hydrogen hypothesis)”后, 提出真核生物古菌祖先是一种自养型的洛基古菌, 该古菌可以利用线粒体祖先提供的氢进行固碳. Spang等人^[65]则在2019年提出“逆流模型(reverse flow model)”, 推测真核生物古菌祖先是一种可以利用小分子有机物的厌氧的阿斯加德古菌, 该古菌产生的氢气直接传递给线粒体祖先. 另外, 在近年提出的“互养共栖模型(Syntrophy hypothesis)”中, 真核生物古菌祖先被认为是一种产氢的阿斯加德古菌, 该古菌与利用氢气还原硫酸盐的黏细菌共生^[66]. 值得关注的是, Imachi等人^[49]在研究首次分离到的洛基古菌基础上, 提出真核生物起源的“缠绕-吞噬-内化模型(Entangle-Engulf-Endogenize)”, 即利用简单有机物并产生氢气的阿斯加德古菌与需氢的硫酸盐还原菌代谢共生, 该古菌通过“触手”样的细胞突触结构缠绕、包裹并最终内化硫酸盐还原菌(细胞核祖先), 该嵌合体在后期吞噬 α 变形菌(线粒体祖先)后最终演变为真核生物细胞. 深圳大学李猛团队^[15]在重构阿斯加德古菌关键代谢途径的演化过程基础上, 提出了真核生物起源的“自养型阿斯加德古菌与发酵型细菌代谢共生模型”. 总之, 阿斯加德古菌物质代谢等生理特征的研究, 为“内共生假说”中古菌宿主与线粒体祖先的代谢共生机制提供了重要借鉴.

2 古菌遗传信息传递系统的功能演化

遗传信息的储存和传递是细胞基本生物学过程的

核心, 古菌虽然是原核生物, 不过其遗传信息传递的分子机器与真核生物的相似但更为简单(表1), 如(1) 古菌使用类似真核生物的DNA复制分子机器, 编码真核生物同源的复制起始蛋白复合体(origin recognition complex, Orc)、解旋酶、引发酶和DNA聚合酶等^[8]; (2) 古菌的DNA损伤修复酶与真核生物的具有同源性, 如DNA双链断裂修复途径中的Mre11/Rad50等^[67,68]; (3) 古菌的转录机器与真核生物的同源, 古菌的RNA聚合酶与真核生物RNA聚合酶II的结构和功能相似^[7]; (4) 古菌的转录调控机制与真核生物的类似^[69]. 本节将着重介绍古菌DNA复制和转录系统两个方面的代表性研究进展, 探讨遗传信息传递系统从古菌向真核生物演变过程中的功能演化机制.

2.1 古菌DNA复制系统

2.1.1 古菌复制起始蛋白复合体

复制起始蛋白复合体是DNA复制过程中结合复制原点的分子机器^[70]. 真核生物的复制起始蛋白复合体由6个亚基(Orc1~6)组成, 这些亚基识别复制原点, 并联合Cdc6等蛋白招募下游解旋酶(minichromosome maintenance, MCM). 古菌DNA复制起始过程由Orc1/Cdc6(与真核生物对应名称蛋白同源)完成^[71]. Bell和余群新团队的联合研究^[72]表明, 冰岛硫化叶菌(*Sulfolobus islandicus*)有3个DNA复制起始原点和3个Orc1/Cdc6(arOrc1)蛋白, 其中两个Orc1/Cdc6蛋白参与基因组上临近DNA复制起始原点的起始, 但不形成类似真核生物的起始复合物. 此外, 部分古菌的arOrc2不直接参与DNA复制起始过程, 表明古菌Orc1/Cdc6具有分化

表1 真核生物和古菌的DNA复制及转录系统之比较

Table 1 Comparison of DNA replication and transcription machineries in eukaryotes and archaea

	功能	古菌	真核生物
DNA复制系统	原点识别	arORC1, arORC2	ORC1~6
	DNA解旋	Cdc45, GINS, MCM	Cdc45, GINS, MCM2~7
	ssDNA结合	RPA	RPA
	引发	PriS, PriL, PriX	PriS, PriL, Pol α , B亚基
	延伸	PolB, PolD	Pol ϵ , Pol δ
	滑环装载	PCNA, RFC	PCNA, RFC
	冈崎片段	FEN-1, RNase H	FEN-1, RNase H
转录系统	RNA聚合酶	Pol II同源蛋白	Pol I, Pol II, Pol III
	起始因子	TBP, TFB	TFIIF α , TFIIF β , TBP等
	延伸因子	TFS, Spt4, Spt5, NusA	TFIIS, SPT4, SPT5
	终止因子	aCPSF1	CPSF复合体

的生物学功能^[73]。早期研究认为, 古菌祖先可能有ar-Orc1和arOrc2两个蛋白家族, 推测真核生物的Orc1和Cdc6演化自arOrc1, 而真核生物的Orc2至Orc5可能起源于arOrc2^[8]。

2.1.2 古菌引发酶

引发酶催化RNA引物合成, 古菌和真核生物的引发酶具有同源性, 两者被统称为古菌-真核生物引发酶。古菌引发酶通常是由催化亚基(PriS)和非催化亚基(PriL)构成的异源二聚体(PriSL)。真核生物引发酶不仅含PriSL二聚体, 该二聚体还与DNA聚合酶Pol α 及B亚基形成聚体^[74-76]。中国科学院微生物研究所黄力团队^[77]发现, TACK超门的部分古菌还编码第二个非催化亚基(PriX)或催化亚基与PriX结构域形成的融合蛋白。PriX与真核生物PriL的C末端包含铁硫簇在内的N-端螺旋结构域具有结构相似性, 但其本身并不含铁硫簇^[77]。古菌与真核生物的引发酶虽然相似, 但两者的生化性质并不完全相同, 例如, 真核生物引发酶仅利用NTPs合成引物, 而古菌引发酶可以利用NTPs和dNTPs合成引物, 且具有引物延伸和末端转移活性^[78-81]。黄力团队^[82]还发现, 古菌引发酶具有独特的跨模板合成活性, 因此可能不仅参与DNA复制, 还参与DNA双链断裂修复。

2.1.3 古菌复制型DNA聚合酶

不同古菌分支的复制型DNA聚合酶具有显著的分化。例如, 大部分古菌使用D家族聚合酶(PolD), 而泉古菌基因组编码多个B家族DNA聚合酶PolBs。尽管真核生物编码多个B家族DNA聚合酶(例如Pol α 、Pol δ 、Pol ϵ), 但它们与泉古菌PolB的亲缘关系较远, 因此真核生物B家族DNA聚合酶的起源尚不清楚^[83,84]。此外, 古菌DNA聚合酶PolD的DP2亚基具有DNA聚合活性, 且在蛋白结构上与真核生物B亚基相似, 由此推测真核生物B亚基可能起源于古菌的DP亚基^[85]。

2.2 古菌转录系统

2.2.1 古菌RNA聚合酶

古菌RNA聚合酶与真核生物RNA聚合酶RNAP II在亚基组成和结构上相似, 与细菌RNA聚合酶差异较大^[86]。真核生物的3种RNAP(RNAP I、II和III)分别转录rRNA、mRNA及非编码RNA和tRNA; 这些RNAP具

有类似的结构和核心亚基, 提示它们具有共同的祖先^[87,88]。古菌仅有一种RNAP, 负责转录所有类型的RNA。古菌RNAP具有类似真核生物RNAP的柄状结构, 且两者的组装平台相似^[7,89-92]。真核生物RNAP I、II和III均具有的亚基Rpb8与泉古菌及阿斯加德古菌RNAP的RpoG亚基相似, 为真核生物RNAP可能起源于古菌提供了证据^[82]。

2.2.2 古菌转录调控机制

古菌的基础转录因子TFB和TBP识别启动子核心序列BRE和TATA box, 该机制与真核生物的较为相似; 然而古菌无真核生物的TFA、TFD、TFF和TFH等转录因子, 表明古菌的转录调控机制更为原始简单^[7,93-95]。古菌和真核生物使用同源的转录延伸因子Spt4/5蛋白, 但真核生物Spt4/5有更多的结构域, 暗示其调控机制更为复杂。古菌及真核生物Spt4/5与细菌转录因子NusG结构相似, 提示它们可能来自共同祖先^[96-101]。

2.2.3 古菌转录终止机制

真核生物RNAP II通过终止复合体中的切割与腺苷多聚特异因子CPSF73切割mRNA的3'端启动终止过程。中国科学院微生物研究所东秀珠团队^[102]于2020年报道了首个古菌全局转录终止因子aCPSF1, 发现该蛋白也是通过切割RNA的3'端启动转录终止。aCPSF1是真核生物CPSF73的同源蛋白, 但后者需要其他蛋白协助识别终止子序列以切割mRNA的3'端, 而且终止子的识别与RNA聚合酶C端结构域的磷酸化密切相关^[102,103]。aCPSF1的N端KH结构域可特异识别并结合终止子U-rich序列, 而C端的核酸酶结构域切割RNA的3'端, 因此, 古菌aCPSF1依靠其自身即可行使转录终止功能^[102,104,105]。由此推测, 古菌使用与真核生物相似、但更为简化的转录终止模式, 这为古菌的遗传信息传递系统的功能演化提供了新的证据。

3 古菌类内膜系统分子机器的功能演化

内膜系统是真核细胞内所有膜结构及关联分子机器的总称, 是真核生物细胞内部膜结构分化和物质主动分选转运的基础, 也是真核细胞区别于原核细胞的主要特征。对细胞内物质的主动分选转运是内膜系统

的核心功能, 该功能的执行涉及诸多真核生物特征分子机器的精细协作, 例如, 内吞体表面蛋白首先需要经泛素化修饰系统(ubiquitination system)进行泛素标记, 随后内体分选转运复合体(endosomal sorting complexes required for transport, ESCRT)对被标记的货物蛋白进行识别及分选至多囊泡体(multivesicular body), 最后在多种GTPase(例如Rab和Rag等)调控下使多囊泡体等沿着细胞骨架构成的通道实现定向运输. 由此推知这些真核特征分子机器的起源、共演化和互作调控机制的建立是真核生物起源过程中内膜系统出现的重要前提. 近年研究表明, 以阿斯加德古菌为代表的新型古菌类群的基因组编码内膜系统分子机器蛋白的同源物, 提示真核生物内膜系统的分子基础可能起源于古菌^[15](表2). 本节将介绍古菌ESCRT、泛素化修饰系统和细胞骨架等类内膜系统分子机器功能演化方面的研究进展, 为真核生物内膜系统起源机制提供启示.

3.1 古菌ESCRT

ESCRT是真核生物内膜系统的特征分子机器, 主要由ESCRT-I、-II、-III和Vps4等亚复合体组成; 该分子机器在膜结构外侧行使膜重塑和剪切作用, 参与细胞分裂、膜泡分泌、核膜修复和病毒释放等细胞学过程; ESCRT识别及分选被泛素标记的货物蛋白, 这是内膜系统物质分选转运功能的重要过程^[106]. 早期研究发现, 泉古菌的细胞分裂机器(cell division machinery, Cdv)包含有真核生物ESCRT-III和Vps4的同源蛋白和古菌特有蛋白CdvA, 该系统参与古菌细胞分裂、囊泡

分泌和病毒出芽等过程. 由于Cdv机器缺失ESCRT-I和-II等重要亚复合体, 真核生物ESCRT直接演化自Cdv机器的假说仍有争议^[107]. 近年来, 在阿斯加德古菌基因组中发现编码ESCRT-I、-II、-III和Vps4等同源蛋白的基因, 为真核生物ESCRT起源自古菌的假说提供了又一重要证据^[108]. 通过同源蛋白功能替换的思路, 李猛团队^[109]确证阿斯加德古菌Vps4和真核生物同源蛋白在功能机制上的相似性. 此外, Elia团队^[110]研究发现, 阿斯加德古菌ESCRT-III在哺乳动物细胞中异源表达后可定位到细胞核中, 提示ESCRT在古菌和真核生物中均可结合染色质. Hatano等人^[111]报道了阿斯加德古菌基因组编码一种UEV-Vps23蛋白家族, 该类蛋白是真核生物Vps23(是ESCRT-I的亚基)的同源蛋白, 并且具有类似Vps23的结合泛素的能力; 随后李猛团队^[112]进一步发现, UEV-Vps23家族蛋白可能由结构域UEV和CdvA的部分片段融合产生, 首次揭示了阿斯加德古菌中真核生物特征蛋白的起源机制. 最近, Eugene Koonin团队和李猛团队^[113]在大规模挖掘古菌基因组编码的ESCRT同源蛋白后提出, 古菌共同祖先可能已具有较为简单的ESCRT, 随后该原始ESCRT的亚基通过基因复制及分化逐渐增多, 并且ESCRT在演化至阿斯加德古菌共同祖先时与泛素化修饰系统建立功能协作机制.

3.2 古菌泛素化修饰系统

泛素化修饰系统在真核生物中行使重要的翻译后修饰, 该系统主要包括泛素、泛素激活酶E1、泛素结

表2 真核生物和古菌的内膜系统相关分子机器之比较

Table 2 Comparison of molecular machineries involved in endomembrane system in Eukaryotes and Archaea

	功能单元	古菌	真核生物
ESCRT	ESCRT-0	—	Vps27, Hse1
	ESCRT-I	UEV-Vps23, Vps28	Vps23, Vps28, Vps37
	ESCRT-II	Vps22/36, Vps25	Vps22, Vps25, Vps36
	ESCRT-III	CdvB, Vps2/24/46, Vps20/32/60	Vps2, Vps24, Vps46, Vps20, Vps32, Vps60
	Vps4	CdvC, Vps4	Vps4, Vps60, Vta1
泛素修饰系统	泛素激活	E1	E1
	泛素结合	E2	E2
	泛素连接	E3	E3
	泛素分子	泛素同源蛋白	泛素
细胞骨架系统	细胞骨架	Crenactin, Actin	Actin
	聚合因子	Profilin, Gelsolin	Profilin, Gelsolin
	切割因子	—	Cofilin

合酶E2和泛素连接酶E3等。在与ESCRT协同参与内吞体表面蛋白分选过程时, 泛素化修饰系统将泛素连接在货物蛋白上, 随后该货物蛋白经ESCRT等分选转运至溶酶体降解; 泛素化修饰系统也可以在Vps23上标记泛素使其降解, 以此调控ESCRT功能机制。虽然在嗜盐古菌中存在SAMP1/2的类泛素化修饰机制, 但是与真核生物的泛素化修饰系统功能机制相同的泛素化过程, 仅在嗜古菌*Candidatus Caldiarchaeum subterraneum*和阿斯加德古菌中被发现。然而与嗜古菌不同的是, 阿斯加德古菌还具有ESCRT, 并且该古菌ESCRT的UEV-Vps23可识别和结合古菌泛素, 提示阿斯加德古菌ESCRT可能分选泛素化修饰的货物蛋白。李猛团队^[112]发现阿斯加德古菌的泛素化修饰系统可以在UEV-Vps23上标记单个泛素分子, 表明阿斯加德古菌中存在类似真核生物的泛素化修饰系统和ESCRT的协作机制。然而, 鉴于阿斯加德古菌细胞中尚未发现内膜结构, 泛素化修饰系统和ESCRT之间功能协作的生理意义仍不清楚。

3.3 古菌细胞骨架

细胞骨架是真核细胞特有的、由微丝(主要由肌动蛋白组成)和微管(主要由微管蛋白组成)构成的纤维状网络结构; 细胞骨架除了有支撑细胞形态等重要作用, 也被认为是细胞内物质运输的重要参与者^[114~116]。阿斯加德古菌基因组编码肌动蛋白和微管蛋白的同源蛋白及其上游的调节蛋白(例如Profilin和Gelsolin等), 暗示该古菌细胞可能具有类似真核生物细胞的骨架结构, 相关研究已是“古菌功能演化与真核生物起源”的前沿热点^[15,48,62]。其中以Robinson团队在阿斯加德古菌细胞骨架方面的研究工作最具有代表性, 他们发现该古菌的Profilin和Gelsolin在调控真核生物肌动蛋白方面的功能机制与真核生物接近, 表明真核生物的细胞骨架及调控蛋白可能起源于古菌^[117~120]。遗憾的是, 尽管在洛基古菌中观察到肌动蛋白的形态, 尚未有关于阿斯加德古菌肌动蛋白结构及功能的报道。另外, 由于奥丁古菌的微管蛋白结构已被解析, 真核生物起源过程中微管蛋白功能演化机制有望取得突破^[121]。

3.4 其他类内膜系统分子机器

阿斯加德古菌基因组编码真核生物SNARE(soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor activating protein

receptor)的同源蛋白, 该古菌SNARE和真核生物的同源蛋白可直接相互作用, 表明两者存在功能演化上关联性; 由于SNARE被认为是仅保守存在于真核生物, 并且是承担膜结构融合的关键蛋白, 这些研究表明真核生物SNARE可能起源于古菌^[122]。最近, Tran等人^[123]的报道显示, 阿斯加德古菌具有的GTPase、Roadblock、Longin和TRAPPC3等蛋白在结构域及组装模式等方面, 与真核生物内膜系统中同源蛋白极为相似, 暗示真核生物内膜系统的主要分子基础已在古菌中出现。

4 真核生物起源过程的膜脂分界

细胞膜是细胞内环境和外界环境的动态屏障, 控制着细胞的物质传递和信号传导过程, 是研究早期生命功能演化的重要对象。古菌细胞的膜脂以甘油二醚古菌醇(archaeol)和甘油四醚(GDGs)化合物构成, 它们在甘油构型、疏水碳链结构、碳链与甘油连接方式等方面不同于真核生物及细菌的细胞膜脂, 该现象被称为“膜脂分界”^[10,124,125]。在真核生物起源的“内共生假说”框架下, 线粒体祖先的细菌膜脂及合成途径需要逐渐替代宿主古菌的细胞膜脂及合成途径, 并且最终演变为真核生物细胞; 而在该过程中有两个亟待解决的科学问题: (1) 具有过渡态特征的古菌/细菌混合膜脂是否真实存在? (2) 与膜脂相关的功能蛋白如何演化以适应膜脂替换过程? 围绕这两个科学问题, 本节将从古菌膜脂的合成、古菌/细菌混合膜脂研究、膜脂转变对膜蛋白影响等三个方面的研究探讨古菌向真核生物演化过程中存在的膜脂分界问题。

4.1 古菌膜脂的合成途径与组成特征

对古菌膜脂合成途径的研究是理解真核生物起源过程中膜脂演化的重要前提, 也是预测未培养古菌的膜脂组成的基础。古菌膜脂合成途径主要环节包括甘油二醚合成、四醚的合成和四醚环化修饰等。近年来, 古菌的膜脂合成途径被逐渐揭示, 南方科技大学曾芝瑞团队^[126~129]发现并命名了古菌四醚脂类合成与修饰的关键催化酶。不同古菌的膜脂组成特征可通过培养代表性菌株并进行脂类分析来揭示。例如, 广古菌门中的产甲烷古菌膜脂主要成分是甘油二醚古菌醇及少量的sn-2-OH-archaeol; 部分产甲烷古菌(例如*Methano-*

*caldococcus villosus*等)可合成GDGT-0, 而*Methanospaera stadtmanae*还可合成带五元环的GDGT-1~4^[130,131]. 嗜盐古菌细胞膜脂以双层古菌醇为主, 另含有心磷脂、角鲨烯、类胡萝卜素和甲基萘醌等, 可能与该类古菌生活的高渗透压环境有关^[132]. DPANN古菌普遍缺少完整的甲羟戊酸及古菌膜脂的合成途径^[133], 因此被认为可以选择性或非选择性地从宿主古菌获得膜脂化合物或前体物质^[134-136]. TACK古菌的细胞膜脂以甘油四醚为主; 其中奇古菌可以合成特殊的六元环结构泉古菌醇(crenarchaeol)及同分异构体; 而泉古菌可以合成含有多个五元环的GDGT-4~8以及带有热醇基团的甘油四醚类化合物^[137-139]. 然而, 对于未培养的古菌, 其膜脂的组成特征则需通过分析基因组的相关脂类合成基因来预测. 例如, 大部分阿斯加德古菌的膜脂组成无法通过培养菌株分析获得, 但基于基因组分析提示部分阿斯加德古菌具有完整的古菌四醚合成途径^[126], 洛基古菌基因组编码脂肪酸合成途径相关蛋白, 暗示洛基古菌可能合成具有古菌和细菌碳链特征的混合膜脂化合物^[124,126].

4.2 古菌/细菌膜脂的混合

古菌与细菌(及真核生物)的细胞膜脂在结构上截然不同, 探究古菌/细菌膜脂混合存在的可能性是解答真核生物起源问题的重要方面. 目前研究思路主要有两种: 一种是寻找在自然环境中天然存在的古菌/细菌混合膜脂; 另一种是人工构建具有古菌/细菌混合膜脂的模式生物, 并评估混合膜脂生理特性^[140]. 其中, 在天然混合膜脂研究方面, 已有报道表明古菌基因组存在细菌脂肪酸及合成相关基因, 例如古菌可能具有杂合型脂肪酸合成途径, 该途径可结合脂肪酸- β 氧化途径和甲羟戊酸合成途径等产生脂肪酸碳链, 而Marine group II/III和洛基古菌的基因组中也存在脂肪酸合成途径相关基因^[124,141,142]; 另一方面, 细菌基因组中发现与古菌膜脂合成相关基因, 例如在*Fibrobacteres-Chlorobi-Bacteroidetes*(FCB)细菌超门中发现古菌膜脂合成关键基因^[143,144]. 在人工构建混合膜脂研究方面, 最具代表性的工作是Caforio等人^[145]通过在大肠杆菌中异源表达古菌类异戊二烯合成关键基因, 首次实现了细菌合成不饱和古菌醇, 为古菌/细菌混合膜脂存在的可能性提供重要证据. 另外, 中国科学院深圳先进研究院司同团队^[146]以模式真核生物酿酒酵母作为细胞

底盘, 重构具有G1P构型的古菌膜脂合成通路, 合成了古菌甘油磷脂化合物及具备真核(细菌)特征与古菌特征“双重特征”的杂合中性脂类化合物. 前面提及的FCB细菌所具有的古菌膜脂合成基因在细菌中表达并获得产物, 表明该类细菌具有合成古菌/细菌混合膜脂的潜力^[143].

4.3 膜脂转变对膜蛋白的影响

在古菌向真核生物演变过程中, 膜脂相关蛋白如何演化以适应膜脂转变过程是亟待开拓的研究领域. 目前已知膜结合蛋白功能与膜脂种类、结构和化学修饰紧密联系. 例如真核生物(及细菌)的膜脂带负电荷, 其膜结合蛋白(例如ESCRT-III亚基)常常富集带正电荷氨基酸残基, 但是古菌膜脂以电中性的甘油四醚为主^[108]. 另外, 偶联在膜上的电子传递链合成ATP的效率与细胞膜通透性有关, 其功能演化被认为是真核生物起源过程中涉及能量转变的重要驱动力; 鉴于古菌的细胞膜致密(通透性低), 而细菌/真核生物细胞膜较疏松(通透性高), 尚不清楚电子传递链如何适应两种膜脂结构的转变^[147,148]. 真核生物起源过程中膜脂转变对蛋白功能影响的研究多是停留理论层面的探讨, 鲜有实验方面的验证工作.

5 总结与展望

古菌是与细菌和真核生物并列的第三种生命形式, 其在生物多样性、地球元素循环、人体健康和环境健康以及生物技术创新等方面的作用得到日益关注. 古菌携带着丰富的生命演化信息, 是揭示生命演化规律的关键研究对象. “古菌功能演化和真核生物起源”是基础生命科学领域的前沿, 涉及古菌多样性及物质与能量代谢机制、遗传信息传递系统、类内膜系统分子机器和细胞膜脂演化等多个方面. 我国科研工作者近年来在这些研究领域均做出了原创性重要成果, 已是国际上古菌研究的重要力量^[4]. 结合国际发展研究态势及我国科研工作在该领域的积累, 我们对“古菌功能演化与真核生物起源”的未来研究方向展望如下.

(1) 发现新的古菌类群. 是否存在亲缘关系上更接近真核生物的古菌类群是国际古菌研究的焦点问题之一. 该问题的解决需要通过宏基因组技术挖掘环境中更多的新型古菌类群, 并科学地选用生物标记物来精

确地绘制古菌和真核生物的生命之树。

(2) 古菌培养及遗传学研究. 目前在推测与真核生物最近缘的阿斯加德古菌超门中仅有洛基古菌获得富集培养, 但其生长极为缓慢且无法遗传操作. 采用新型微生物富集培养技术获得更多阿斯加德古菌类群并建立此类古菌的遗传操作系统, 将为研究阿斯加德古菌生物学特征及蛋白功能提供可能。

(3) 挖掘古菌真核特征蛋白. 目前预测古菌基因组中编码的真核特征蛋白主要基于氨基酸序列的同源性, 这无疑会遗漏许多重要的古菌功能蛋白. 未来有望借助AlphaFold等工具, 从蛋白结构层面挖掘古菌类群中更多真核特征蛋白, 以揭示古菌趋向真核生物的蛋白演化过程。

(4) 解析古菌类真核生物基本生物学过程的演化机制. 不同进化分支古菌的DNA复制、RNA转录等遗传信息传递相关分子机器存在结构与功能多样性, 对其进行系统分析和比较, 将有助于揭示基本生物学过程真核生物特征的起源与演化路径。

(5) 研究古菌类真核生物内膜系统的演化机制. 以阿斯加德古菌为代表的古菌类群编码类真核生物内膜系统蛋白的同源蛋白, 对这些古菌蛋白生物学功能机制的研究将为揭示真核生物内膜系统起源过程提供重

要科学依据。

(6) 研究古菌/细菌混合膜脂的生理作用. 利用基因编辑技术构建具有不同古菌/细菌混合膜脂比例的模式生物, 以评估混合膜脂对微生物生理功能的影响, 将有助于解答真核生物起源的“膜脂分界”问题。

(7) 预测真核生物古菌祖先基因组. 随着更多古菌类群的发现及其高质量基因组的获得, 加之古菌与真核生物演化关系的厘清, 将使预测及重构真核生物古菌祖先的基因组成为可能, 借此将会实现对真核生物古菌祖先生物学特征的精确刻画, 有助于揭示真核生物起源机制。

(8) 重构真核生物起源的内共生祖先模型. 通过对真核生物古菌祖先乃至线粒体祖先的基因组及生物学特征的刻画, 将有助于分析真核生物起源的内共生发生的过程及机制, 为预测真核生物起源的内共生祖先模型, 为解答真核生物起源机制及复杂细胞发生过程提供科学依据。

总之, 古菌功能演化与真核生物起源研究正处于取得重大突破的前夜, 我国科研队伍在此领域深耕多年, 并且有很好的科研积累, 相信在国家自然科学基金委员会等的大力支持下, 未来会取得更多颠覆性科研成果, 为提升我国生命科学基础研究竞争力做出更大贡献。

参考文献

- 1 Mills D B, Boyle R A, Daines S J, et al. Eukaryogenesis and oxygen in Earth history. *Nat Ecol Evol*, 2022, 6: 520–532
- 2 Vosseberg J, van Hooff J J E, Köstlbacher S, et al. The emerging view on the origin and early evolution of eukaryotic cells. *Nature*, 2024, 633: 295–305
- 3 Woese C R, Fox G E. Phylogenetic structure of the prokaryotic domain: the primary kingdoms. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1977, 74: 5088–5090
- 4 Dong X Z, Li M, Xiang H, et al. Unraveling the secrets of the third form of life—a review and future perspective on archaeal research in China (in Chinese). *Sci Sin Vitae*, 2019, 49: 1520–1542 [东秀珠, 李猛, 向华, 等. 探秘生命的第三种形式——我国古菌研究之回顾与展望. *中国科学: 生命科学*, 2019, 49: 1520–1542]
- 5 Woese C R, Kandler O, Wheelis M L. Towards a natural system of organisms: proposal for the domains Archaea, Bacteria, and Eucarya. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990, 87: 4576–4579
- 6 Spang A, Caceres E F, Ettema T J G. Genomic exploration of the diversity, ecology, and evolution of the archaeal domain of life. *Science*, 2017, 357: eaaf3883
- 7 Decker K B, Hinton D M. Transcription regulation at the core: similarities among bacterial, archaeal, and eukaryotic RNA polymerases. *Annu Rev Microbiol*, 2013, 67: 113–139
- 8 Makarova K S, Koonin E V. Archaeology of eukaryotic DNA replication. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2013, 5: a012963
- 9 Vosseberg J, van Hooff J J E, Marcet-Houben M, et al. Timing the origin of eukaryotic cellular complexity with ancient duplications. *Nat Ecol Evol*, 2021, 5: 92–100
- 10 Koga Y. Early evolution of membrane lipids: how did the lipid divide occur? *J Mol Evol*, 2011, 72: 274–282
- 11 Muñoz-Gómez S A, Susko E, Williamson K, et al. Site-and-branch-heterogeneous analyses of an expanded dataset favour mitochondria as sister

- to known Alphaproteobacteria. [Nat Ecol Evol](#), 2022, 6: 253–262
- 12 Martijn J, Vosseberg J, Guy L, et al. Deep mitochondrial origin outside the sampled alphaproteobacteria. [Nature](#), 2018, 557: 101–105
 - 13 Koonin E V. Origin of eukaryotes from within archaea, archaeal eukaryome and bursts of gene gain: eukaryogenesis just made easier? [Phil Trans R Soc B](#), 2015, 370: 20140333
 - 14 Zaremba-Niedzwiedzka K, Caceres E F, Saw J H, et al. Asgard archaea illuminate the origin of eukaryotic cellular complexity. [Nature](#), 2017, 541: 353–358
 - 15 Liu Y, Makarova K S, Huang W C, et al. Expanded diversity of Asgard archaea and their relationships with eukaryotes. [Nature](#), 2021, 593: 553–557
 - 16 Zhou Z, Liu Y, Anantharaman K, et al. The expanding Asgard archaea invoke novel insights into Tree of Life and eukaryogenesis. [mLife](#), 2022, 1: 374–381
 - 17 Baker B J, De Anda V, Seitz K W, et al. Diversity, ecology and evolution of Archaea. [Nat Microbiol](#), 2020, 5: 887–900
 - 18 Rinke C, Chuvochina M, Mussig A J, et al. A standardized archaeal taxonomy for the Genome Taxonomy Database. [Nat Microbiol](#), 2021, 6: 946–959
 - 19 Liu Y, Whitman W B. Metabolic, phylogenetic, and ecological diversity of the methanogenic archaea. [Ann New York Acad Sci](#), 2008, 1125: 171–189
 - 20 Larsen H. Halophilic and halotolerant microorganisms—an overview and historical perspective. [FEMS Microbiol Rev](#), 1986, 2: 3–7
 - 21 Ferry J G. How to make a living by exhaling methane. [Annu Rev Microbiol](#), 2010, 64: 453–473
 - 22 Salwan R, Sharma V. Physiology of Extremophiles. Physiological And Biotechnological Aspects of Extremophiles. New York: academic Press, 2020. 13–22
 - 23 McGlynn S E, Chadwick G L, Kempes C P, et al. Single cell activity reveals direct electron transfer in methanotrophic consortia. [Nature](#), 2015, 526: 531–535
 - 24 Wegener G, Krukenberg V, Riedel D, et al. Intercellular wiring enables electron transfer between methanotrophic archaea and bacteria. [Nature](#), 2015, 526: 587–590
 - 25 Haroon M F, Hu S, Shi Y, et al. Anaerobic oxidation of methane coupled to nitrate reduction in a novel archaeal lineage. [Nature](#), 2013, 500: 567–570
 - 26 Raghoebarsing A A, Pol A, van de Pas-Schoonen K T, et al. A microbial consortium couples anaerobic methane oxidation to denitrification. [Nature](#), 2006, 440: 918–921
 - 27 Orphan V J, House C H, Hinrichs K U, et al. Methane-consuming archaea revealed by directly coupled isotopic and phylogenetic analysis. [Science](#), 2001, 293: 484–487
 - 28 Martin W, Müller M. The hydrogen hypothesis for the first eukaryote. [Nature](#), 1998, 392: 37–41
 - 29 Huber H, Hohn M J, Rachel R, et al. A new phylum of Archaea represented by a nanosized hyperthermophilic symbiont. [Nature](#), 2002, 417: 63–67
 - 30 Castelle C J, Brown C T, Anantharaman K, et al. Biosynthetic capacity, metabolic variety and unusual biology in the CPR and DPANN radiations. [Nat Rev Microbiol](#), 2018, 16: 629–645
 - 31 Probst A J, Ladd B, Jarett J K, et al. Differential depth distribution of microbial function and putative symbionts through sediment-hosted aquifers in the deep terrestrial subsurface. [Nat Microbiol](#), 2018, 3: 328–336
 - 32 Huang W C, Liu Y, Zhang X, et al. Comparative genomic analysis reveals metabolic flexibility of Woesearchaeota. [Nat Commun](#), 2021, 12: 5281
 - 33 Lin X, Handley K M, Gilbert J A, et al. Metabolic potential of fatty acid oxidation and anaerobic respiration by abundant members of Thaumarchaeota and Thermoplasmata in deep anoxic peat. [ISME J](#), 2015, 9: 2740–2744
 - 34 Beam J P, Jay Z J, Kozubal M A, et al. Niche specialization of novel Thaumarchaeota to oxic and hypoxic acidic geothermal springs of Yellowstone National Park. [ISME J](#), 2014, 8: 938–951
 - 35 Hallam S J, Konstantinidis K T, Putnam N, et al. Genomic analysis of the uncultivated marine crenarchaeote *Cenarchaeum symbiosum*. [Proc Natl Acad Sci USA](#), 2006, 103: 18296–18301
 - 36 Könneke M, Schubert D M, Brown P C, et al. Ammonia-oxidizing archaea use the most energy-efficient aerobic pathway for CO₂ fixation. [Proc Natl Acad Sci USA](#), 2014, 111: 8239–8244

- 37 Hua Z S, Qu Y N, Zhu Q, et al. Genomic inference of the metabolism and evolution of the archaeal phylum Aigarchaeota. [Nat Commun](#), 2018, 9: 2832
- 38 McKay L J, Dlakić M, Fields M W, et al. Co-occurring genomic capacity for anaerobic methane and dissimilatory sulfur metabolisms discovered in the Korarchaeota. [Nat Microbiol](#), 2019, 4: 614–622
- 39 McKay L J, Hatzepichler R, Inskeep W P, et al. Occurrence and expression of novel methyl-coenzyme M reductase gene (mcrA) variants in hot spring sediments. [Sci Rep](#), 2017, 7: 7252
- 40 Meador T B, Bowles M, Lazar C S, et al. The archaeal lipidome in estuarine sediment dominated by members of the Miscellaneous Crenarchaeotal Group. [Environ Microbiol](#), 2015, 17: 2441–2458
- 41 Evans P N, Parks D H, Chadwick G L, et al. Methane metabolism in the archaeal phylum Bathyarchaeota revealed by genome-centric metagenomics. [Science](#), 2015, 350: 434–438
- 42 Meng J, Wang F, Wang F, et al. An uncultivated crenarchaeota contains functional bacteriochlorophyll a synthase. [ISME J](#), 2009, 3: 106–116
- 43 Zhou Z, Pan J, Wang F, et al. Bathyarchaeota: globally distributed metabolic generalists in anoxic environments. [FEMS Microbiol Rev](#), 2018, 42: 639–655
- 44 He Y, Li M, Perumal V, et al. Genomic and enzymatic evidence for acetogenesis among multiple lineages of the archaeal phylum Bathyarchaeota widespread in marine sediments. [Nat Microbiol](#), 2016, 1: 16035
- 45 Hou J, Wang Y, Zhu P, et al. Taxonomic and carbon metabolic diversification of Bathyarchaeia during its coevolution history with early Earth surface environment. [Sci Adv](#), 2023, 9: eadf5069
- 46 Qi Y L, Evans P N, Li Y X, et al. Comparative genomics reveals thermal adaptation and a high metabolic diversity in “*Candidatus* Bathyarchaeia”. [mSystems](#), 2021, 6: 10.1128/msystems.00252-21
- 47 Wu K, Zhou L, Tahon G, et al. Isolation of a methyl-reducing methanogen outside the Euryarchaeota. [Nature](#), 2024, 632: 1124–1130
- 48 Eme L, Tamarit D, Caceres E F, et al. Inference and reconstruction of the heimdallarchaeal ancestry of eukaryotes. [Nature](#), 2023, 618: 992–999
- 49 Imachi H, Nobu M K, Nakahara N, et al. Isolation of an archaeon at the prokaryote–eukaryote interface. [Nature](#), 2020, 577: 519–525
- 50 Seitz K W, Dombrowski N, Eme L, et al. Asgard archaea capable of anaerobic hydrocarbon cycling. [Nat Commun](#), 2019, 10: 1822
- 51 Seitz K W, Lazar C S, Hinrichs K U, et al. Genomic reconstruction of a novel, deeply branched sediment archaeal phylum with pathways for acetogenesis and sulfur reduction. [ISME J](#), 2016, 10: 1696–1705
- 52 Liu Y, Zhou Z, Pan J, et al. Comparative genomic inference suggests mixotrophic lifestyle for Thorarchaeota. [ISME J](#), 2018, 12: 1021–1031
- 53 Pushkarev A, Inoue K, Larom S, et al. A distinct abundant group of microbial rhodopsins discovered using functional metagenomics. [Nature](#), 2018, 558: 595–599
- 54 Rodrigues-Oliveira T, Wollweber F, Ponce-Toledo R I, et al. Actin cytoskeleton and complex cell architecture in an Asgard archaeon. [Nature](#), 2023, 613: 332–339
- 55 Zhou Z, Liu Y, Li M, et al. Two or three domains: a new view of tree of life in the genomics era. [Appl Microbiol Biotechnol](#), 2018, 102: 3049–3058
- 56 Harris J K, Kelley S T, Spiegelman G B, et al. The genetic core of the universal ancestor. [Genome Res](#), 2003, 13: 407–412
- 57 Ciccarelli F D, Doerks T, von Mering C, et al. Toward automatic reconstruction of a highly resolved tree of life. [Science](#), 2006, 311: 1283–1287
- 58 Yutin N, Makarova K S, Mekhedov S L, et al. The deep archaeal roots of eukaryotes. [Mol Biol Evol](#), 2008, 25: 1619–1630
- 59 Lake J A, Henderson E, Oakes M, et al. Eocytes: a new ribosome structure indicates a kingdom with a close relationship to eukaryotes. [Proc Natl Acad Sci USA](#), 1984, 81: 3786–3790
- 60 Barns S M, Delwiche C F, Palmer J D, et al. Perspectives on archaeal diversity, thermophily and monophyly from environmental rRNA sequences. [Proc Natl Acad Sci USA](#), 1996, 93: 9188–9193
- 61 Guy L, Ettema T J G. The archaeal ‘TACK’ superphylum and the origin of eukaryotes. [Trends Microbiol](#), 2011, 19: 580–587
- 62 Spang A, Saw J H, Jørgensen S L, et al. Complex archaea that bridge the gap between prokaryotes and eukaryotes. [Nature](#), 2015, 521: 173–179
- 63 Xie R, Wang Y, Huang D, et al. Expanding Asgard members in the domain of Archaea sheds new light on the origin of eukaryotes. [Sci China Life Sci](#), 2022, 65: 818–829
- 64 Sousa F L, Neukirchen S, Allen J F, et al. Lokiarchaeon is hydrogen dependent. [Nat Microbiol](#), 2016, 1: 16034
- 65 Spang A, Stairs C W, Dombrowski N, et al. Proposal of the reverse flow model for the origin of the eukaryotic cell based on comparative analyses of Asgard archaeal metabolism. [Nat Microbiol](#), 2019, 4: 1138–1148

- 66 López-García P, Moreira D. The Syntrophy hypothesis for the origin of eukaryotes revisited. *Nat Microbiol*, 2020, 5: 655–667
- 67 Williams R S, Moncalian G, Williams J S, et al. Mre11 dimers coordinate DNA end bridging and nuclease processing in double-strand-break repair. *Cell*, 2008, 135: 97–109
- 68 Hopkins B B, Paull T T. The *P. furiosus* Mre11/Rad50 complex promotes 5' strand resection at a DNA double-strand break. *Cell*, 2008, 135: 250–260
- 69 Soppa J. Transcription initiation in Archaea: facts, factors and future aspects. *Mol Microbiol*, 1999, 31: 1295–1305
- 70 Edgell D R, Doolittle W F. Archaea and the origin(s) of DNA replication proteins. *Cell*, 1997, 89: 995–998
- 71 Costa A, Diffley J F X. The initiation of eukaryotic DNA replication. *Annu Rev Biochem*, 2022, 91: 107–131
- 72 Samson R Y, Xu Y, Gadelha C, et al. Specificity and function of archaeal DNA replication initiator proteins. *Cell Rep*, 2013, 3: 485–496
- 73 Sun M, Feng X, Liu Z, et al. An Orc1/Cdc6 ortholog functions as a key regulator in the DNA damage response in Archaea. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46: 6697–6711
- 74 Plevani P, Foiani M, Valsasini P, et al. Polypeptide structure of DNA primase from a yeast DNA polymerase-primase complex. *J Biol Chem*, 1985, 260: 7102–7107
- 75 Desogus G, Onesti S, Brick P, et al. Identification and characterization of a DNA primase from the hyperthermophilic archaeon *Methanococcus jannaschii*. *Nucleic Acids Res*, 1999, 27: 4444–4450
- 76 Pellegrini L. The Pol alpha-primase complex. *Subcell Biochem*, 2012, 62: 157–169
- 77 Liu B, Ouyang S, Makarova K S, et al. A primase subunit essential for efficient primer synthesis by an archaeal eukaryotic-type primase. *Nat Commun*, 2015, 6: 7300
- 78 Lao-Sirieix S, Bell S D. The heterodimeric primase of the hyperthermophilic archaeon *Sulfolobus solfataricus* possesses DNA and RNA primase, polymerase and 3'-terminal nucleotidyl transferase activities. *J Mol Biol*, 2004, 344: 1251–1263
- 79 Liu L, Komori K, Ishino S, et al. The archaeal DNA primase. *J Biol Chem*, 2001, 276: 45484–45490
- 80 Lao-Sirieix S H, Nookala R K, Roversi P, et al. Structure of the heterodimeric core primase. *Nat Struct Mol Biol*, 2005, 12: 1137–1144
- 81 Hu J, Guo L, Wu K, et al. Template-dependent polymerization across discontinuous templates by the heterodimeric primase from the hyperthermophilic archaeon *Sulfolobus solfataricus*. *Nucleic Acids Res*, 2012, 40: 3470–3483
- 82 Kwapisz M, Beckouët F, Thuriaux P. Early evolution of eukaryotic DNA-dependent RNA polymerases. *Trends Genet*, 2008, 24: 211–215
- 83 Cann I K O, Komori K, Toh H, et al. A heterodimeric DNA polymerase: evidence that members of Euryarchaeota possess a distinct DNA polymerase. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95: 14250–14255
- 84 Martínez-Alvarez L, Deng L, Peng X, et al. Formation of a viral replication focus in *Sulfolobus* cells infected by the rudivirus *Sulfolobus islandicus* rod-shaped virus 2. *J Virol*, 2017, 91: e00486-17
- 85 Raia P, Carroni M, Henry E, et al. Structure of the DP1–DP2 PolD complex bound with DNA and its implications for the evolutionary history of DNA and RNA polymerases. *PLoS Biol*, 2019, 17: e3000122
- 86 Werner F, Grohmann D. Evolution of multisubunit RNA polymerases in the three domains of life. *Nat Rev Microbiol*, 2011, 9: 85–98
- 87 Huet J, Schnabel R, Sentenac A, et al. Archaeobacteria and eukaryotes possess DNA-dependent RNA polymerases of a common type. *EMBO J*, 1983, 2: 1291–1294
- 88 Langer D, Hain J, Thuriaux P, et al. Transcription in archaea: similarity to that in eucarya. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, 92: 5768–5772
- 89 Ramsay E P, Abascal-Palacios G, Daiß J L, et al. Structure of human RNA polymerase III. *Nat Commun*, 2020, 11: 6409
- 90 Fernández-Tornero C, Moreno-Morcillo M, Rashid U J, et al. Crystal structure of the 14-subunit RNA polymerase I. *Nature*, 2013, 502: 644–649
- 91 Bernecky C, Herzog F, Baumeister W, et al. Structure of transcribing mammalian RNA polymerase II. *Nature*, 2016, 529: 551–554
- 92 Werner F. Archaeal RNA polymerase subunits F and P are bona fide homologs of eukaryotic RPB4 and RPB12. *Nucleic Acids Res*, 2000, 28: 4299–4305
- 93 Werner F, Weinzierl R O J. A recombinant RNA polymerase II-like enzyme capable of promoter-specific transcription. *Mol Cell*, 2002, 10: 635–646
- 94 Chen H T, Hahn S. Mapping the location of TFIIB within the RNA polymerase II transcription preinitiation complex. *Cell*, 2004, 119: 169–180
- 95 Plaschka C, Hantsche M, Dienemann C, et al. Transcription initiation complex structures elucidate DNA opening. *Nature*, 2016, 533: 353–358
- 96 Yakhnin A V, Babitzke P. NusG/Spt5: are there common functions of this ubiquitous transcription elongation factor? *Curr Opin Microbiol*, 2014, 18: 68–71

- 97 Werner F. A nexus for gene expression—molecular mechanisms of Spt5 and NusG in the three domains of life. *J Mol Biol*, 2012, 417: 13–27
- 98 Gnatt A L, Cramer P, Fu J, et al. Structural basis of transcription: an RNA polymerase II elongation complex at 3.3 Å resolution. *Science*, 2001, 292: 1876–1882
- 99 Martinez-Rucobo F W, Cramer P. Structural basis of transcription elongation. *Biochim Biophys Acta (BBA)-Gene Regulatory Mech*, 2013, 1829: 9–19
- 100 Schulz S, Gietl A, Smollett K, et al. TFE and Spt4/5 open and close the RNA polymerase clamp during the transcription cycle. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113: E1816–E1825
- 101 Ehara H, Yokoyama T, Shigematsu H, et al. Structure of the complete elongation complex of RNA polymerase II with basal factors. *Science*, 2017, 357: 921–924
- 102 Yue L, Li J, Zhang B, et al. The conserved ribonuclease aCPSF1 triggers genome-wide transcription termination of Archaea via a 3'-end cleavage mode. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48: 9589–9605
- 103 Baejen C, Andreani J, Torkler P, et al. Genome-wide analysis of RNA polymerase II termination at protein-coding genes. *Mol Cell*, 2017, 66: 38–49.e6
- 104 Li J, Yue L, Li Z, et al. aCPSF1 cooperates with terminator U-tract to dictate archaeal transcription termination efficacy. *eLife*, 2021, 10: e70464
- 105 Li J, Zheng X, Li L, et al. The archaeal transcription termination factor aCPSF1 is a robust phylogenetic marker for archaeal taxonomy. *Microbiol Spectr*, 2021, 9: e01539-21
- 106 Vietri M, Radulovic M, Stenmark H. The many functions of ESCRTs. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21: 25–42
- 107 Zhang S X, Lu Z Y, Huang W C, et al. Research progress on eukaryotic-like ESCRT in archaea (in Chinese). *Acta Microbiol Sin*, 2020, 60: 1304–1317 [张思豫, 卢中一, 黄文聪, 等. 古菌ESCRT系统研究进展. *微生物学报*, 2020, 60: 1304–1317]
- 108 Caspi Y, Dekker C. Dividing the archaeal way: the ancient Cdv cell-division machinery. *Front Microbiol*, 2018, 9: 174
- 109 Lu Z, Fu T, Li T, et al. Coevolution of eukaryote-like Vps4 and ESCRT-III subunits in the Asgard archaea. *mBio*, 2020, 11: e00417-20
- 110 Nachmias D, Melnikov N, Zorea A, et al. Asgard ESCRT-III and VPS4 reveal conserved chromatin binding properties of the ESCRT machinery. *ISME J*, 2023, 17: 117–129
- 111 Hatano T, Palani S, Papatziomou D, et al. Asgard archaea shed light on the evolutionary origins of the eukaryotic ubiquitin-ESCRT machinery. *Nat Commun*, 2022, 13: 3398
- 112 Lu Z, Zhang S, Liu Y, et al. Origin of eukaryotic-like Vps23 shapes an ancient functional interplay between ESCRT and ubiquitin system in Asgard archaea. *Cell Rep*, 2024, 43: 113781
- 113 Makarova K S, Tobiasson V, Wolf Y I, et al. Diversity, origin, and evolution of the ESCRT systems. *Mbio*, 2024, 15: e00335-24
- 114 Fourriere L, Jimenez A J, Perez F, et al. The role of microtubules in secretory protein transport. *J Cell Sci*, 2020, 133: jcs237016
- 115 Caviston J P, Holzbaur E L F. Microtubule motors at the intersection of trafficking and transport. *Trends Cell Biol*, 2006, 16: 530–537
- 116 Lanzetti L. Actin in membrane trafficking. *Curr Opin Cell Biol*, 2007, 19: 453–458
- 117 Akil C, Robinson R C. Genomes of Asgard archaea encode profilins that regulate actin. *Nature*, 2018, 562: 439–443
- 118 Akil C, Tran L T, Orhant-Prioux M, et al. Insights into the evolution of regulated actin dynamics via characterization of primitive gelsolin/cofilin proteins from Asgard archaea. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117: 19904–19913
- 119 Akil C, Tran L T, Orhant-Prioux M, et al. Structural and biochemical evidence for the emergence of a calcium-regulated actin cytoskeleton prior to eukaryogenesis. *Commun Biol*, 2022, 5: 890
- 120 Akil C, Kitaoku Y, Tran L T, et al. Mythical origins of the actin cytoskeleton. *Curr Opin Cell Biol*, 2021, 68: 55–63
- 121 Akil C, Ali S, Tran L T, et al. Structure and dynamics of Odinarchaeota tubulin and the implications for eukaryotic microtubule evolution. *Sci Adv*, 2022, 8: eabm2225
- 122 Neveu E, Khalifeh D, Salamin N, et al. Prototypic SNARE proteins are encoded in the genomes of Heimdallarchaeota, potentially bridging the gap between the prokaryotes and eukaryotes. *Curr Biol*, 2020, 30: 2468–2480.e5
- 123 Tran L T, Akil C, Senju Y, et al. The eukaryotic-like characteristics of small GTPase, roadblock and TRAPPC3 proteins from Asgard archaea. *Commun Biol*, 2024, 7: 273
- 124 Villanueva L, Schouten S, Damsté J S S. Phylogenomic analysis of lipid biosynthetic genes of Archaea shed light on the 'lipid divide'. *Environ Microbiol*, 2017, 19: 54–69
- 125 Koga Y. From promiscuity to the lipid divide: on the evolution of distinct membranes in archaea and bacteria. *J Mol Evol*, 2014, 78: 234–242

- 126 Zeng Z, Chen H, Yang H, et al. Identification of a protein responsible for the synthesis of archaeal membrane-spanning GDGT lipids. *Nat Commun*, 2022, 13: 1545
- 127 Zeng Z, Liu X L, Farley K R, et al. GDGT cyclization proteins identify the dominant archaeal sources of tetraether lipids in the ocean. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116: 22505–22511
- 128 Chen Y F, Chen H H, Zeng Z R. Biosynthetic pathways of GDGTs in archaea and bacteria and their biogeochemical implications (in Chinese). *Acta Microbiol Sin*, 2022, 62: 4700–4712 [陈雨霏, 陈华慧, 曾芝瑞. 古菌和细菌四醚膜脂GDGTs的生物合成机制及其生物地球化学意义. *微生物学报*, 2022, 62: 4700–4712]
- 129 Li Y, Yu T, Feng X, et al. Biosynthesis of GMDT lipids by a radical SAM enzyme associated with anaerobic archaea and oxygen-deficient environments. *Nat Commun*, 2024, 15: 5256
- 130 Bauersachs T, Weidenbach K, Schmitz R A, et al. Distribution of glycerol ether lipids in halophilic, methanogenic and hyperthermophilic archaea. *Org Geochem*, 2015, 83–84: 101–108
- 131 Baumann L M F, Taubner R S, Bauersachs T, et al. Intact polar lipid and core lipid inventory of the hydrothermal vent methanogens *Methanocaldococcus villosus* and *Methanothermococcus okinawensis*. *Org Geochem*, 2018, 126: 33–42
- 132 Kellermann M Y, Yoshinaga M Y, Valentine R C, et al. Important roles for membrane lipids in haloarchaeal bioenergetics. *Biochim Biophys Acta (BBA)-Biomembranes*, 2016, 1858: 2940–2956
- 133 Dombrowski N, Lee J H, Williams T A, et al. Genomic diversity, lifestyles and evolutionary origins of DPANN archaea. *FEMS Microbiol Lett*, 2019, 366: fnz008
- 134 Ding S, Hamm J N, Bale N J, et al. Selective lipid recruitment by an archaeal DPANN symbiont from its host. *Nat Commun*, 2024, 15: 3405
- 135 Jahn U, Summons R, Sturt H, et al. Composition of the lipids of *Nanoarchaeum equitans* and their origin from its host *Ignicoccus* sp. strain KIN4/I. *Arch Microbiol*, 2004, 182: 404–413
- 136 Krause S, Gfrerer S, von K gelgen A, et al. The importance of biofilm formation for cultivation of a Micrarchaeon and its interactions with its Thermoplasmatales host. *Nat Commun*, 2022, 13: 1735
- 137 Elling F J, K nneke M, Nicol G W, et al. Chemotaxonomic characterisation of the thaumarchaeal lipidome. *Environ Microbiol*, 2017, 19: 2681–2700
- 138 Schouten S, Hopmans E C, Baas M, et al. Intact membrane lipids of “*Candidatus Nitrosopumilus maritimus*”, a cultivated representative of the cosmopolitan mesophilic group I Crenarchaeota. *Appl Environ Microbiol*, 2008, 74: 2433–2440
- 139 Zeng Z, Liu X L, Wei J H, et al. Calditol-linked membrane lipids are required for acid tolerance in *Sulfolobus acidocaldarius*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115: 12932–12937
- 140 Lombard J, López-García P, Moreira D. The early evolution of lipid membranes and the three domains of life. *Nat Rev Microbiol*, 2012, 10: 507–515
- 141 Lombard J, López-García P, Moreira D. An ACP-independent fatty acid synthesis pathway in archaea: implications for the origin of phospholipids. *Mol Biol Evol*, 2012, 29: 3261–3265
- 142 Dibrova D V, Galperin M Y, Mulkidjanian A Y. Phylogenomic reconstruction of archaeal fatty acid metabolism. *Environ Microbiol*, 2014, 16: 907–918
- 143 Villanueva L, Bastiaan von Meijenf ldt F A, Westbye A B, et al. Bridging the membrane lipid divide: bacteria of the FCB group superphylum have the potential to synthesize archaeal ether lipids. *ISME J*, 2021, 15: 168–182
- 144 Palyzov  A, Guschina I A,  rezanka T. Chiral analysis of glycerol phosphates - can bacteria biosynthesize heterochiral phospholipid membranes? *J Chromatogr A*, 2022, 1676: 463267
- 145 Caforio A, Siliakus M F, Exterkate M, et al. Converting *Escherichia coli* into an archaeobacterium with a hybrid heterochiral membrane. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115: 3704–3709
- 146 Zhang J, Li T, Hong Z, et al. Biosynthesis of hybrid neutral lipids with archaeal and eukaryotic characteristics in engineered *Saccharomyces cerevisiae*. *Angew Chem Int Ed*, 2023, 62: e202214344
- 147 Schut G J, Boyd E S, Peters J W, et al. The modular respiratory complexes involved in hydrogen and sulfur metabolism by heterotrophic hyperthermophilic archaea and their evolutionary implications. *FEMS Microbiol Rev*, 2013, 37: 182–203
- 148 Refojo P N, Sena F V, Calisto F, et al. The plethora of membrane respiratory chains in the phyla of life. *Adv Microb Physiol*, 2019, 74: 331–414

Archaea functional evolution and eukaryogenesis

LU ZhongYi¹, DONG XiuZhu², SHEN YuLong³, ZENG ZhiRui⁴, JING XinYun⁵, ZHOU JinJie¹,
ZOU DaYu¹, Dai Xin², LI ZhiMeng¹, ZHENG XiaoWei², QI Lei², SONG Ning¹, HUANG QiHong³,
LI Jie², ZHENG FengFeng⁴, YANG Wei⁴, LI LingYan², SHE QunXin³, HUANG Li²,
ZHAO GuoPing⁵ & LI Meng^{1*}

¹ *Institute for Advanced Study, Archaeal Biology Centre, Synthetic Biology Research Center, Shenzhen Key Laboratory of Marine Microbiome Engineering, Key Laboratory of Marine Microbiome Engineering of Guangdong Higher Education Institutes, Shenzhen University, Shenzhen 518060, China*

² *State Key Laboratory of Microbial Resources, Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China*

³ *State Key Laboratory of Microbial Technology, Microbial Technology Institute, Shandong University, Qingdao 266237, China*

⁴ *Ocean Science and Engineering, Southern University of Science and Technology, Shenzhen 518055, China*

⁵ *CAS Center for Excellence in Molecular Plant Science, Institute of Plant Physiology and Ecology, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032, China*

* Corresponding author; E-mail: limeng848@szu.edu.cn

The origin of eukaryotes represents a pivotal evolutionary milestone in Earth's history and stands as one of the most profound mysteries in biological sciences. Phylogenetic analyses indicate a closer kinship between eukaryotes and archaea than with bacteria, suggesting a likely archaeal origin for eukaryotes. This archaea-eukaryote affinity is also underscored by shared similar genetic information transfer systems. Recent discoveries of novel archaeal lineages have shed significant light on the functional evolution that may have bridged archaea to eukaryotes. This review synthesizes the latest advancements in our understanding of archaeal functional evolution from four critical perspectives: the diversity and metabolic mechanisms of archaea, the genetic information transfer system, the eukaryotic-like intracellular membrane machinery, and the composition of cellular membrane lipids. Our aim is to elucidate the origins of eukaryotes and to explore the implications of this research for the advancement of biological sciences.

archaea, archaeal gene and protein, functional evolution, archaeal diversity, eukaryogenesis

doi: [10.1360/SSV-2024-0245](https://doi.org/10.1360/SSV-2024-0245)