

核膜血影重复蛋白研究进展*

赵春霞^{1, 2)} 崔映宇^{1, 2, 3)**} 陈义汉^{1, 2, 4, 5)**}

⁽¹⁾ 心律失常教育部重点实验室(同济大学), 上海 200092; ⁽²⁾ 同济大学医学遗传研究所, 上海 200092;

⁽³⁾ 同济大学医学院再生医学系, 上海 200092; ⁽⁴⁾ 同济大学医学院病理与生理学系, 上海 200092;

⁽⁵⁾ 同济大学附属东方医院心脏内科, 上海 200120)

摘要 核膜血影重复蛋白(Nesprins)连接细胞核与多种细胞骨架和(/或)细胞器, 在细胞核与细胞骨架定位、质-核间物质运输和动力传导、核膜构建、细胞迁移、锚定和极性建立等过程中发挥重要作用。本文综述核膜血影重复蛋白的发现、编码基因、结构、功能以及与相关疾病的关系研究现状, 并展望潜在的未来研究动向。

关键词 核膜血影重复蛋白, 细胞骨架, 细胞核, 核纤层蛋白病

学科分类号 Q71, R34, R394

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2013.00186

核膜血影重复蛋白(nuclear envelop spectrin repeat proteins, Nesprins)由英国剑桥大学 Zhang 等^[1]于 2001 年发现于血管平滑肌细胞, 包括两个 II 型完整核膜蛋白——Nesprin-1 和 Nesprin-2。后来, 荷兰和美国学者分别于 2005 年和 2009 年发现另外两个成员 Nesprin-3 和 Nesprin-4^[2-3]。迄今为止, 学界对其编码基因^[4]、蛋白质结构^[5-6]、生理功能^[7]和与相关疾病的关系等进行了一些研究, 目前已成为分子生物学领域的研究热点之一。本文归纳和梳理了

国内外的相关研究进展。

1 Nesprins 编码基因

哺乳动物 Nesprins 家族包括 4 个成员: Nesprin-1~4。其编码基因、GenBank 登录号、染色体定位、大小及组成见表 1。nesprin-2 与 nesprin-1 有 65%同源性^[8]; nesprin-1 基因最大; 而 nesprin-2 与 nesprin-3 定位于同一染色体。

Table 1 The information of Nesprins' encoding genes

表 1 Nesprins 基因信息

Nesprins	编码基因	GenBank 登录号	基因定位	基因组成
Nesprin-1	<i>Syne-1, Myne-1, ENAPTIN</i>	AB018339	6q25	146 个外显子, 145 个外显子, 516 kb
Nesprin-2	<i>Syne-2, NUANCE</i>	AF038963	14q23.2	115 个外显子, 114 个外显子, 373 kb
Nesprin-3	<i>Syne-3</i>	AK098471	14q32.13	17 个外显子, 16 个外显子, 58.2 kb
Nesprin-4	<i>Syne-4</i>	BC038360	19q13.12	8 个外显子, 7 个外显子, 5.5 kb

* 国家重点基础研究发展计划(973)(2013CB531100), 国家自然科学基金委员会创新研究群体项目(81221001), 国家自然科学基金委员会重大国际(地区)合作项目(81120108004), 同济大学医学院扬帆计划项目(2012YF05)资助。

** 通讯联系人。Tel: 021-65983213

崔映宇。E-mail: yycui@tongji.edu.cn

陈义汉。E-mail: yihanchen@tongji.edu.cn

收稿日期: 2013-04-26, 接受日期: 2013-09-26

2 Nesprins 的结构

Nesprins 定位于核膜, 基本结构包括 C 端跨膜区 (Clarsicht, ANC-1 and Syne/Nesprin homology, KASH)、N 端成对串联钙结合蛋白同源域组成的肌动蛋白结合域(actin binding domain, ABD)及两者间多个血影蛋白重复序列形成的棒状区 (spectrin repeat, SR)^[4-5, 9](图 1). 各亚型结构间同中有异.

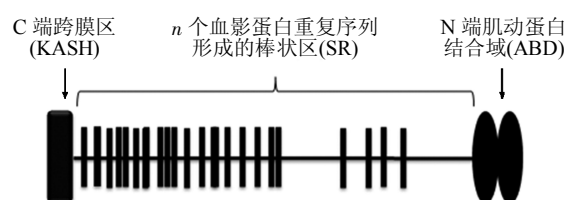


Fig. 1 The structure of Nesprins

图 1 Nesprins 结构

SR 的个数(n)因亚型而异, 某些亚型无 ABD.

C 端 KASH 区将 Nesprins 定位于核膜^[10], 且 Nesprins 亚型间的结构差异主要体现于 C 端^[5]. N 端将分布于内、外核膜的 Nesprins 分别与核质和胞质相联系^[5]. 中间的棒状区为 Nesprins 的主体部分, 几乎全由 SR 样结构组成, 且各亚型间高度保守. 该 SR 结构参与蛋白质互作、二聚体形成并使蛋白质保持弹性, 尚存于许多在胞内起支架作用的蛋白中, 例如 α/β 血影蛋白、 α 肌动蛋白、抗肌萎缩蛋白、血影斑蛋白等^[5, 11-12]. 可把 Nesprins 理解为一个桥梁结构, SR 区为桥梁骨架, 桥的两端分别连接于核膜(C 端)和胞质或核质(N 端).

Nesprin-1 和 Nesprin-2 均定位于内、外核膜, 分子质量分别为 1014MDa 和 796 ku^[5]. 前者由 46 个重复序列组成^[8], 74 个 SR^[13], SR3 与 SR5 形成自连接^[14]; 后者由 18 个重复序列组成^[8], 56 个 SR^[13]. 两者高度同源. Nesprin-1 与 Nesprin-2 的 SR 区均集中于 C 端并被小分子保守序列隔开, 保守序列为螺旋结构, 故具有高度的柔性^[1]. Nesprin-3 定位于外核膜, 相较于 Nesprin-1/2, 结构较小, 分子质量仅 110 ku, 亦有血影蛋白重复序列且可形成同型二聚体^[13]. Nesprin-3 自身无 ABD, 通过网格蛋白 N 端的 ABD 与其相连^[13]. *nesprin-3* 基因编码两个

蛋白亚型, Nesprin-3 α 和 Nesprin-3 β ^[2, 15-16]. Nesprin-4 在家族中最小, 分子质量仅有 42 ku, 含 1 个血影蛋白序列, 无 ABD. Nesprin-1/2/3 分布广泛, 但 Nesprin-4 仅见于分泌性上皮细胞^[13].

3 Nesprins 的功能

Nesprins 的功能随其亚细胞定位不同而异. 定位于外核膜的 Nesprins 主要有三大功能: 定位细胞核与细胞骨架, 促进质-核间物质运输、动力传导以及在细胞迁移、固定和极性建立过程中调节胞质网状系统^[9].

3.1 Nesprin-1

Nesprin-1 是最早发现的一个核膜蛋白, 其功能研究已较深入. 因与 Nesprin-2 同源度较高, 故二者功能部分相同.

研究者分别用转基因^[17]和同源重组^[18]方法过表达或敲除小鼠肌细胞中 Nesprin-1/2 的 KASH 区, 发现过表达肌细胞中 Nesprin-1/2 的 KASH 区会取代大部分内源性 Nesprin-1/2, 并破坏部分突触核的聚集^[17-18]; 只敲除小鼠 Nesprin-1 的 KASH 区出现神经肌肉接头处胞核完全无法固定; 而只敲除 Nesprin-2 的 KASH 区则正常, 但因为 Nesprin-1/2 敲除的小鼠出生不久后即死亡, 故认为 Nesprin-1/2 的功能存在部分交叉^[18]. 另有实验发现, 敲除 Nesprin-2 的 ABD 导致小鼠原始成纤维细胞和角质化细胞核增大、变形^[19]; 沉默 *nesprin-2* 致胞中核变形及核周微管蛋白减少^[20]. 上述实验均提示, Nesprin-1/2 有核定位及维持核形态功能.

敲除小鼠 Nesprin-1 的 KASH 区或 SR, 发现骨骼肌细胞核定位异常、质-核间力传导受阻^[21-22]. 单轴拉伸 *nesprin-1* 敲除的内皮细胞, 其核变厚、横断面水平受力增加. 提示, Nesprin-1 通过丝状肌动蛋白直接连接细胞核至肌动蛋白骨架^[23], 从而在肌动蛋白和细胞核间传导支撑力, 介导整个细胞的动力传导^[24-25].

Nesprin-1 α 等一些小的 Nesprin-1/2 亚型分布于内核膜, 与核纤层蛋白 A(lamin A)及伊默菌素(emerin)相连^[26]. 研究发现在分化的胚胎干细胞中 siRNA 下调 *nesprin-1* 引起核膜形态结构类似于未分化的胚胎干细胞. Nesprin-1 过表达增加细胞核失去形态的趋势, Nesprin-1 连接端亚基敲减则导致其在胚胎干细胞内核膜的不规则分布更加广泛^[27]. 提示 Nesprin-1 与核纤层构建有关. 另外, 大量研

究证实, 细胞核内肌动蛋白在核形成及维持核的结构方面发挥作用^[28], 而 Nesprins 在核仁、各种核散斑和核基质中均有出现, 某些核区可被 Nesprins 的 C 端 KASH 区特异性抗体识别. 表明 Nesprins 可能与核内肌动蛋白及其他已发现的核伴侣互相联系^[8]. 提示 Nesprin-1 在细胞核内与核纤层蛋白 A 相连, 可能参与核纤层建构及染色质重塑.

事实上, Nesprin-1/2 不但经肌动蛋白骨架与核膜相连, 还通过动力蛋白和驱动蛋白连接核膜与细胞器. 首先, 负显性 *nesprin-1* 使成肌细胞和上皮细胞中的高尔基体瓦解, 提示 Nesprin-1 在保持高尔基复合体结构中起作用^[8, 29]; 其次, 这些负显性突变体中, 通过高尔基体的蛋白运输被阻断, 提示 Nesprin-1 可能参与物质从高尔基体到内质网的运输^[30]. 此外, 高尔基体与 Nesprin-1 连接区域的过表达也影响高尔基复合体的形态^[8, 31], 而且, 在 Nesprin-2 变异细胞中可观察到碎裂及绕核排列的高尔基体结构^[20]. 提示 Nesprin-1/2 均与高尔基体有关联, 且在物质运输中发挥作用.

研究发现, siRNA 敲下 *nesprin-1* 后, 内皮细胞循环应变中的再定向被阻止, 细胞迁移速率、局部黏连和底物牵引力均增加, 但非肌型肌球蛋白 II 活性无改变, 提示 Nesprin-1 缺乏可导致黏附、迁移和循环应变诱导的再定向异常^[32]. 证实 Nesprin-1/2 连接动力蛋白和驱动蛋白, 影响核迁移. 研究发现, 多数细胞周期中可见中心体与核膜有联系^[33], 而在 *nesprin-1* 和 *nesprin-2* 同时敲除的小鼠细胞中, 研究人员观察到中心体分离表型且有细胞核迁移障碍^[34], 另有实验证明, Nesprin-2 或驱动蛋白轻链的缺失在创伤和中心体远离核膜运动过程中对细胞极化造成损伤^[20]. 提示, Nesprin-1/2 通过动力蛋白和驱动蛋白连接中心体, 作用于核迁移.

3.2 Nesprin-2

Nesprin-2 与 Nesprin-1 连接的细胞骨架相同, 但连接部位和细胞器略有差异, 功能大体相近. 研究发现, siRNA 敲下 *nesprin-2*, 致纤毛形成早期中心体迁移至根尖细胞表面^[35], 提示 Nesprin-2 可能在纤毛形成过程中发挥作用.

3.3 Nesprin-3

Nesprin-3 无 ABD, 故与细胞骨架的连接属间

接连接, 经网格蛋白连接核膜与中间纤维^[36]. 另外, Nesprin-3 还通过神经元和肌肉细胞的 BPAG1 (bullous pemphigoid antigen 1) 和 MACF (microtubule-actin cross-linking factor) 连接微管^[2, 37]. 实验证明, Nesprin-3 在核迁移后期才发挥作用^[6], 且 Nesprin-3 缺失时, 在皮层建立中的神经元前体和视网膜建立中的光感受器中均发现核迁移障碍^[34, 38]. Nesprin-3 敲除小鼠实验表明睾丸支持细胞中 Nesprin-3 连接网格蛋白于核周, 但此连接并非睾丸形态学和精子发生过程中正常功能发挥所必需^[36]. 故 Nesprin-3 在核迁移中起作用, 但与其他成员在连接微管方面的作用并不重合. 三大骨架系统间存在相互联系, 故尽管 Nesprin-3 缺失减弱了细胞核与中间纤维之间的联系, 细胞却可以提高中间纤维和肌动蛋白纤维的联系, 间接通过 Nesprin-1/2 将肌动蛋白与细胞核相连, 以此保持整个连接的完整性^[6]. Nesprin-1/2/4 在核定位方面通过肌动蛋白及微管发挥着积极的作用, 相比之下, Nesprin-3 在此方面的作用并不明显, 只是在胞质中稳定细胞核并保持其完整性^[6].

3.4 Nesprin-4

Nesprin-4 的功能尚不明确, 但其连接端的驱动蛋白 1 与微管侧面相连, 提示其协助将细胞核定位于基底膜附近^[13]. Nesprin-4 通过与驱动蛋白 1 的间接结合将核膜与微管相连^[9]. 研究显示, 哺乳动物 Nesprin-4 与驱动蛋白轻链相互作用, *nesprin-4* 在内分泌细胞中有限表达, 增加了对调控核迁移功能研究的难度, 但在 HeLa 癌细胞中观察到, Nesprin-4 将驱动蛋白聚集至核被膜并诱导细胞核远离中心体到微管正极端, 表明 *nesprin-4* 的表达与细胞核迁移中中心体和高尔基体到细胞核的位置改变有关^[3, 15].

兹将 Nesprins 的连接部位、连接细胞骨架及相应功能进行梳理归纳 (表 2、图 2). 可见: Nesprin-1/2 与细胞骨架的连接方式为直接连接, 而 Nesprin-3/4 为间接连接; Nesprin-1 与 Nesprin-2 虽然连接部位不完全相同, 但连接于相同的细胞骨架, 故其功能相似; Nesprin-3 是成员中唯一与网格蛋白相连的亚型; Nesprin-1/2/3/4 均与微管相连, 且在核迁移中发挥重要作用; 各 Nesprins 亚型与细胞核、线粒体和高尔基体的联系作用相似.

Table 2 The connection and function of Nesprins
表 2 Nesprins 连接及功能

Nesprins	连接形式	连接部位	连接细胞骨架	连接细胞器	相应功能	参考文献
Nesprin-1	直接连接	1. 丝状肌动蛋白	1. 肌动蛋白	3. 高尔基体, 线粒体, 内	1. 细胞核定位, 维持核形态, 动力传导	[18, 21-25] [8, 26-28] [8, 29-31] [32-34]
		2. 核纤层蛋白 A	2. 中间丝	质网, 中心体	2. 染色质重组, 核纤层构建	
		3. 驱动蛋白 -2	3. 微管	4. 高尔基体, 线粒体, 中	3. 囊泡运输	
		4. 动力蛋白, 动力蛋白激活蛋白	4. 微管	心体	4. 核迁移, 细胞极性建立	
Nesprin-2	直接连接	1. 丝状肌动蛋白, Meckelin 蛋白	1. 肌动蛋白	1. 肌浆网	1. 细胞核定位, 维持核形态, 动力传导, 纤毛形成	[17-20] [8, 26] [20, 33-35]
		2. 核纤层蛋白 A	2. 中间丝		2. 染色质重组, 核纤层构建	
		3. 驱动蛋白 -1, 动力蛋白, 动力蛋白激活蛋白	3. 微管	3. 高尔基体, 中心体, 线粒体	3. 核迁移, 细胞极性建立	
Nesprin-3	间接连接	1. 网格蛋白	1. 中间丝		1. 稳定细胞核	[2, 6, 34, 37-38]
		2. BPAG1, MACF	2. 微管		2. 核迁移, 核变形	
Nesprin-4	间接连接	1. 驱动蛋白 -1	1. 微管	1. 中心体, 高尔基体	1. 核迁移, 细胞极性建立	[3, 13, 15]

本表修改自文献[9]。表中每行的连接部位、连接细胞骨架及功能由序号相对应。BPAG1: 大疱性类天疱疮抗原 1; MACF: 微管肌动蛋白交联因子。

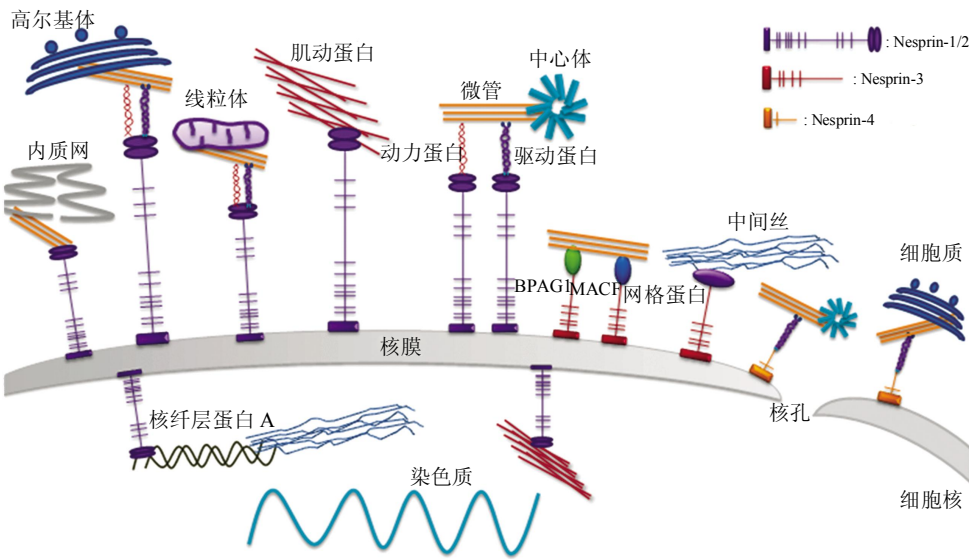


Fig. 2 The connection and function of Nesprins
图 2 Nesprins 的连接及功能

BPAG1: 大疱性类天疱疮抗原 1; MACF: 微管肌动蛋白交联因子。

4 Nesprins 相关疾病

核膜蛋白包括核纤层蛋白、Nesprins 和伊默菌素等, 其变异可致一组人类疾病, 统称核纤层蛋白病 (laminopathies) [39]。其中已知的多种疾病与 Nesprin-1/2/4 相关。分述如下:

4.1 Nesprin-1

核纤层蛋白 A/C 的 *lmna* 基因变异可致心脏和肌肉疾病。在心脏中, 常染色体显性 *lmna* 变异可导致多种与心脏传导系统有关的心肌病。一个 *nesprin-1α* 的 R374H 错义突变的病人, 临床表现为扩张型心肌病伴传导障碍, 其成纤维细胞中的

nesprin-1 α 和核纤层蛋白表达增高, 并在小鼠模型得到佐证. 提示 *nesprin-1* 的变异可能与传导障碍的扩张型心肌病有关^[2]. 后有学者欲验证 Nesprin-1 和肌动蛋白的变化是否在 *lmna* 敲除 (*lmna*^{-/-}) 纯合体小鼠扩张型心肌病中产生影响, 结果发现, *lmna*^{-/-} 心肌症的小鼠心肌细胞中核膜形态改变, Nesprin-1 裂解, 细胞核和骨架分布不均匀, 说明 LINC 介导的细胞核与骨架连接的解离增强了心肌病中机械连接的不稳定性并导致力传导障碍. 细胞核和肌动蛋白表达和分布的变化提示转录和蛋白质结构的缺陷亦导致 *lmna*^{-/-} 心肌症的发生^[40]. 另外人们发现 14q23 的基因变异导致心律失常性右心室发育异常, 而此病是否与 *nesprin-2* 基因突变有关尚待进一步研究^[41].

学者发现一种由 *syne1* 变异引起的小脑共济失调 1 型常染色体隐性小脑共济失调 (autosomal recessive cerebellar ataxia type 1, ARCA1). 临床表现为发展缓慢的迟发型小脑共济失调伴有构音障碍, 辨距不良, 偶见下肢腱反射活跃以及轻微的眼球扫视和平滑移视异常, 为 *nesprin-1* 变异引起血影蛋白重复序列变化, 进而破坏小脑结构所致^[42].

EDMD 综合征 (Emery-Dreifuss 肌营养不良综合征) 是一种迟发型疾病, 后期患者脊柱、颈部僵直, 并发猝死相关心脏缺陷, 主要为扩张型心肌病伴传导阻滞^[43-45]. *lamin A* 和 *emerin* 变异分别可致常染色体 EDMD 综合征和 X 连锁的 EDMD 综合征. 研究发现部分 EDMD 患者 *laminA*、*C* 和 *emerin* 基因正常, 提示 *nesprin* 等其他基因变异也可致 EDMD 发生^[8, 41, 46]. EDMD 患者的成纤维细胞同时伴有 Nesprin-1/2 表达下降, 核形态异常, Nesprins、Emerin 和 Lamin 三者定位错误且相互作用被破坏. 伴有 *syne* 基因突变的 EDMD 患者体内分离的成纤维细胞和肌原细胞的 Emerin 和 Lamin 发生定位错误, 脱离核膜而进入胞质; 将无 *syne* 基因突变的 EDMD 患者细胞用 siRNA 敲减 *nesprin-1/2* 的表达, 成纤维细胞核形态学异常, 同时出现 LaminA/C、LaminB 及 Emerin 的定位错误^[47]. 提示 Nesprin-1/2 与伊默菌素和核纤层蛋白相互作用, 其基因突变导致的蛋白改变可引发 EDMD, 这或为无 *laminA*、*C* 和 *emerin* 基因突变的 Lamin 病因^[41, 48].

先天性多发性关节挛缩征 (autosomal recessive arthrogyriposis multiplex congenita, AR AMC) 是一种

因肌肉、关节囊及韧带纤维化引起的以全身多个关节僵直为特征的综合征^[49]. 连锁分析显示, 此病为 *nesprin-1* 内含子 136 与外显子 137 连接处的保守 AG 连接位点发生突变, 导致内含子变异, 密码子翻译提前终止, 致使 Nesprin-1 的 C 端 KASH 缺失^[50]所致. 提示 *nesprin-1* 与 AMC 发生有关.

另有研究显示 Nesprin-1 和 Nesprin-2 变异分别与结直肠癌和乳腺癌有关^[51], Nesprin-1 的多态性与侵袭性卵巢癌高发相关^[52].

4.2 Nesprin-2

Hutchinson-Gilford 早老综合征 (Hutchinson-Gilford progeria syndrome, HGPS) 可影响全身多个组织, 由核纤层蛋白 A/C 的 S143F 点突变引起^[53]. 有学者在 *laminA* 基因变异 HGPS 病人的成纤维细胞中发现, Nesprin-2 可抵抗细胞核变形^[53]. 核膜上 Nesprin-2 的量越多, HGPS 细胞核变形和染色体结构缺陷越不明显^[53]. 提示 Nesprin-2 在核膜可拮抗 HGPS *lamin A/C* 变异带来的不利影响, 且在衰老中起作用^[7].

Meckel-Gruber 综合征 (MKS) 是一种严重的常染色体隐性遗传病, 多数在新生儿期死于严重中枢神经系统缺陷或肾发育不良, 预后差^[49, 54]. 由编码初级纤毛和基体的基因突变、编码 MKS3 的 *meckelin* 基因突变或编码基部小体蛋白的 *MKS1* 基因平衡易位引起^[54]. 实验显示, MKS 病人细胞中出现 Nesprin-2 重分布以及中心体与细胞核的距离缩小^[55]. 而在纤毛发生过程的细胞极化中 Nesprin-2 肌动蛋白连接的亚型与 Mecklin 暂时共定位. 若干扰 *mecklin* 的表达, 会导致 Nesprin-2 肌动蛋白连接亚型重分布及核变形. 故在纤毛发生过程的细胞极化中, Nesprin-2 与 MKS 密切相关.

4.3 Nesprin-4

最新研究发现, *syne4* c228delAT 截短是两个进行性高频耳聋家系的成因, 并在小鼠得以佐证, Nesprin-4 和 Sun1 缺失小鼠的螺旋器外毛细胞的核定位失常致细胞死亡, 最终导致耳聋发生^[56-57].

5 总结与展望

本文回顾了 Nesprins 的研究脉络与成果, 主要归纳、总结了其结构、功能及相关疾病方面的研究进展. 概言之, Nesprins 包括不同基因编码的四个亚型成员, 定位于核膜, 连接胞质与核质, 参与细胞核与细胞骨架定位、质-核间物质运输及动力传

导、染色质重塑、核膜构建及细胞迁移、固定和极性建立等过程。其基因变异与多种核纤层蛋白病相关，日益受到学者们的重视。

目前，限于条件，人们对 Nesprins 的认识还非常有限，例如：a. 很多研究显示，Nesprins 亚型是利用编码基因的起始端或终止端转录，拟或可变剪接本的翻译产物^[6]，因此，很多小亚型的蛋白质序列并非唯一。目前所发现的亚型，可能仅是整个巨型蛋白的编码基因很少一部分转录本的翻译产物，所以，相关研究得出的结果可能并非十分全面、可靠。b. 仅从 Nesprins 的结构出发研究其功能也有很大局限性，其功能多样性的实现要靠转录后和翻译后修饰来完成，比如说 Nesprins 上存在潜在的磷酸化位点^[11]等。欲透彻研究其功能，尚需全面思维、立体论证，从基因和 / 或蛋白质修饰等其他角度深入研究。c. 迄今，研究者们将重点放在胞内，因 Nesprins 定位于核膜，无疑其发挥功能的空间亦在细胞内，但对于细胞间相互作用有无影响、有多大影响、如何影响、组织之间有何差异，尚需探索。d. Nesprins 结构似桥，但并非仅其亚型两端可连接蛋白，对蛋白骨架互作伙伴知之甚少^[5,58]，正待发现。蛋白质互作伙伴的筛选和鉴定，是全面认识靶蛋白功能的基础和前提。目前常用方法为酵母双杂交、异位过表达靶蛋白 -TAG 并 Co-IP 等，因非原位、高表达，常致假阳性率过高，兼之 Nesprin-1 完整的 ORF(26391 bp)克隆起来相当困难，而仅克隆其部分代替整体去进行相关实验分析，结论难免有以偏概全之嫌，更恐有不客观、有失真实之瑕。我们采用内源表位标记 (endogenous epitope tagging)，使之在自身启动子下表达，可克服上述因过表达而导致的假阳性，筛选到其客观真实的互作伙伴。鉴于 Nesprins 连接质、核，参与质 - 核间物质运输和动力传导，其真实互作伙伴的筛选、鉴定和深研将为相应机制的揭示及认识 Nesprins 参与细胞物流调控、心律失常等动力障碍性疾病发生提供全新的视角。e. Nesprin-3 在细胞中同样发挥重要作用，但尚无明证其与疾病相关，有待深入研究。f. Nesprins 可将力从细胞核传导到细胞膜，甚至贯穿整个细胞，但此力对核内作用研究甚少，是否直接影响基因表达不详。g. 现有研究证实 Nesprin-1/2 与多种心脏、肌肉和神经相关疾病等密切相关。相信，深入研究 Nesprins 功能和机理，将为心律失常、重症肌无力、神经官能症等运动障碍所致重大疾病的防

治提供新的干预和治疗靶标。

参 考 文 献

- [1] Zhang Q, Skepper J N, Yang F, *et al.* Nesprins: a novel family of spectrin-repeat-containing proteins that localize to the nuclear membrane in multiple tissues. *J Cell Sci*, 2001, **114**(Pt 24): 4485-4498
- [2] Wilhelmsen K, Litjens S H, Kuikman I, *et al.* Nesprin-3, a novel outer nuclear membrane protein, associates with the cytoskeletal linker protein plectin. *J Cell Biol*, 2005, **171**(5): 799-810
- [3] Roux K J, Crisp M L, Liu Q, *et al.* Nesprin 4 is an outer nuclear membrane protein that can induce kinesin-mediated cell polarization. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, **106**(7): 2194-2199
- [4] Burke B, Roux K J. Nuclei take a position: managing nuclear location. *Dev Cell*, 2009, **17**(5): 587-597
- [5] Noegel A A, Neumann S. The role of nesprins as multifunctional organizers in the nucleus and the cytoskeleton. *Biochem Soc Trans*, 2011, **39**(6): 1725-1728
- [6] Ketema M, Sonnenberg A. Nesprin-3: a versatile connector between the nucleus and the cytoskeleton. *Biochem Soc Trans*, 2011, **39**(6): 1719-1724
- [7] Starr D A, Fridolfsson H N. Interactions between nuclei and the cytoskeleton are mediated by SUN-KASH nuclear-envelope bridges. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2010, **26**: 421-444
- [8] Warren D T, Zhang Q, Weissberg P L, *et al.* Nesprins: intracellular scaffolds that maintain cell architecture and coordinate cell function?. *Expert Rev Mol Med*, 2005, **7**(11): 1-15
- [9] Mellad J A, Warren D T, Shanahan C M. Nesprins LINC the nucleus and cytoskeleton. *Curr Opin Cell Biol*, 2011, **23**(1): 47-54
- [10] Houben F, Ramaekers F C, Snoeckx L H, *et al.* Role of nuclear lamina-cytoskeleton interactions in the maintenance of cellular strength. *Biochim Biophys Acta*, 2007, **1773**(5): 675-686
- [11] Rajgor D, Shanahan C M. Nesprins: from the nuclear envelope and beyond. *Expert Rev Mol Med*, 2013, **15**: e5
- [12] Autore F, Pfühl M, Quan X, *et al.* Large-scale modeling of the divergent spectrin repeats in nesprins: giant modular proteins. *PLoS One*, 2013, **8**(5): e63633
- [13] Simpson J G, Roberts R G. Patterns of evolutionary conservation in the nesprin genes highlight probable functionally important protein domains and isoforms. *Biochem Soc Trans*, 2008, **36**(Pt 6): 1359-1367
- [14] 杨文钢, 薛松, 连锋. 细胞 Nesprin 蛋白的相关研究. *上海医学*, 2010, **33**(11): 1053-1056
Yang W G, Xue S, Lian F. *Shanghai Med J*, 2010, **33** (11): 1053-1056
- [15] Atai N A, Ryan S D, Kothary R, *et al.* Untethering the nuclear envelope and cytoskeleton: biologically distinct dystonias arising from a common cellular dysfunction. *Int J Cell Biol*, 2012, **2012**: 634214, doi: 10.1155/2012/634214
- [16] Postel R, Ketema M, Kuikman I, *et al.* Nesprin-3 augments peripheral nuclear localization of intermediate filaments in zebrafish. *J Cell Sci*, 2011, **124**(Pt 5): 755-764

- [17] Grady R M, Starr D A, Ackerman G L, *et al.* Syne proteins anchor muscle nuclei at the neuromuscular junction. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, **102**(12): 4359–4364
- [18] Zhang X, Xu R, Zhu B, *et al.* Syne-1 and Syne-2 play crucial roles in myonuclear anchorage and motor neuron innervation. *Development*, 2007, **134**(5): 901–908
- [19] Luke Y, Zaim H, Karakesisoglou I, *et al.* Nesprin-2 Giant (NUANCE) maintains nuclear envelope architecture and composition in skin. *J Cell Sci*, 2008, **121**(Pt 11): 1887–1898
- [20] Schneider M, Lu W, Neumann S, *et al.* Molecular mechanisms of centrosome and cytoskeleton anchorage at the nuclear envelope. *Cell Mol Life Sci*, 2011, **68**(9): 1593–1610
- [21] Puckelwartz M J, Kessler E J, Kim G, *et al.* Nesprin-1 mutations in human and murine cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol*, 2010, **48**(4): 600–608
- [22] Zhang J, Felder A, Liu Y, *et al.* Nesprin 1 is critical for nuclear positioning and anchorage. *Hum Mol Genet*, 2010, **19**(2): 329–341
- [23] Anno T, Sakamoto N, Sato M. Role of nesprin-1 in nuclear deformation in endothelial cells under static and uniaxial stretching conditions. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, **424**(1): 94–99
- [24] Wang N, Tytell J D, Ingber D E. Mechanotransduction at a distance: mechanically coupling the extracellular matrix with the nucleus. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2009, **10**(1): 75–82
- [25] Lombardi M L, Jaalouk D E, Shanahan C M, *et al.* The interaction between nesprins and sun proteins at the nuclear envelope is critical for force transmission between the nucleus and cytoskeleton. *J Biol Chem*, 2011, **286**(30): 26743–26753
- [26] Mislow J M, Kim M S, Davis D B, *et al.* Myne-1, a spectrin repeat transmembrane protein of the myocyte inner nuclear membrane, interacts with lamin A/C. *J Cell Sci*, 2002, **115**(Pt 1): 61–70
- [27] Smith E R, Zhang X Y, Capo-Chichi C D, *et al.* Increased expression of Syne1/nesprin-1 facilitates nuclear envelope structure changes in embryonic stem cell differentiation. *Dev Dyn*, 2011, **240**(10): 2245–2255
- [28] Bettinger B T, Gilbert D M, Amberg D C. Actin up in the nucleus. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2004, **5**(5): 410–415
- [29] Gough L L, Fan J, Chu S, *et al.* Golgi localization of Syne-1. *Mol Biol Cell*, 2003, **14**(6): 2410–2424
- [30] Gough L L, Beck K A. The spectrin family member Syne-1 functions in retrograde transport from Golgi to ER. *Biochim Biophys Acta*, 2004, **1693**(1): 29–36
- [31] Lu W, Schneider M, Neumann S, *et al.* Nesprin interchain associations control nuclear size. *Cell Mol Life Sci*, 2012, **69**(20): 3493–3509
- [32] Chancellor T J, Lee J, Thodeti C K, *et al.* Actomyosin tension exerted on the nucleus through nesprin-1 connections influences endothelial cell adhesion, migration, and cyclic strain-induced reorientation. *Biophys J*, 2010, **99**(1): 115–123
- [33] Starr D A. A nuclear-envelope bridge positions nuclei and moves chromosomes. *J Cell Sci*, 2009, **122**(Pt 5): 577–586
- [34] Zhang X, Lei K, Yuan X, *et al.* SUN1/2 and Syne/Nesprin-1/2 complexes connect centrosome to the nucleus during neurogenesis and neuronal migration in mice. *Neuron*, 2009, **64**(2): 173–187
- [35] Dawe H R, Adams M, Wheway G, *et al.* Nesprin-2 interacts with meckelin and mediates ciliogenesis *via* remodelling of the actin cytoskeleton. *J Cell Sci*, 2009, **122**(Pt 15): 2716–2726
- [36] Ketema M, Kreft M, Secades P, *et al.* Nesprin-3 connects plectin and vimentin to the nuclear envelope of Sertoli cells but is not required for Sertoli cell function in spermatogenesis. *Mol Biol Cell*, 2013, **24**(15): 2454–2466
- [37] Young K G, Kothary R. Dystonin/Bpag1 is a necessary endoplasmic reticulum/nuclear envelope protein in sensory neurons. *Exp Cell Res*, 2008, **314**(15): 2750–2761
- [38] Yu J, Lei K, Zhou M, *et al.* KASH protein Syne-2/Nesprin-2 and SUN proteins SUN1/2 mediate nuclear migration during mammalian retinal development. *Hum Mol Genet*, 2011, **20**(6): 1061–1073
- [39] Bertrand A T, Chikhaoui K, Yaou R B, *et al.* Clinical and genetic heterogeneity in laminopathies. *Biochem Soc Trans*, 2011, **39**(6): 1687–1692
- [40] Nikolova-Krstevski V, Leimena C, Xiao X H, *et al.* Nesprin-1 and actin contribute to nuclear and cytoskeletal defects in lamin A/C-deficient cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol*, 2011, **50**(3): 479–486
- [41] 李小莉, 易岂建. Nesprin: 细胞内一个新的重要的蛋白质. *国际儿科学杂志*, 2008, **35**(5): 413–415
Li X L, Yi Q J. *Int J Pediatr*, 2008, **35**(5): 413–415
- [42] Gros-Louis F, Dupre N, Dion P, *et al.* Mutations in SYNE1 lead to a newly discovered form of autosomal recessive cerebellar ataxia. *Nat Genet*, 2007, **39**(1): 80–85
- [43] Taranum S, Vaylann E, Meinke P, *et al.* LINC complex alterations in DMD and EDMD/CMT fibroblasts. *Eur J Cell Biol*, 2012, **91**(8): 614–628
- [44] Meinke P, Nguyen T D, Wehnert M S. The LINC complex and human disease. *Biochem Soc Trans*, 2011, **39**(6): 1693–1697
- [45] Tiffin H R, Jenkins Z A, Gray M J, *et al.* Dysregulation of FHL1 spliceforms due to an indel mutation produces an Emery-Dreifuss muscular dystrophy plus phenotype. *Neurogenetics*, 2013, **14**(2): 113–121
- [46] Zhang Q, Ragnauth C D, Skepper J N, *et al.* Nesprin-2 is a multi-isomeric protein that binds lamin and emerin at the nuclear envelope and forms a subcellular network in skeletal muscle. *J Cell Sci*, 2005, **118**(Pt 4): 673–687
- [47] Zhang Q, Bethmann C, Worth N F, *et al.* Nesprin-1 and -2 are involved in the pathogenesis of Emery Dreifuss muscular dystrophy and are critical for nuclear envelope integrity. *Hum Mol Genet*, 2007, **16**(23): 2816–2833
- [48] Wheeler M A, Davies J D, Zhang Q, *et al.* Distinct functional domains in nesprin-1alpha and nesprin-2beta bind directly to emerin and both interactions are disrupted in X-linked Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Exp Cell Res*, 2007, **313**(13): 2845–2857
- [49] 易岂建. nesprins 与某些人类疾病研究进展. *国际儿科学杂志*, 2011, **38**(5): 465–467

- Yi Q J. *Int J Pediatr*, 2011, **38**(5): 465–467
- [50] Attali R, Warwar N, Israel A, *et al.* Mutation of SYNE-1, encoding an essential component of the nuclear lamina, is responsible for autosomal recessive arthrogryposis. *Hum Mol Genet*, 2009, **18**(18): 3462–3469
- [51] Sjoblom T, Jones S, Wood L D, *et al.* The consensus coding sequences of human breast and colorectal cancers. *Science*, 2006, **314**(5797): 268–274
- [52] Doherty J A, Rossing M A, Cushing-Haugen K L, *et al.* ESR1/SYNE1 polymorphism and invasive epithelial ovarian cancer risk: an Ovarian Cancer Association Consortium study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2010, **19**(1): 245–250
- [53] Kandert S, Luke Y, Kleinhenz T, *et al.* Nesprin-2 giant safeguards nuclear envelope architecture in LMNA S143F progeria cells. *Hum Mol Genet*, 2007, **16**(23): 2944–2959
- [54] Baala L, Romano S, Khaddour R, *et al.* The Meckel-Gruber syndrome gene, MKS3, is mutated in Joubert syndrome. *Am J Hum Genet*, 2007, **80**(1): 186–194
- [55] Dauer W T, Worman H J. The nuclear envelope as a signaling node in development and disease. *Dev Cell*, 2009, **17**(5): 626–638
- [56] Worman H J, Segil N. Nucleocytoplasmic connections and deafness. *J Clin Invest*, 2013, **123**(2): 553–555
- [57] Horn H F, Brownstein Z, Lenz D R, *et al.* The LINC complex is essential for hearing. *J Clin Invest*, 2013, **123**(2): 740–750
- [58] Maraldi N M, Capanni C, Cenni V, *et al.* Laminopathies and lamin-associated signaling pathways. *J Cell Biochem*, 2011, **112**(4): 979–992

Progress of The Research on Nesprins*

ZHAO Chun-Xia^{1,2)}, CUI Ying-Yu^{1,2,3)**}, CHEN Yi-Han^{1,2,4,5)**}

⁽¹⁾ Key Laboratory of Arrhythmias, Ministry of Education (Tongji University), Shanghai 200092, China;

⁽²⁾ Institute of Medical Genetics, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200092, China;

⁽³⁾ Department of Regenerative Medicine, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200092, China;

⁽⁴⁾ Department of Pathophysiology, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200092, China;

⁽⁵⁾ Department of Cardiology, East Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200120, China)

Abstract The nuclear envelope spectrin repeat proteins (Nesprins), connecting the nucleus with many kinds of cytoskeleton and/or organelles, play important roles in nucleus and cytoskeleton positioning, power and material transporting between nucleus and cytoplasm, nuclear envelope constructing, cell migrating, anchoring and polarizing. Their discoveries, encoding genes, structural characters, functions and related diseases were summarized in this review, and their further research pulses are also prospected meanwhile.

Key words Nesprins, nucleus, cytoskeleton, Laminopathy

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2013.00186

* This work was supported by grants from The National Basic Research Program of China (973 Program) (2013CB531100), Foundation for Innovative Research Groups of The National Natural Science Foundation of China (81221001), The Major International Joint Research Program Fund of China (81120108004) and Yangfan Project of Tongji University School of Medicine (2012YF05).

**Corresponding author. Tel: 86-21-65983213, Fax: 021-65989086

CUI Ying-Yu. E-mail: yycui@tongji.edu.cn

CHEN Yi-Han. E-mail: yihanchen@tongji.edu.cn

Received: April 26, 2013 Accepted: September 26, 2013